

Elīna Sīviņa
ORCID 0000-0001-5122-8679

Metastātiska kolorektālā vēža klīniskie un ģenētiskie prognostiskie un prediktīvie marķieri

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors” (*Ph.D.*) iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – onkoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:

Dr. biol., profesors **Edvīns Miklaševičs**, RSU Onkoloģijas institūts

Dr. med., profesore **Gunta Purkalne**, PSKUS Onkoloģijas klīnika

Rīga, 2020. gads

Anotācija

Kolorektālais vēzis ir viens no izplatītākajiem audzējiem pasaulē. Lai arī agrīna kolorektālā vēža ārstēšanas rezultāti pēdējās desmitgadēs ir ievērojami uzlabojušies, aizvien vēl nav pieejama efektīva metastātiska kolorektālā vēža (mKRV) ārstēšana. Ir arvien vairāk pierādījumu, ka kolorektālais vēzis ir ģenētiski heterogēna audzēju grupa, kurus vieno anatomiskā lokalizācija resnajā zarnā. Slimības agresivitāti un prognozi nosaka gan kolorektālā vēža rašanās onkoģenēzes ceļš, gan audzēja lokalizācija, izplatība, molekulāri ģenētiskās izmaiņas, audzēja mikrovide un stroma, kā arī zarnas mikrobioms. Izprotot kolorektālā vēža rašanās un progresēšanas mehānismus, mums ir iespēja precīzāk piemeklēt katram pacientam atbilstošu ārstēšanas veidu un pagarināt dzīvildzi.

Darba mērķis. Pētījuma mērķis bija pierādīt, ka audzēja klīniskos rādītājus un audzēja hromosomālās izmaiņas var izmantot kā prognostiskus un prediktīvus faktorus pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (mKRV).

Darba metodes. Lai sasniegtu mērķi, promocijas darbs tika sadalīts trīs daļās. Pirmajā pētījuma daļā tika analizēti mKRV pacientu klīniskie un demogrāfiskie rādītāji (vecums, slimības diagnosticēšanas gads, ķīmijterapijas veids un terapijas līniju skaits, metastāžu lokalizācija) un to ietekme uz bezprogresijas un kopējo izdzīvotību. Retrospektīvajā analizē iekļauti 220 pacienti ar mKRV, kas saņēma ķīmijterapiju laika posmā no 2004. līdz 2016. gadam. Otrajā, prospektīvajā, pētījuma daļā tika analizēta divu klīnisko parametru – neitropēnija un laika intervāls līdz trešās līnijas ķīmijterapijas uzsākšanai – ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību 14 pacientiem ar refraktāru mKRV, kuri saņēma trifluridīna/tipiracila (FTD/TPI) terapiju laika posmā no 2016. gada aprīļa līdz 2017. gada janvārim PSKUS un RAKUS/LOC. Trešajā, prospektīvajā, pētījuma daļā tika analizētas masīvas hromosomālās fragmentācijas (*chromothripsis*) ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību mKRV pacientiem, kas saņēma pirmās līnijas ķīmijterapiju ar FOLFOX laika posmā no 2011. gada līdz 2012. gadam, kā arī analizētas biežākās gēnu delēcijas.

Darba rezultāti. Pētījuma rezultāti liecina, ka nerezecējama mKRV pacientu ārstēšana PSKUS un RAKUS/LOC un viņu izdzīvotība ir līdzīga publicēto pētījumu datiem. Netika konstatēta izdzīvotības atšķirība pacientiem ar sinhronu vai metahronu mKRV, bet ievērojami labāka kopējā izdzīvotība (OS) konstatēta pacientiem, kuri saņēma vairāk par vienu ķīmijterapijas līniju (HR 0,36; $p < 0,0001$), kā arī pacientiem, kas jaunāki par 50 gadiem (HR 0,49; $p = 0,0002$). Sliktāka kopējā izdzīvotība bija pacientiem ar multiplām metastāzēm ($p = 0,059$).

Pacientiem ar refraktāru mKRV, kas saņēma FTD/TPI terapiju, konstatēti divi pozitīvi klīniskie prediktīvie marķieri – neutropēnija terapijas saņemšanas laikā un laiks no slimības diagnosticēšanas brīža līdz FTD/TPI uzsākšanai vairāk par 18 mēnešiem. Pagarināta mPFS (HR 0,24, $p = 0,033$) un mOS (HR 0,25; $p = 0,075$) konstatēta pacientiem ar 3. un 4. pakāpes neutropēniju. Līdzīgi, labāka mPFS (HR 0,15; $p = 0,029$) un mOS (HR 0,23; $p = 0,069$) konstatēta pacientiem ar iepriekšējās terapijas ilgumu vairāk par 18 mēnešiem.

Augsts DNS lūzumpunktu nestabilitātes indekss (LNI) un *chromothripsis* ir pozitīvs prediktīvs marķieris mKRV pacientiem, kas saņēma paliatīvu pirmās līnijas FOLFOX tipa ķīmijterapiju. Pacientiem bez *chromothripsis* mPFS bija īsāka (HR 3,43; $p = 0,03$), bet netika konstatēta ietekme uz kopējo izdzīvotību.

Secinājumi. Minētā atrade ļauj secināt, ka mKRV klīniskie un ģenētiskie faktori var tikt izmantoti, lai prognozētu terapijas efektivitāti un slimības gaitu.

Atslēgvārdi. Metastātisks kolorektāls vēzis, *chromothripsis*, trifluridīns/tipiracils, prognostiskie marķieri, prediktīvie marķieri.

Summary

Metastatic colorectal cancer clinical and genetic prognostic and predictive factors

Colorectal cancer is one of the most common cancer types in the world. Although the results of early colorectal cancer treatment have improved significantly in recent decades, no effective therapy is currently available for advanced or metastatic disease. From a genetic standpoint, colorectal cancer is not a single disease, but a heterogeneous group of malignancies arising within the colon. Prognosis of mCRC is determined by oncogenetic pathway, localization of the primary tumour, molecular genetics of cancer, microenvironment and tumour stroma, and host microbiome. The progress in clinical and molecular studies have determined mechanisms of development and progression of colorectal cancer, and also helped to define most effective treatment strategy for each patient to prolong survival.

Aim of the study was to demonstrate that both the clinical factors and chromosomal aberrations can be used as a prognostic and predictive factors in patients with metastatic colorectal cancer.

Methods. The promotion work consists of three separate studies. In the first study, clinical factors (age, year of diagnosis, type of chemotherapy and number of treatment lines, localization of metastases) and their impact on progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were analysed. 220 mCRC patients who received chemotherapy between 2004 and 2016 in P.Stradins CUH Clinic of Oncology (PSCUH) were included in retrospective study. In the second, prospective study, the impact of clinical factors – such as neutropenia and duration of previous treatment – on progression free survival in 14 patients with refractory mCRC receiving trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) from April 2016 to January 2017 in PSCUH and RECUH/LOC were analysed. In the third, prospective study, impact of massive chromosomal fragmentation chromothripsis on progression free survival in 19 mCRC patients receiving first line FOLFOX chemotherapy in 2011–2012 were analysed.

Results. The results of our study revealed that treatment strategy and survival of patients with unresectable mCRC is equal to data from published clinical studies. There was no significant difference in survival between synchronous and metachronous mCRC. Improved overall survival (OS) was observed in patients receiving more than one line of chemotherapy (HR 0.49; $p = 0.0002$), and in patient < 50 years (HR 0.49; $p = 0.0002$), but decreased OS was observed in patients with multiple metastases ($p = 0.059$).

In patients with refractory mCRC receiving FTD/TPI treatment, two positive clinical predictive markers were identified – neutropenia and duration of previous treatment

> 18 months. Increased mPFS (HR 0.24; $p = 0.033$) and mOS (HR 0.25; $p = 0.075$) was observed in patients with Grade 3 and 4 neutropenia. Similarly, increased mPFS (HR 0.15; $p = 0.029$) and mOS (HR 0.23; $p = 0.069$) was observed in patients with duration of previous treatment > 18 months.

High breakpoint instability index (BPI) and chromothripsis are positive predictive markers in mCRC patients receiving first line FOLFOX chemotherapy. In patients without chromothripsis, mPFS was decreased (HR 3.43; $p = 0.03$), but the impact on OS was not detected.

Conclusion. Different clinical and genetic factors may be used as a predictive and prognostic markers in treatment of mCRC.

Keywords. Metastatic colorectal cancer, chromothripsis, trifluridine/tipiracil, prognostic makers, predictive markers.

Saturs

Darbā lietotie saīsinājumi	8
Ievads.....	10
Problēmas aktualitāte.....	10
Darba mērķis.....	10
Darba uzdevumi.....	10
Darba hipotēze.....	11
Pētījuma zinātniskā novitāte.....	11
Sadarbības partneri un materiāli tehniskais nodrošinājums.....	11
Darba struktūra un autora personīgais ieguldījums.....	11
Ētiskie aspekti.....	12
1. Literatūras apskats.....	13
1.1. Kolorektālā vēža epidemioloģija.....	13
1.2. Kolorektālā vēža etioloģija.....	16
1.3. Kolorektālā vēža onkoģenēze.....	17
1.3.1. Sporādiska kolorektālā vēža onkoģenēze.....	18
1.3.2. <i>Chromothripsis</i>	20
1.3.3. Pārmantota kolorektālā vēža onkoģenēze.....	23
1.4. Kolorektālā vēža klasifikācija.....	25
1.5. Kolorektālā vēža molekulāri ģenētiskais raksturojums.....	29
1.5.1. <i>KRAS</i> gēns.....	31
1.5.2. <i>BRAF</i> gēns.....	32
1.5.3. <i>PI3K</i> gēns.....	33
1.5.4. <i>PTEN</i> gēns.....	34
1.5.5. EGFR.....	34
1.6. Vēlīns jeb metastātisks kolorektālais vēzis.....	35
1.7. Metastātiska kolorektālā vēža ārstēšana	36
1.7.1. Rezecējama mKRV ārstēšana.....	36
1.7.2. Nerezecējama mKRV ārstēšana.....	38
1.7.3. Citotoksiskie medikamenti.....	39
1.7.4. Mērķa (bioloģiskā) terapija.....	43
1.7.5. Ķīmijterapijas un mērķa terapijas secība metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanā.....	47
1.8. Metastātiska kolorektālā vēža terapijas efektivitātes rādītāji.....	52
1.8.1. Vēža marķieri.....	52
1.8.2. Radioloģiskie izmeklējumi.....	53

1.8.3.	Dzīvildze kā terapijas efektivitātes rādītājs	54
1.8.4.	Cirkulējošie ģenētiskie vēža marķieri.....	55
2.	Materiāls un metodes	58
2.1.	Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.....	58
2.2.	Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kas saņem FTD/TPI	59
2.3.	<i>Chromothripsis</i> kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors.....	60
3.	Rezultāti.....	63
3.1.	Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā	63
3.2.	Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kas saņem FTD/TPI.....	73
3.3.	<i>Chromothripsis</i> kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors	75
3.4.	Delēciju analīze pacientiem ar <i>chromothripsis</i>	81
4.	Diskusija.....	87
4.1.	Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.....	87
4.2.	Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kuri saņem FTD/TPI	89
4.3.	<i>Chromothripsis</i> kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors	91
	Secinājumi.....	94
	Praktiskās rekomendācijas	95
	Izmantotā literatūra	96
	Publikācijas un ziņojumi par darba tēmu	120
	Pateicības.....	122
	Pielikumi.....	123
1.	pielikums. Ētikas komisijas atļauja.....	124
2.	pielikums. Pacienta informācijas un piekrišanas veidlapa.....	125
3.	pielikums. Pacienta piekrišanas veidlapa TAS-102 līdzjūtības zāļu lietošanai.....	127
4.	pielikums. Informācija pacientam.....	129

Darbā lietotie saīsinājumi

5-FU	5-fluoruracils	
AJCC	Amerikas Apvienotā vēža komiteja	<i>American Joint Committee of Cancer</i>
<i>APC</i>	adenomatozās zarnu polipozes gēns	<i>adenomatous polyposis coli (gene)</i>
<i>BRAF</i>	B-Raf protoonkogēns	<i>B-Raf proto-oncogene, serine-threonine kinase</i>
CIMP	CpG metilēšanas fenotips	<i>CpG island methylator phenotype</i>
CIN	hromosomāla nestabilitāte	<i>chromosomal instability</i>
CISH	hromogēna <i>in situ</i> hibridizācija	<i>chromogenic in situ hybridization</i>
CMS	molekulārais apakštips	<i>consensus molecular subtype</i>
CNV	kopiju skaita variācijas	<i>copy number variations</i>
CVŠ	cirkulējošās vēža šūnas	
dMMR	nepietiekama gēnu kļūdu labošana	<i>mismatch repair deficient</i>
DT	datortomogrāfija	
EGFR	epidermālā augšanas faktora receptors	<i>epidermal growth factor receptor</i>
FGFR	fibroblastu augšanas faktora receptors	<i>fibroblast growth factor receptor</i>
FISH	fluorescenta <i>in situ</i> hibridizācija	<i>fluorescence in situ hybridization</i>
FTD/TPI	trifluridīns/tipiracils	<i>Trifluridine/Tipiracil</i>
HER2	cilvēka epidermas augšanas faktora receptors 2	<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>
IGF2R	insulīnam līdzīgā augšanas faktora 2 receptors	<i>insulin-like growth factor 2 receptor</i>
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse	
<i>KRAS</i>	<i>Kirsten Ras</i> onkogēns	<i>Kirsten Ras oncogene homolog</i>
KRV	kolorektāls vēzis	
LGR5	leicīnu saturošs G-proteīna receptors 5	<i>leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5</i>
LPI	lūzumpunktu indekss	<i>breakpoint instability index</i>
mKRV	metastātisks kolorektāls vēzis	
MMR	gēnu kļūdu labošana	<i>mismatch repair</i>
mOS	vidējā kopējā izdzīvotība	<i>median overall survival</i>
mPFS	vidējā bezprogresijas izdzīvotība	<i>median progression free survival</i>
MSI	mikrosatelītu nestabilitāte	<i>microsatellite instability</i>

MSI-H	augsta mikrosatelītu nestabilitāte	<i>microsatellite instability-high</i>
MSS	mikrosatelītu stabils	<i>microsatellite stable</i>
mut	mutēts	<i>mutant</i>
OS	kopējā izdzīvotība	<i>overall survival</i>
PD1	programmētās šūnu nāves proteīns 1	<i>programmed cell death protein 1</i>
PDGFR	trombocītu augšanas faktora receptors	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>
PFS	bezprogresijas izdzīvotība	<i>progression free survival</i>
PI3K	fosfoinozitīda 3 kināze	<i>phosphoinositide-3-kinase</i>
PIK3CA	fosfatidilinozitola bifosfāta kināzes katalītiskā apakšvienība alfa	<i>phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>
pMMR	pietiekama gēnu kļūdu labošana	<i>mismatch repair proficient</i>
<i>PTEN</i>	fosfatāzes un tenzīna homologs (gēns)	<i>phosphatase And Tensin Homolog (gene)</i>
TGFβR2	transformējošā augšanas faktora β receptors 2	<i>transforming growth factor β receptor 2</i>
TNM	audzējs, limfmezgli, metastāzes (klasifikācija)	<i>Tumor, Node, Metastases (staging system)</i>
TP53	audzēja proteīns P53	<i>tumor protein P53</i>
VEGF	vaskulārais endoteliālais augšanas faktors	<i>vascular endothelial growth factor</i>
wt	neizmainīts (gēns)	<i>wild type</i>

Ievads

Problēmas aktualitāte

Kolorektālais vēzis ir viena no biežākajām onkoloģiskajām saslimšanām pasaulē, ieņemot otro vietu vīriešu un trešo vietu sieviešu vidū. Kolorektālais vēzis ir otrs biežākais vēža izraisītais nāves cēlonis Eiropā. Visā pasaulē tiek atklāti aptuveni 1,8 miljoni jauni zarnu vēža gadījumi katru gadu, trešā daļa pacientu mirst šīs diagnozes dēļ. Jēdziens kolorektālais vēzis ietver sevī labās puses resnās zarnas vēzi (aklā zarna, augšupejošā zarna, šķērszarna), kreisās puses resnās zarnas vēzi (lejupejošā zarna, sigmoidveida zarna) un taisnās zarnas vēzi (15 cm resnās zarnas posms virs anālās atveres). Šis iedalījums ir balstīts uz atšķirīgo klīnisko ainu, audzēja ģenētiku, ārstēšanas taktiku un prognozi. Vērtējot ģenētiskās izmaiņas, kolorektālo vēzi nevar uzskatīt par vienkāršu orgāna saslimšanu, bet gan par heterogēnu ļaundabīgo audzēju grupu, kurus saista anatomiskā lokalizācija resnajā zarnā. Metastātiska kolorektālā vēža genoma izpēte ļauj noteikt prognostiskos un predikatīvos faktorus, kurus var izmantot klīniskajā praksē. Biežāk aprakstītie ir KRAS, NRAS un BRAF alēliskie varianti, kurus izmanto medikamentozās pretvēža terapijas izvēlē, kā arī DNS reparācijas gēnu patogēnie varianti (MMR, mismatch repair), kas rada mikrosatelītu nestabilitāti un ietekmē pacienta prognozi. Gēnu sekvenēšanas un kopiju skaita variāciju analīze atklāj multiplas hromosomālās aberācijas un gēnu mutācijas, kas rodas onkoģenēzes procesā un turpmāk nosaka audzēja agresivitāti, terapijas rezistenci un prognozi, kā arī atklāj dažādus sporādiskā un pārmantotā kolorektālā vēža onkoģenētiskos mehānismus.

Latvijā tiek veiktas gan lokālas ārstēšanas metodes, gan metastāžu ķirurģiska rezekcija, vai medikamentozā terapija. Jāatzīmē arī būtisks fakts, ka no 2018. gada kompensējamo zāļu sarakstam ir pievienoti vairāki mūsdienīgi mērķterapijas preparāti, kas dod iespēju mūsu pacientiem dzīvot ilgāk. Taču vislielākās grūtības ārsta praksē rodas ar iepriekš jau ārstētiem pacientiem, kuri kļuvuši rezistenti pret saņemto ķīmijterapiju.

Darba mērķis

Pierādīt, ka klīniskos rādītājus un audzēja hromosomālās izmaiņas var izmantot kā prognostiskus un predikatīvus faktorus pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (mKRV).

Darba uzdevumi

1. Izvērtēt faktorus, kas ietekmē bezprogresijas (PFS) un kopējo izdzīvotību (OS). metastātiska kolorektālā vēža pacientiem, kas ārstēti P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.

2. Izvērtēt klīnisko rādītāju – neitropēnijas un iepriekš saņemtās ārstēšanas ilguma – ietekmi uz PFS un OS pacientiem ar refraktāru mKRV, kuri saņem trifluridīna/tipiracila (FTD/TPI) terapiju.
3. Noteikt lūzumpunktu skaita un chromothripsis ietekmi uz PFS un OS.
4. Noteikt biežākās gēnu delēcijas pacientiem ar chromothripsis.

Darba hipotēze

Metastātiska kolorektālā vēža prognozi ietekmē gan klīniski, gan molekulāri faktori. mKRV šūnās ir multipli hromosomāli pārrāvumi un delēcijas, kas rodas agrīni onkoģenēzes procesā un ietekmē turpmāko slimības prognozi un medikamentozās ārstēšanas efektivitāti.

Pētījuma zinātniskā novitāte

Pirmo reizi Latvijā veikta metastātiska kolorektālā vēža genoma kopiju skaita variāciju analīze.

Pētījumā iegūti dati par kolorektālā vēža genoma izmaiņām, kuras varētu izmantot kā prognostiskos un ārstēšanas prediktīvos biomarkierus.

Sadarbības partneri un materiāli tehniskais nodrošinājums

Pacientu atlase, ārstēšana, novērošana un asins paraugu savākšana veikta P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.

Audu paraugi no parafīna blokiem turpmākai genoma analīzei iegūti P.Stradiņa KUS Patoloģijas institūtā.

Vēža genoma analīze veikta Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas institūtā.

Daļa pētījuma veikta Lonsurf pirmsreģistrācijas pacientu līdzjutības programmas ietvaros – 2 pacienti ārstēšanu saņēma P. Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā, bet 12 pacienti – RAKUS Latvijas Onkoloģijas centra Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnikā.

Darba struktūra un autora personīgais ieguldījums

Promocijas darba autore ir atlasījusi pacientus pētījumam, vadījusi ārstēšanu un novērošanu, kā arī reģistrējusi pacientu klīniskos un ģenētiskos datus, veikusi to statistisko apstrādi un analīzi. Autore ir sarakstījusi šo darbu un ar to saistītās publikācijas.

Ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai 2011. gada 6. oktobrī tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja (1. pielikums). Pētījums veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju atbilstoši labas klīniskās prakses nolikumam. Visi pētījumā iesaistītie pacienti ir parakstījuši informētās piekrišanas formu (2. pielikums) divos eksemplāros, no kuriem viens eksemplārs glabājas pie pacienta, bet otrs – P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.

Visi pacienti, kas piedalījās FTD/TPI pirmsreģistrācijas pacientu atbalsta programmā, ir parakstījuši pētāmā informētās rakstveida piekrišanas formu (3. pielikums).

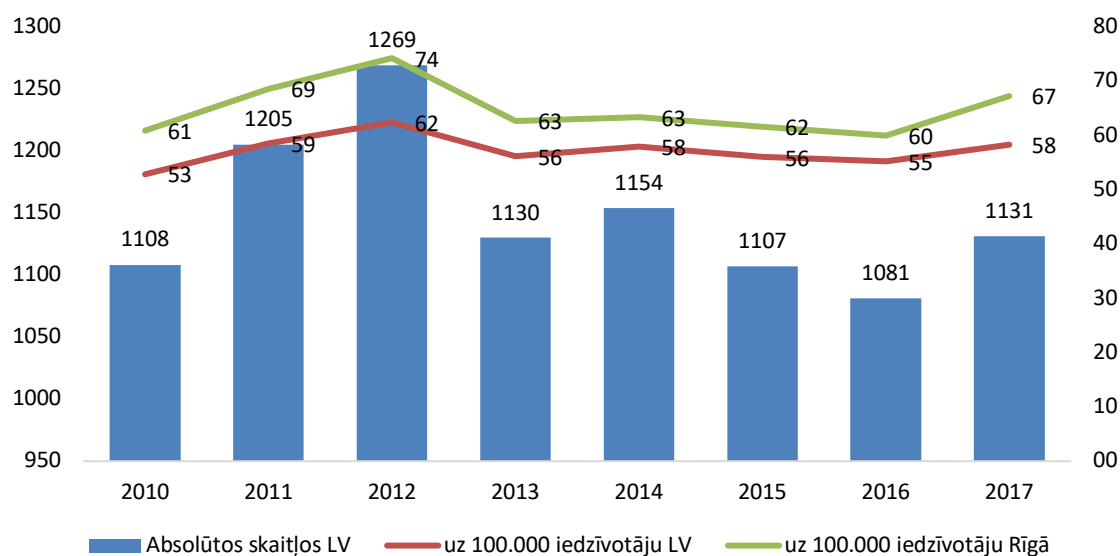
1. Literatūras apskats

1.1. Kolorektālā vēža epidemioloģija

Latvijas dati

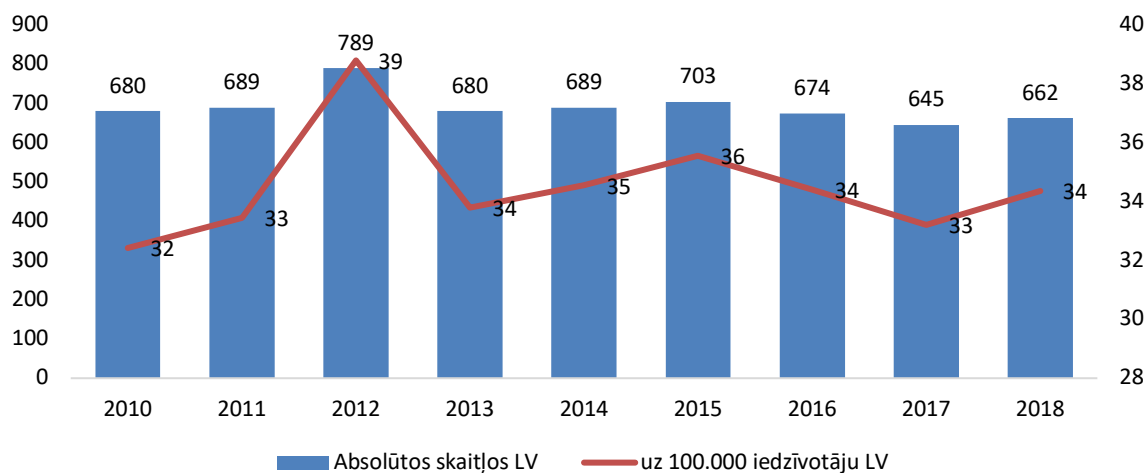
Saslimstība ar kolorektālo vēzi Latvijā pēdējo 10 gadu laikā nav būtiski mainījies. 2010. gadā reģistrēti 11 180 primārie onkoloģiskie pacienti, no kuriem 1108 bija diagnosticēts kolorektālais vēzis, bet 2017. gadā no 11 762 primārajiem pacientiem kolorektālais vēzis diagnosticēts 1 131 pacientam (SKPC, 2017).

Kolorektālā vēža saslimstība Latvijā pieaug – 1998. gadā kolorektālā vēža biežums bija 39,1, 2010. gadā – 52,8, bet 2017. gadā – 58,2 uz 100 000 iedzīvotāju gadā (1.1. att.). Pēc GLOBOCAN datiem 2018. gadā tika reģistrēti 1550 saslimšanas gadījumi (t.i. 12,7 % no visiem audzējiem).



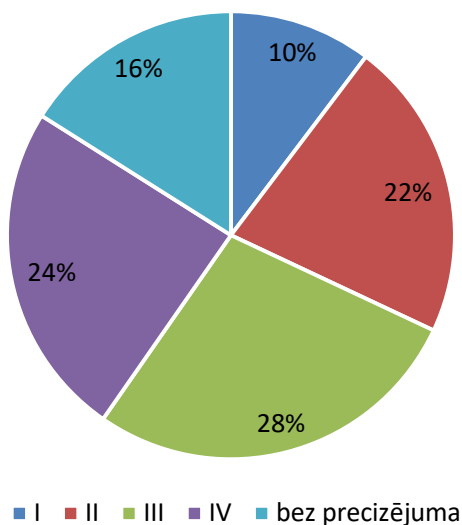
1.1. att. Saslimstība ar kolorektālo vēzi (C18-C21) Latvijā (SPKC dati)

Mirstība no kolorektālā vēža Latvijā paaugstinās – ja 1998. gadā tā bija 25,2, tad 2017. gadā – 33,2 uz 100 000 iedzīvotāju gadā, kas ir izskaidrojams ar saslimstības pieaugumu (1.2. att.).



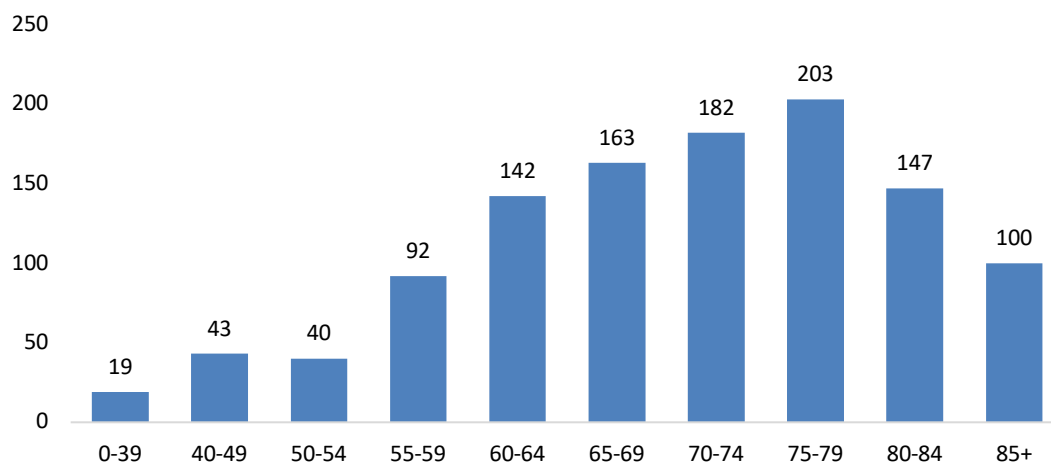
1.2. att. Mirstība no kolorektālā vēža (C18-C21) absolūtos skaitļos un uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā (SPKC dati)

Latvijā 2010. gadā agrīni, t.i., 1. vai 2. stadijā, kolorektālo vēzi diagnosticēja tikai 35,7 % gadījumu, bet IV stadijas pacienti bija 24,4 % no kopējā skaita. Statistika pēdējos gados nav mainījusies – 2017. gadā agrīni diagnosticēts vēzis bija 32 % pacientu, bet IV stadijas vēzis konstatēts 24,3 % pacientu (1.3. att.).



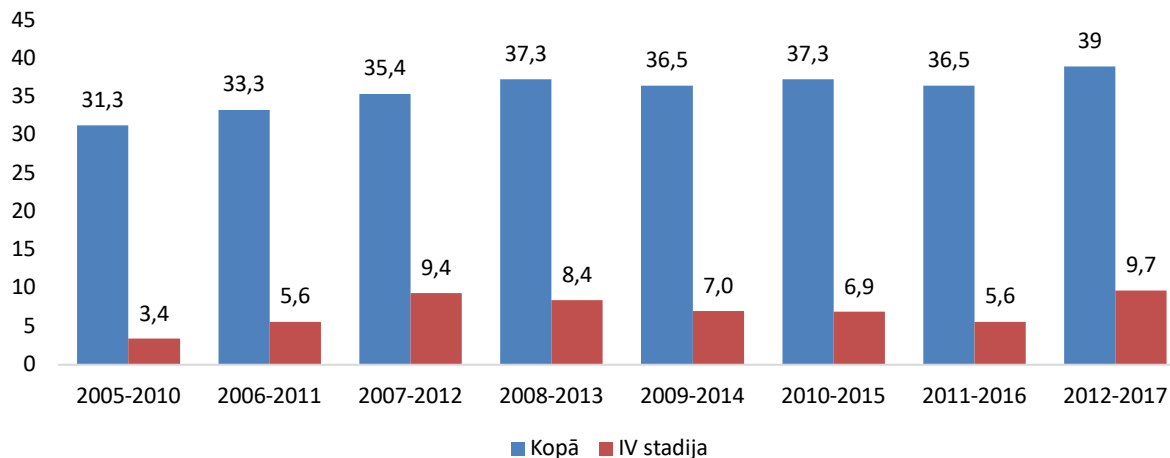
1.3. att. Kolorektālā vēža (C18-C21) stadiju sadalījums 2017. gadā Latvijā (SPKC dati)

2017. gadā ar kolorektālo vēzi saslima 536 vīrieši (60,0 uz 100 000 iedzīvotāju) un 595 sievietes (56,7 uz 100 000 iedzīvotāju), bet nomira 321 vīrietis (36,0 uz 100 000) un 324 sievietes (30,9 uz 100 000). 82,8 % saslimušo un 88,5 % mirušo bija vecāki par 60 gadiem (SPKC, 2017), (1.4.att.).



1.4. att. Saslimstība ar kolorektālo vēzi 2017. gadā dažādās vecuma grupās. 5 % pacientu bija vecumā līdz 49 gadiem (SPKC dati)

Latvijas vēža slimnieku reģistra dati liecina, ka kolorektālā vēža pacientu 5 gadu dzīvildze Latvijā būtiski nemainās – 38,5 % 2002.–2007. gadā un 39 % 2012.–2017. gadā (SPKC, 2017). To ietekmē augsts vēlīni diagnosticēto stadiju īpatsvars. Piecu gadu dzīvildze pacientiem ar IV stadijas kolorektālo vēzi Latvijā 2012.–2017.gadā ir tikai 9,7 % pacientu (1.5. att.). Visu stadiju kolorektālā vēža pacientu pirmā gada letalitāte 2016. gadā bija 35,5 %, bet IV stadijas – 66,1 %.



1.5. att. 5 gadu dzīvildze visiem pacientiem kopā un IV stadijas pacientiem atsevišķi dažādos laika periodos (SPKC dati)

Pasaules dati

Pasaulē kolorektālā vēža saslimstība ir augsta, tas ieņem trešo vietu aiz plaušu un krūts dziedzeru vēža. Pēc GLOBOCAN datiem 2018. gadā tika diagnosticēti 1 849 518 jauni kolorektālā vēža gadījumi (10,2 % no visām onkoloģiskajām saslimšanām) un nomira 880 792

pacienti (9,2 % no visiem vēža pacientiem). Augstākā saslimstība ir Austrālijā, Jaunzēlandē, Eiropā un Ziemeļamerikā, bet zemākā – Āfrikā un Centrālāzijā (GLOBOCAN).

Eiropā saslimstība ar kolorektālo vēzi ieņem pirmo vietu. 2008. gadā bija 436 000 jauni saslimšanas gadījumi – 13,6 % no visiem primāri diagnosticētajiem ļaundabīgajiem audzējiem Eiropā; 212 000 pacienti (12,3 %) mira ar šo diagnozi. 2018. gadā jau bija 487 714 jauni saslimšanas gadījumi un 238 752 nāves gadījumi. Tiek prognozēts, ka 2025. gadā būs 535 000 jauni gadījumi un 265 000 nāves gadījumi (GLOBOCAN).

ASV saslimstība ar kolorektālo vēzi 2016. gadā vīriešiem bija 42,5, bet sievietēm 33,2 uz 100 000 iedzīvotāju gadā, bet mirstība bija 16,3 vīriešiem un 11,5 sievietēm uz 100 000 iedzīvotāju gadā. Kopā 2016. gadā ASV reģistrēti 141 270 saslimšanas gadījumi un 52 286 nāves gadījumi kolorektālā vēža dēļ. Saslimstība ASV pēdējos 20 gados ir samazinājusies pateicoties kolorektālā vēža skrīningam. Samazinās arī mirstība, jo palielinās agrīni diagnosticēto stadiju īpatsvars, uzlabojas ārstēšana. ASV 5 gadu dzīvildze kolorektālā vēža pacientiem ir 65 %. Agrīni diagnosticētu kolorektālo pacientu 5 gadu dzīvildze 1999.–2006. gadā ir 90 %, bet IV stadijas pacientu 5 gadu dzīvildze ir vairs tikai 12 % (Cancer.gov).

1.2. Kolorektālā vēža etioloģija

Kolorektālais vēzis ir spilgts iegūtas ģenētiskas saslimšanas piemērs. Pakāpeniski dzīves laikā ārējo faktoru ietekmē uzkrājas dažādām ģenētiskām anomālijām, resnajā zarnā veidojas labdabīgi polipi, adenomas, kas pēc gadiem transformējas ļaundabīgā audzējā (*Mekenkamp et al.*, 2010).

Metastātiska kolorektālā vēža šūnās vidēji ir 15 klīniski nozīmīgas mutācijas (driver mutations) un 61 klīniski nenoīmīga mutācija (passenger mutations), kas rada izteiktu šīs lokalizācijas audzēju ģenētisko heterogenitāti un atspoguļo klīnisko izpausmju un slimības gaitas dažādību. Sakarā ar to, ka kolorektālais vēzis ir ģenētiski heterogēns, ir sarežģīti noteikt katras mutācijas klīnisko efektu. Turklāt mutācijas, kas agrāk tika uzskatītas par klīniski nenoīmīgām kolorektālā vēža gadījumā, ir iespējami patogēnas citu lokalizāciju audzējos (piem., IDH1 gēna mutācija nav nozīmīga kolorektālā vēža gadījumā, bet bieži sastopama glioblastomas gadījumā) (*Jones et al.*, 2006; *Wood et al.*, 2007).

Biežāk aprakstītās mutācijas zarnu vēža attīstībā ir APC, TP53, KRAS, PIK3CA, BRAF, NRAS, SMAD4, FBXW7 gēnos. Pētot audzēja DNS, tiek atklātas aizvien jaunas klīniski nozīmīgas mutācijas. Piemēram, mutācijas EPHA3 un EPHB6 sastopamas 20 % pacientu, bet FBXW7 mutāciju atrod 14 % pacientu ar kolorektālo vēzi (*Jones et al.*, 2006).

Prokaderīnu/kaderīnu saimes gēnu PCDH10, PCDH18, CDH10, CDH12 delēcija vai inaktivācija veicina kolorektālā vēža proliferāciju un metastazēšanos (*Zhong et al.*, 2007; *Zhou et al.*, 2017; *Venkatachalam et al.*, 2011).

Svarīgs uzdevums ir atklāt bioloģisko signālu pārvades ceļus un procesus, kas būtu kopīgi lielākai daļai kolorektālo audzēju (*Jones et al.*, 2006). Šīs zināšanas dotu iespēju atklāt jaunus medikamentus un ārstēšanas iespējas, balstoties uz onkogēnu signālu pārvades ceļu apturēšanu.

Ir atklāti vairāki gēni, kuriem ir nozīmīga ietekme uz metastātiska vēža prognozi un terapijas efektivitāti. Biežāk literatūrā aprakstītie ir KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA un PTEN gēni, kuri iesaistās EGFR (epidermālā augšanas faktora receptora) signālu pārvades ceļos, ietekmē mērķterapijas efektivitāti un pacienta izdzīvotību.

1.3. Kolorektālā vēža onkoģenēze

Pastāv vairākas onkoģenēzes teorijas: 1) sporādiski multifaktoriālais onkoģenēzes ceļš, kura pamatā ir eksogēni ārējās vides faktori un somatiskās gēnu mutācijas, 2) pārmantotais jeb Knudsona divu soļu onkoģenēzes ceļš un 3), vismazāk pētītais, – chromothripsis onkoģenēzes ceļš. Uzskaitītie vēža izcelsmes ceļi nav pašizslēdzoši; vienam pacientam audzējs var attīstīties jebkurā veidā.

Multifaktoriālās teorijas pamatā ir dažādu somatisko mutāciju uzkrāšanās dzīves laikā, kā rezultātā attīstās sporādisks kolorektālais vēzis. Onkoģenēzes laikā nelabvēlīgu ārējās vides faktoru ietekmes rezultātā šūnās uzkrājas ģenētiskas izmaiņas (mutācijas, hromosomālas aberācijas, epiģenētiskas izmaiņas) onkogēnos un audzēja nomācējgēnos, kas piešķir tām audzēja specifiskās īpašības, tostarp neierobežotu dalīšanās spēju, izbēgšanu no apoptozes, neovaskularizāciju, spēju migrēt un veidot metastāzes. Pēdējā desmitgadē aizvien plašāk tiek izmantota genoma sekvenēšana, ļaujot identificēt gēnus, kas ir iesaistīti kanceroģenēzē. Tos var iedalīt divās grupās: gēni, kuros ir ļoti bieži sastopamas mutācijas, un skaitliski daudz lielāka gēnu grupa, kuru mutācijas ir reti sastopamas (*Wood et al.*, 2007). Ir atklāts, ka kanceroģenēzē iesaistīti 54 onkogēni un 71 audzēja nomācējgēns (*Vogelstein et al.*, 2013).

Plaušu vēža un melanomas šūnās konstatēts daudz lielāks mutāciju skaits, kas ir saistāms ar šo audzēju izcelsmi eksogēnu faktoru (smēķēšanas, UV radiācijas) rezultātā, uzkrājoties mutācijām dzīves laikā. Arī audzējos ar DNS reparācijas gēnu mutācijām ir novērojams ļoti liels mutāciju skaits; pie šīs grupas pieder kolorektālais vēzis. Savukārt, pediatriško audzēju un leikozes genomā ir neliels mutāciju skaits.

Knudsona divu soļu teorija atspoguļo onkoģenēzi pārmantotu sindromu gadījumos, kad ir nepieciešama tikai viena sporādiska mutācija, lai attīstītos audzējs, jo vienā no divām alēlēm

ir pārmantots patogēnais variants. Kolorektālā vēža gadījumā biežākais pārmantotais vēža veids ir Linča sindroms. Tiek pārmantots MMR gēna patogēnais variants, kas desmitiem reižu palielina mutāciju skaitu šūnā, tās uzkrājas ievērojami ātrāk un vēzis attīstās agrīnākā vecumā, salīdzinot ar sporādisku vēzi.

Pēdējos gados aizvien biežāk publikācijās parādās vēl viena vēža attīstības teorija – *chromothripsis* jeb masīva hromosomāla fragmentācija, kas notiek vienas palaidējmutācijas gadījumā (*chromothripsis*, no grieķu valodas “*chromos*” – hromosoma, “*thripsis*” – sašķīst sīkos gabaliņos). Vienas vai vairāku hromosomu struktūra tiek izjaukta, un notiek reparācija haotiskā kārtībā, procesa rezultātā notiek audzēja nomācējgēnu delēcijas un onkogēnu amplifikācijas, neskaitāmas punktveida mutācijas gēnos, kas iesaistīti proliferācijas, apoptozes un šūnas cikla regulācijā. Visaptverošāko *chromothripsis* definīciju ieteica *Ly* un *Cleveland*: “*chromothripsis* ir katastrofāls notikums, kura laikā viena vai vairākas hromosomas sašķīst un tiek reparētas nejaušā secībā, radot jaunu hromosomas derivātu ar sarežģītu uzbūvi tikai dažu šūnas ciklu laikā” (*Ly et Cleveland*, 2017).

1.3.1. Sporādiska kolorektālā vēža onkoģenēze

Fearon un *Vogelstein* (1990) apraksta klasisko onkoģenēzes modeli “adenoma-karcinoma”. Pirmajā audzēja iniciācijas solī eksogēna faktora iedarbības rezultātā notiek mutācija APC audzēja nomācējgēnā, veidojas polipi resnās zarnas gļotādā un zarnas kriptas displastiskas izmaiņas. APC gēna mutācijas ietekmē netiek kavēts Wnt signālu pārvades ceļš un rodas sekojoša β-kateīna pārprodukcija, kas veido kompleksu ar TCF (T-cell factor) un LEF (Lymphocyte enhancer factor), kas savukārt paaugstina tādu Wnt signālu pārvades ceļa gēnu transkripciju kā *LGR5*, *c-Myc*, *Axin2* un *cyclin D1* (*Phelps et al.*, 2009). Nākamajā solī, turpinoties nelabvēlīgu faktoru iedarbībai, pievienojas mutācijas *KRAS*, *TP53*, *SMAD4* gēnos, kas veicina šūnu dalīšanos, malignu transformāciju un progresiju. Polipi ātri aug, attīstās maligns audzējs. Pacienti ar pārmantotu ģimenes adenomatozo polipozi (FAP sindromu), APC gēna mutācija ir katrā organisma šūnā, bet audzējs attīstās galvenokārt tikai resnajā zarnā. Šis novērojums liecina par to, ka APC gēna mutācija ir nozīmīga tikai specifiskā, orgānam raksturīgā mikrovidē. Vairumam kolorektālā vēža pacientu ir notikusi APC inaktivācija, bet tikai retos gadījumos APC nav izmainīts, taču ir novērojama mutācija *Axin1*, *Axin2* un *CTNNB1* gēnos, kas arī ietekmē β-katenīna atkarīgo Wnt signālu pārvades ceļu. Mutāciju izpēte labdabīgās, izmainītās un malignās šūnās ir devusi iespēju noteikt laika nogriezni, kas atdala audzēja attīstības stadijas. Tiek lēsts, ka ir nepieciešami 17 gadi, lai labdabīga resnās zarnas adenoma attīstītos par karcinomu, bet tikai 2 gadi, lai attīstītos invazīvs resnās zarnas vēzis.

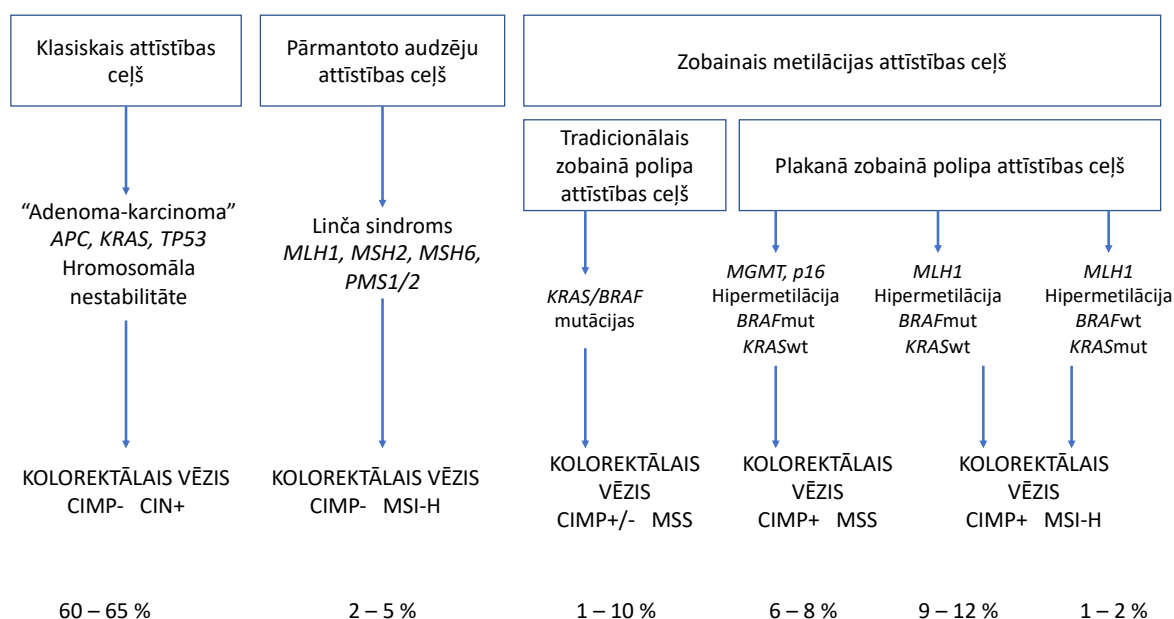
Turklāt, lai vēža šūna iegūtu spēju migrēt un veidot metastāzes, ir nepieciešamas tikai dažas mutācijas (Nikolaev *et al.*, 2012; Hashimoto *et al.*, 2017).

Onkoģenēzes modelis “adenoma-karcinoma” norāda uz pieaugošu genoma nestabilitāti mutāciju uzkrāšanās rezultātā. Turpmākie pētījumi parāda, ka resnās zarnas vēža gadījumā ir divi genoma nestabilitātes veidi ar atšķirīgām mutācijām – hromosomāla nestabilitāte un mikrosatelītu nestabilitāte. Hromosomālās nestabilitātes jēdziens ietver sevī dažādas strukturālas hromosomu izmaiņas, kas tiek novērotas 70 % kolorektālā vēža gadījumā. Tā ir raksturīga tieši “adenoma-karcinoma” modelim. Pretstatā hromosomālai nestabilitātei, mikrosatelītu nestabilitāti novēro 15 % kolorektālā vēža gadījumā un to raksturo mutācijas DNS reparācijas gēnos un mikrosatelītu garuma izmaiņas. Mikrosatelītu nestabilitāti rada ne tikai DNS reparācijas gēnu mutācijas, bet arī *BAX*, insulīnam līdzīgā augšanas faktora receptora 2 (*IGF2R*) un augšanas faktora receptora 2 (*TGFβR2*) gēnu mutācijas. Mikrosatelītu nestabilitāte kolorektālā vēža šūnās ir saistīta ar labāku prognozi, salīdzinot ar hromosomālo nestabilitāti (Walther *et al.*, 2009).

Tiek uzskatīts, ka “adenoma-karcinoma” onkoģenēzes soļi notiek arī vēža cilmšūnās. Kolorektālā vēža gadījumā par tādām var uzskatīt resnās zarnas epitēlija cilmšūnas, jo tām ir garākais dzīves ilgums un iespēja uzkrāt ģenētiskās mutācijas un epiģenētiskās izmaiņas. Pēc tam, kad epitēlija cilmšūnā ir notikušas ģenētiskas izmaiņas, tā turpina dalīties, nesot mutācijas un uzkrājot jaunas (Barker *et al.*, 2009). Zarnas gļotādas adenoma jeb polips satur lielu daudzumu izmainītu zarnas epitēlija cilmšūnu. Zarnas cilmšūnas (*LGR5* ekspresējošās šūnas) izvietojas ne tikai kriptās pie bazālās membrānas, bet gan visā adenomatozā polipa masā, turpretī hiperplastiskajos un zobainajos polipos *LGR5* pozitīvās šūnas ir lokalizētas pie bazālās membrānas (Barker *et al.*, 2015).

Sporādiska kolorektālā vēža onkoģenēzē tiek izdalīts atsevišķi zobainā polipa attīstības ceļš (angl. *serrated pathway*), (1.6. att.). Zobainie polipi, agrāk saukti par hiperplastiskajiem polipiem, ir heterogēna neoplāziju grupa, kuras vienojošā iezīme ir zāģa zobu (angl. *saw tooth*) morfoloģija, bet atšķirīgs ir to ļaundabīgais potenciāls un molekulārais profils. Šajā grupā ietilpst gan hiperplastiskie polipi, gan zobainie polipi, pie kuriem pieskaitāmi arī plakanās zobainās adenomas (angl. *sessile serrated adenoma*). Zobainā polipa onkoģenētiskā transformācija sākas ar onkogēna *BRAF* aktivējošu mutāciju, kas aktivizē MAPK signālu pārvades ceļu. *BRAF* gēna aktivācija veicina zarnas epitēlija cilmšūnu novecošanos un diferenciāciju, bet, pievienojoties *CDX2* vai *SMAD4* gēna inaktivējošai mutācijai, tiek atjaunota zarnas cilmšūnu aktivitāte un veicināta transformācija (Sakamoto *et al.*, 2017; Tong *et al.*, 2017). Gļotādā vēro lēni augošus hiperplastiskus polipus, kas lēni progresē līdz displastiskām

izmaiņām. Lai notiktu turpmāka zobainā polipa transformācija ļaundabīgā audzējā, nepieciešama mutācija *TP53* un *TP16* audzēja nomācējgēnos (Rad et al., 2013).



1.6.att. Onkoģenēzes ceļi

Klasisko “adenoma-karcinoma” ceļu raksturo *APC* mutācija, hromosomāla nestabilitāte, MSS. Audzējam, kas attīstās pārmantoto audzēju attīstības ceļā, raksturīga mikrosatelītu nestabilitāte (MSI-H). Tradicionālajam zobainā polipa ceļam ir raksturīgas *KRAS* un *BRAF* mutācijas, mikrosatelītu stabilitāte (MSS) un variabls CpG metilēšanas fenotips (CIMP). Plakanā zobainā polipa ceļam ir iespējami trīs atšķirīgi vēža attīstības veidi: 1) MSS, CIMP⁺, *BRAF*mut un *KRAS*wt; 2) *MLH1* promotera hipermetilācija, *BRAF*wt, *KRAS*wt un 3) *MLH1* promotera hipermetilācija, *BRAF*wt, *KRAS*mut (Tesla et al., 2018)

1.3.2. Chromothripsis

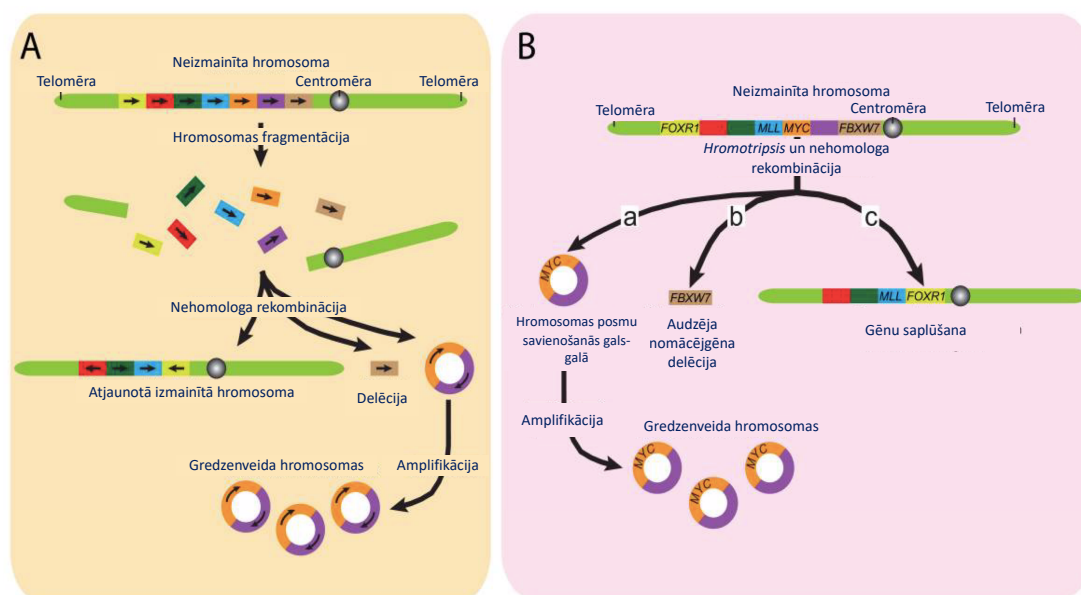
Stephens et al. 2011. gadā pirmo reizi aprakstīja chromothripsis fenomenu, kas tika novērots 2–3 % ļaundabīgu audzēju. Chromothripsis prevalence, ietekme uz vēža attīstību un prognozi nav pietiekami pētīta. Chromothripsis biežums dažādos audzējos ir būtiski atšķirīgs – 1,3 % multiplās mielomas gadījumos (Magrangeas et al., 2011), 6,6 % akūtas mieloleikozes gadījumos (Fontana et al., 2018), 33 % osteosarkomas gadījumos (Stephens et al., 2011) un 60 % invazīva urīnpūšļa vēža gadījumā (Morrison et al., 2014).

Chromothripsis būtiski pasliktina prognozi krūts vēža, multiplās mielomas un medulloblastomas pacientiem, bet tā nozīme kolorektālā vēža pacientiem nav skaidra. Chromothripsis fenomenu raksturo multipli lūzumpunkti (angl. brake points) hromosomās. 2015. gadā Van den Broek et al. publicēja lūzumpunktu nozīmi metastātiskā kolorektālā vēža onkoģenēzē. Tika identificēti 1 605 hromosomāli lūzumpunkti, no kuriem 748 lūzumpunkti atkārtojās dažādos audzēja paraugos. Neviens no individuālajiem lūzumpunktiem atsevišķi

neietekmēja izdzīvotību, bet autors izdalīja vairākus kolorektālā vēža tipus, kuriem bija kopīgas vairākas mutācijas.

Krūts vēzim raksturīgs mazāks lūzumpunktu skaits jeb lūzumpunktu indekss (LPI) – visvairāk lūzumpunktu ir 17. hromosomā, bet vismazāk – 4. hromosomā (*Przybytkowski et al.*, 2014). *Chromothripsis* un augsts lūzumpunktu indekss raksturo genoma nestabilitāti.

Turpmāko astoņu gadu laikā pēc pirmās publikācijas par *chromothripsis* ir aprakstītas “hromopleksija” un “hromoanasintēze”, bet visus trīs jēdzienus apvieno termins “hromoanaģenēze” (no grieķu val. *chromos* – hromosoma, *anagenesis* – atdzimšana), kas norāda uz strukturālu hromosomu pārbūvi: hromosomas fragmentācija ar sekojošu pārbūvi (*Holland et al.*, 2012). *Chromothripsis* gadījumā, atšķirībā no hromopleksijas un hromoanasintēzes, hromosomā ir ievērojami vairāk pārrāvumu (lūzumpunktu) un hromosomas fragmenti tiek savienoti nepareizā secībā un virzienā (1.7. att.). Šobrīd nav definēts, cik lūzumpunktiem ir jābūt hromosomā, lai diagnosticētu *chromothripsis* fenomenu: atšķirīgos pētījumos tiek norādīts dažāds lūzumpunktu skaits (10–50–100) vienā hromosomā, bet tā nav izšķirošā pazīme (*Holland et al.*, 2012).



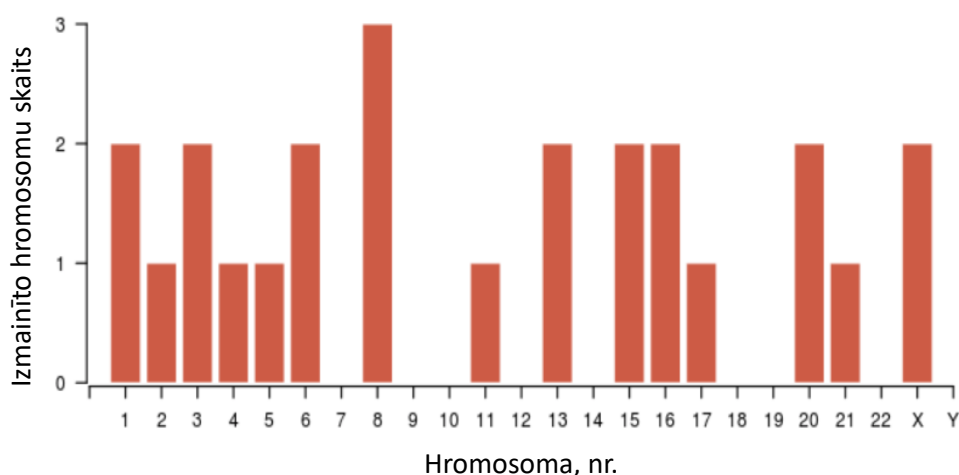
1.7. att. *Chromothripsis* mehānisms

Chromothripsis ir vienas vai vairāku hromosomu sadalīšanās un vienlaicīga nehomologā rekombinācija (angl. *non-homologous end joining, NHEJ*). Nepareiza hromosomas gabaliņu savienošānās rada *hromoanaģenēzi*: izveidojas jauna hromosoma ar augstu mutāciju blīvumu, kura vienlaicīgi var gan saturēt vairākas gēnu kopijas un sapludinātus gēnus, gan pazaudēt hromosomas reģionus. Atrautie DNS gabaliņi var savienoties “gals-galā” un veidot gredzenveida (angl. *double minute*) hromosomas, kas bieži satur onkogēnu amplifikācijas. Rezultātā vienlaicīgi rodas onkogēnu kopiju skaita pieaugums, audzēja nomācējgēnu delēcijas, gēnu saplūšana (angl. *fusion genes*), translokācijas un inversijas (*Holland et al.*, 2012)

Chromothripsis rašanās mehānismi ir (Koltsova et al., 2019):

- 1) mikrokodolu veidošanās nepilnvērtīgas mitozes rezultātā; hromosomas un to acentriski fragmenti var tikt ietverti kodolapvalkā ārpus šūnas kodola. Mikrokodoliem ir raksturīga augsta hromatīna kondensācija un hromosomālie pārrāvumi, kā arī riņķveida hromosomu veidošanās;
- 2) apoptozes pārtraukšana, kas ir saistīta ar *TP53* mutāciju. Gan pacientiem ar Li-Fraumeni sindroma (pārmantota *TP53* mutācija) asociētu medulloblastomu, gan pacientiem ar hronisku un akūtu limfoleikozi ar *TP53* mutāciju, ir konstatēts vienlaicīgs *chromothripsis* fenomens;
- 3) telomēru saīsināšanās, saplūšana un dicentriskas hromosomas veidošanās;
- 4) eksogēnu faktoru izraisīta hromosomas pulverizācija. Hromosomas pulverizācija ir ļoti izteiktas hromosomas sadalīšanās piemērs. Multiplus DNS dubultpārrāvumus var izraisīt tādi ārējie faktori, kā medikamenti, jonizējošais starojums, oksidatīvais stress vai vīrusu infekcija;
- 5) epigēnētiskās izmaiņas – DNS metilēšanas traucējumi.

Šie ir iespējamie *chromothripsis* mehānismi un ir nepieciešami turpmākie pētījumi, lai apstiprinātu *chromothripsis* izcelsmi un nozīmi onkoģenēzē. Ir radīta ChromothripsisDB datubāze, kurā līdz 2018. gada martam bija ievadīti dati par *chromothripsis* fenomenu 500 vēža paraugos no 46 dažādiem audzēju veidiem, t.sk. 13 kolorektālā vēža paraugiem (1.8. att.).



1.8. att. ***Chromothripsis* skartās hromosomas 13 pacientiem ar kolorektālo vēzi**
Attēls iegūts no ChromothripsisDB datubāzes (Cai et al., 2018)

Kolorektālā vēža heterogenitātes izpēte ir devusi izpratni par molekulārajiem un celulārajiem procesiem primārajā audzējā, metastāzēs un par onkoģenēzi.

Viens no nesen aprakstītajiem onkoģenēzes ceļiem ir “*big bang*” jeb lielā sprādziena teorija. Šajā hipotētiskajā modelī pēc sākotnējās mutācijas notiek klonāla ekspansija, – audzēju veido savā starpā saistīti apakškloni. Lielā sprādziena teorija balstās uz vairākiem novērojumiem: 1) intratumorālā heterogenitāte ir kolorektālā vēža galvenā pazīme, tā attīstās agrīni onkoģenēzes procesā, progresē audzējam augot un izplatoties, rezultātā audzējam ir raksturīga sazarota filoģenēze (*branched phylogenies*); 2) lielākā ģenētisko izmaiņu daļa notiek agrīni; 3) agresīvo subklonu ir salīdzinoši maz primārajā audzējā, bet, audzējam progresējot un pielietojot medikamentozu terapiju, tie kļūst dominējoši (*Sottoriva et al.*, 2017).

1.3.3. Pārmantota kolorektālā vēža onkoģenēze

Pārmantoto kolorektālo vēžu veidu un iesaistīto ģenētisko mutāciju izpēte ļauj identificēt jaunus onkoģenēzes mehānismus. *Yurgelund et al.* publicētajā pētījumā tika aprakstīti 25 gēni, kas bija asociēti ar pārmantoto kolorektālo vēzi. Tikai nelielai daļai pacientu atklātas viena vai vairākas mutācijas – 3,1 % Linča sindroms, 2,2 % mutācijas augstas penetrances gēnos (*APC*, *MUTYH*), (*Yurgelund et al.*, 2017). Lielākajai daļai pacientu ar pozitīvu kolorektālā vēža ģimenes anamnēzi neatrod raksturīgās gēnu izmaiņas, bet diagnoze tiek apstiprināta ar Amsterdamas kritēriju palīdzību.

Ir zināmi vairāki pārmantotā kolorektālā vēža sindromi:

1. Linča sindroms jeb pārmantots nepolipozs resnās zarnas vēzis – mutācija DNS reparācijas gēnos (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), kas rada augstu mikrosatelītu nestabilitāti. Kolorektālā vēža saslimšanas risks ir 50–80 %, biežums 2–4 %, kas ir visbiežākais pārmantotā resnās zarnas vēža veids. Pacienti ir bieži sastopama endometrija un urīnceļu audzēji (*Jasperson et al.*, 2010; *Bērziņa et al.*, 2012).
2. Ģimenes adenomatozā polipoze – mutācija *APC* gēnā. Resnajā zarnā veidojas > 1 000 polipi, agrīni attīstās kolorektāls vēzis. Kolorektālā vēža saslimšanas risks ir 100 %, biežums < 1 % (*Daneberga et al.*, 2019).
3. *MUTYH*-asociētā polipoze (MAP) – mutācija *MUTYH* gēnā, kas ietekmē nukleotīdu izgriešanas DNS reparācijas sistēmu, recesīvs pārmantošanas veids. Klīniski novēro multiplus polipus. Kolorektālā vēža risks ir 20 reizes augstāks nekā populācijā, sasniedzot 43–100 % slimības penetranci 60 gadu vecumā, biežums < 1 % (*Nielsen et al.*, 2011).

4. PAPP sindroms (angl. *Proofreading polymerase-associated polyposis*) – mutācija *POLD1* un *POLE* gēnos. Ietekmēta DNS labošana replikācijas laikā. Klīniski novēro < 100 polipiem, agrīns saslimšanas vecums un bieži tiek novēroti arī citi ļaundabīgi audzēji. *POLE* mutāciju asociētajam kolorektālajam vēzim ir raksturīgs MMR deficīts un paaugstināta CD8 limfocītu infiltrācija. Kolorektālā vēža saslimšanas risks ir augsts, biežums < 1 % (*Palles et al.*, 2013; *Patzold et al.*, 2017).
5. NTHL1 asociētā adenomatozā polipoze – recesīvs pārmantošanas veids, mutācija DNS glikozilāzes gēnā *NTHL1*, traucēta bāzu eksēcīzija (DNS reparācijas mehānisms). Saslimšanas risks mutāciju nesējiem ir līdzvērtīgs citiem polipozes sindromiem (ģimenes adenomatozā polipoze, *MUTYH*-asociētā polipoze), biežums < 1 % (*Weren et al.*, 2015).
6. Ģimenes juvenīlā polipoze – mutācija *SMAD4*, *BMPRI* gēnos, kas ietekmē TGF-β signālu pārvadi. Klīniski novēro multiplus polipus kuņģī un resnajā zarnā, kā arī hemorāģiskas teleangiektāzijas. Saslimšanas risks ar kolorektālo vēzi ir 39–68 %, mutācijas biežums < 1 %.
7. Peitsa-Džegeras (Peutz-Jeghers) sindroms – mutācija *STK11* gēnā, kas ir iesaistīts vairākos signālu pārvades ceļos. Klīniski novēro hiperpigmentācijas ādā un gļotādās, intestinālus hamartomatozus polipus. Saslimšanas risks ar kolorektālo vēzi dzīves laikā ir 39–57 %, biežums < 1 %.
8. Koudena (angl. *Cowden*) sindroms vai PTEN hamartomas-tumora sindroms – samazināta PTEN proteīna ekspresija, kas ietekmē AKT signālu pārvadi un rada hromosomālo nestabilitāti. Klīniski novēro dažus polipus resnajā zarnā, multiplus hamartomatozus polipus un lipomas. Saslimšanas risks ar kolorektālo vēzi ir 9–16 %, biežums < 1 %.
9. CHEK2 – mutācija *CHEK2* gēnā, kas ietekmē ciklīnatkarīgās kināzes funkciju. *CHEK2* 1100delC ir sastopama 4–5 % pārmantotu nepolipozo kolorektālo audzēju gadījumos, asociēta ar audzējiem citos orgānos. Biežums < 1 % (*Kaufman et al.*, 2009).
10. Hiperplastiskās polipozes sindroms – mutācija *RNF43* gēnā, izmainīts WNT/β-kateīna signālu pārvades ceļš. Klīniski novēro nelielu skaitu zobainu polipu proksimālajā resnās zarnas daļā un sigmoidveida zarnā. Saslimšanas risks ar kolorektālo vēzi ir 50 %, biežums < 1 %.

1.4. Kolorektālā vēža klasifikācijas veidi

Kolorektālais vēzis var tikt klasificēts atkarībā no tā anatomiskās lokalizācijas, histoloģiskā tipa, izplatības plašuma, izcelsmes veida, genoma un epigēnētiskajām atšķirībām. Jebkura klasifikācija radīta, lai pacientiem ar KRV piemērotu atšķirīgus ārstēšanas veidus, prognozētu terapijas efektivitāti un izdzīvotību, atbilstoši konstatētajam vēža apakštipam vai stadijai.

Labās puses resnās zarnas embrioloģiskā izcelsme un asins apgāde atšķiras no kreisās puses resnās zarnas. *A. mesenterica sup.* apasiņo tievās zarnas un resno zarnu līdz šķērszarnas vidusdaļai (angl. *midgut*), bet *a. mesenterica inf.* – no šķērszarnas vidusdaļas līdz taisnajai zarnai (angl. *hindgut*). Labās puses audzēji attīstās aklajā zarnā, augšupejošajā zarnā un šķērszarnā. Kreisās puses audzēji attīstās lejupejošajā zarnā, S-veida zarnā un taisnajā zarnā. Atkarībā no vēža anatomiskās lokalizācijas, atšķiras mikrobioms, klīniskā aina, metastazēšanās vietas, molekulārais profils, prognoze un atbildes reakcija uz saņemto medikamentozo terapiju (Stintzing et al., 2017). Labās puses audzēji ilgstoši ir asimptomātiski, tiem raksturīgās izpausmes ir anēmija, peritoneālas un aknu metastāzes, bet kreisās puses audzējiem raksturīga zarnu obstrukcija, biežāk novērojamas plaušu metastāzes, bez tam šiem audzējiem ir labāka prognoze. Molekulārie pētījumi apstiprina labās un kreisās puses kolorektālā vēža atšķirīgo etioloģiju, patogēnēzi un prognozi. Augsta mikrosatelītu nestabilitāte (MSI-H) un *BRAF* mut incidence lineāri samazinās virzienā no augšupejošās resnās zarnas uz taisno zarnu, bet *APC* un *TP53* mutācijas – pretējā virzienā. *KRAS* mutācijas biežums dažādās zarnas daļās būtiski neatšķiras (Yamauci et al., 2012; Salem et al., 2017). Atkarībā no primārā audzēja lokalizācijas vietas, atšķiras arī kolorektālā vēža molekulārie tipi (CMS): > 75 % CMS1 tipa audzēju lokalizācija ir labajā zarnas pusē, bet 5 % taisnajā zarnā, turpretī > 90 % CMS4 tipa audzēju lokalizācijas vieta ir kreisās puses resnā zarna un taisnā zarna (1.1. tab.), (Lee et al., 2017).

Zarnu vēzi var klasificēt pēc histoloģiskā tipa – visbiežākais veids ir adenokarcinoma (zemas, vidējas un augstas diferenciācijas pakāpes), retāk sastopami veidi ir mucinoza adenokarcinoma, adenoskvamozs vēzis, gredzenšūnu un medullāra karcinoma. Audzēja histoloģiskais veids korelē ar prognozi – medullārais vēzis ir asociēts ar labāku prognozi, bet vissliktākā prognoze ir gredzenšūnu vēža gadījumā.

Pēdējās dekādēs, attīstoties molekulārajai bioloģijai un vēža ģenētikai, palielinās izpratne par kolorektālā vēža molekulārajiem tiptiem, patogēnēzi un onkoģenēzi. No ģenētiskā skatpunkta, kolorektālais vēzis ir heterogēna malignu saslimšanu grupa, kuras vieno atrašanās vieta – resnās zarnas epitēlijs.

Atšķirīgajos kolorektālā vēža attīstības ceļos rodas dažādi audzēju apakštipi, kurus nosaka pēc galvenajām molekulārajām izmaiņām un mutācijām, ieskaitot hromosomālo nestabilitāti (CIN), mikrosatelītu nestabilitāti (MSI), CpG metilēšanas fenotipu (CIMP), *BRAF* mutācijas un *KRAS* mutācijas. *Phipps* kolorektālo vēzi iedala piecos apakštipos, pamatojoties uz šo audzēja marķieru kombinācijām (*Phipps et al.*, 2015):

1. tipa kolorektālais vēzis – MSI-H, CIMP⁺, *BRAF*mut, *KRAS*wt;
2. tipa kolorektālais vēzis – MSS vai MSI-L, CIMP⁺, *BRAF*mut, *KRAS*wt;
3. tipa kolorektālais vēzis – MSS vai MSI-L, CIMP⁻, *BRAF*wt, *KRAS*mut;
4. tipa kolorektālais vēzis – MSS vai MSI-L, CIMP⁻, *BRAF*wt, *KRAS*wt;
5. tipa kolorektālais vēzis – MSI-H, CIMP⁻, *BRAF*wt, *KRAS*wt;

Sinicrope ir aprakstījis līdzīgu molekulārās klasifikācijas veidu III stadijas KRV pacientiem, pamatojoties uz MRR statusu, *KRAS* un *BRAF* mutāciju esamību – trīs apakštipi ir pMRR: *BRAF*mut (7 %), *KRAS*mut (35 %) vai mutācija vienā no šiem gēniem (49 %), bet divi apakštipi ir dMRR: sporādiskais apakštips ar *BRAF* mutāciju un/vai *MLH1* hipermetilāciju un pārmantotais apakštips bez *BRAF* mutācijas vai *MLH1* hipermetilācijas (*Sinicrope et al.*, 2015).

Ap 60 % kolorektālo audzēju ir ar CIN, MSS, CIMP fenotipu. Ap 20 % kolorektālo vēžu ir ar zemu CIMP, *KRAS*mut, *MGMT* metilēti un MSS/MSI-L. 12 % sastop CIMP⁻, *BRAF*mut un MSI-H. 8 % gadījumu novēro CIMP⁻, *BRAF*mut, hromosomālo stabilitāti un mikrosatelītu stabilitāti. Visretāk (3 %) sastop CIMP⁻, *BRAF*wt, MSI-H un hromosomālo stabilitāti. Atkarībā no molekulārā veida, audzējam ir atšķirīga prognoze – negatīvie prognostiskie marķieri ir *BRAF*mut un CIMP⁺ (*Jass et al.*, 2007; *Zlobec et al.*, 2012).

Lielākā daļa kolorektālo audzēju attīstās iepriekš aprakstītajā “adenoma-karcinoma” ceļā no neizmainītas zarnu gļotādas līdz adenomai un karcinomai. Šajā ceļā notiek audzēja nomācējgēnu inhibēšana un onkogēnu aktivācija. Šo mutāciju uzkrāšanās rezultātā veidojas kolorektālais vēzis ar MSS, CIMP⁻, CIN, *KRAS*wt un *BRAF*wt un *APC* mutācijām. Šiem audzējiem parasti ir labāka prognoze par *BRAF*mut kolorektālo vēzi, bet sliktāka prognoze par MSI-H kolorektālo vēzi (*Phipps et al.*, 2015; *Sinicrope et al.*, 2015).

Aptuveni 20–30 % kolorektālo vēžu attīstās zobainā polipa onkoģenēzes ceļā; šie audzēji parasti ir *BRAF*mut vai *KRAS*mut un tos raksturo CIMP⁺. Kolorektālais vēzis, kuram ir *BRAF*mut, *KRAS*mut, CIMP⁺ un MSS, ir saistīts ar ļoti sliktu prognozi. Jāatzīmē, ka pacientiem ar zobainā polipa onkoģenēzes ceļā attīstījušos vēzi un ar *BRAF*mut, CIMP⁺ un MSI-H apakštipu ir salīdzinoši labāka prognoze nekā tiem, kuriem ir tradicionālā “adenoma-karcinoma” ceļā attīstījies audzējs. Tas norāda uz to, ka pat pacientiem ar zobainā polipa transformācijas fenotipu ir iespējama atšķirīga prognoze atkarībā no mikrosatelītu stāvokļa (*Phipps et al.*, 2015; *Sinicrope et al.*, 2015). Šie novērojumi liecina, ka ir nepieciešama

kolorektālā vēža klasifikācija atbilstoši molekulārajiem marķieriem arī ikdienas klīniskajā praksē, izvēloties optimālāko ārstēšanas veidu.

Ap 6 % kolorektālo audzēju attīstās pārmantotā ceļā – 3,1 % Linča sindroms, 2,2 % ģimenes adenomatozā polipoze un 1 % – pārējie pārmantotā vēža sindromi (*Yurgeilun et al.*, 2017). Linča sindromu izraisa mutācijas DNS labotājgēnos (biežāk *MSH2* vai *MLH1* gēnos), bet ģimenes adenomatozo polipozi – mutācija *APC* audzēja nomācējgēnā. Ar Linča sindromu saistītais kolorektālais vēzis ir multifokāls, ar MSI-H raksturīgo histoloģijas veidu. Atšķirībā no sporādiska MSI-H audzēja, Linča sindromam nav raksturīga *BRAF*mut un CIMP+. 95 % audzēju ar defektu DNS labotājgēnos ir raksturīgs MSI-H fenotips, bet *KRAS* mutācija novērota 40 % pacientu (*Pinheiro et al.*, 2015).

Kolorektālā vēža klasifikācijai klīniskajā praksē visbiežāk izmanto AJCC (angl. *American Joint Committee of Cancer*) klasifikatoru – audzējs tiek klasificēts četrās stadijās, atkarībā no tā izplatības primārajā orgānā, reģionālajos limfmezglos un citos orgānos. Saskaņā ar šo klasifikāciju pacientiem ar I stadijas kolorektālo vēzi 5 gadu izdzīvotība ir 93 %, II stadijas pacientiem – 80 %, bet III stadijas pacientiem – 60 %. Tomēr AJCC klasifikācijā netiek identificēti augsta riska pacienti, kuriem nepieciešama adjuvanta ķīmijterapija. 18 gēnu ekspresijas analīze ļauj izdalīt II stadijas zema riska pacientus (60 %) un augsta riska pacientus (40 %), kuriem papildu adjuvanta ķīmijterapija uzlabo izdzīvotības rezultātus (*Salazar et al.*, 2011).

Perez-Villamil apraksta piecus kolorektālā vēža molekulāri ģenētisko tipus: stromas nabadzīgs (angl. *low-stroma*) apakštips, imūnglobulīna apakštips, stromas bagātīgs (angl. *high-stroma*) apakštips, mucinozais apakštips un neklasificēts apakštips. Mucinozam apakštipam raksturīga mucīna ekspresija, *BRAF*mut un MSI. Stromas bagātīgajam apakštipam raksturīgs paaugstināts ekstracelulārās matricēs un audzēja stromas komponentu daudzums. Stromas nabadzīgajam apakštipam raksturīga vislabākā prognoze (*Perez-Villamil et al.*, 2012).

Sadanandam et al. 2013. gadā iedalīja kolorektālā vēzi piecos apakštipos atkarībā no gēnu ekspresijas profila: 1) kausam līdzīgais (angl. *goblet-like*) apakštips ar augstu MUC2 un TFF3 ekspresiju, 2) enterocītu apakštips ar enterocītiem specifisko gēnu pārekspresiju, 3) cilmsūnām līdzīgais (angl. *stem-like*) apakštips ar augstu Wnt signālu pārvades ceļa molekulu ekspresiju, mezenhimālo un mielepiteliālo gēnu ekspresiju, ar cilmsūnu klātbūtni, 4) inflamatorais apakštips ar augstu citokīnu un ar iekaisumu saistīto gēnu ekspresiju un 5) pastiprinātas signālpārvades (angl. *transit-amplifying*) apakštips ar cilmsūnu un Wnt mērķa gēnu pārekspresiju. Šajā pētījumā tika atklāts, ka epiregulīna un amfīregulīna ekspresija ir pozitīvs anti-EGFR terapijas prediktīvais faktors, bet filamīna, kas regulē c-Met receptora ekspresiju un signālu pārvadi, pārekspresija konstatēta audzējos, kas bija rezistenti uz

anti-EGFR terapiju un jutīgi uz MET inhibitoru terapiju. *Stem-like* apakštipam bija raksturīga agrīna pēcooperācijas progresija un vislielākais adjuvantās ķīmijterapijas ieguvums (Perez-Villamil et al., 2012; Sadanandam et al., 2013).

Izmantojot daudzus kolorektālā vēža pacientu genomu pētījumus, tika veikta apkopojosa bioinformātikas analīze un izveidota jauna CMS (angl. *Consensus molecular subtype*) klasifikācija (1.1. tabula). Arī šī klasifikācija nav ideāla; tālākajos pētījumos grupas tika dalītas apakšgrupās (Guinney et al., 2015).

Interesanti, ka dažādiem CSM apakštipiem atrod atšķirīgu mikrobiomu. Visvairāk mikrobu sugu, ieskaitot *Fusobacterium hwasookii* un *Porphyromonas gingivalis*, raksturīgas CSM1 apakštipam, bet CSM2 apakštipam ir raksturīgi *Seimonas* un *Prevotella* sugu pārstāvji (Purcell et al., 2017).

1.1. tabula

CMS (*Consensus molecular subtype*) klasifikācija (Guinney et al, 2015)

Ģenētiskās izmaiņas	Audzēja lokalizācija (proksimāls (P) vai distāls (D))	Prekursors	Gēnu ekspresija	Mērķa molekulas (medikamenti)	Prognose
CMS1 (Biežums – 14 %, hipermutēts tips)					
Hipermutēts 95 % MSI 70 % CIMP ⁺ 65 % CIN 20 % BRAF ^{mut} 40 % APC 35 % TP53 30 % KRAS ^{mut} 25 %	74 % P 26 % D	Zobainais polips	PD1 ekspresija, NK (<i>natural killer</i>) limfocītu infiltrācija, vāja stromāla infiltrācija	Imūnšūnas (<i>check-point</i> inhibitori)	Vidēja prognoze Tiek diagnosticēti agrīni Progresijas gadījumā prognoze slikta
CMS2 (biežums – 40 %, kanonisks tips)					
Hipermutēts 2 % MSI 2 % CIMP ⁺ 4 % CIN 96 % BRAF ^{mut} 0 % APC 80 % TP53 70 % KRAS ^{mut} 30 %	20 % P 80 % D	Tubulāra adenoma	Epiteliāla diferenciācija, WNT un MYC ekspresija, Src un šūnas cikla pastiprināta regulācija, miR 17-92 pastiprināta ekspresija, ļoti vāja imūno šūnu infiltrācija	EGFR (EGFR inhibitori) HER2 (HER2 blokatori)	Laba prognoze

Ģenētiskās izmaiņas	Audzēja lokalizācija (proksimāls (P) vai distāls (D))	Prekursors	Gēnu ekspresija	Mērķa molekulas (medikamenti)	Prognose
CMS3 (biežums – 10 %, metabolisks tips)					
Hipermutēts 30 % MSI 15 % CIMP ⁺ 21 % CIN 54 % BRAFmut 10 % APC 75 % TP53 30 % KRASmut 70 %	55 % P 45 % D	Nezināms	Multipla metabolo faktoru ekspresija, epiteliāla diferenciācija, vāja imūnā infiltrācija, ļoti vāja stromāla infiltrācija		Vidēja prognoze
CMS4 (biežums – 25 %, mezenhimāls tips)					
Hipermutēts 2 % MSI 3 % CIMP ⁺ 9 % CIN 86 % BRAFmut 5 % APC 65 % TP53 55 % KRASmut 40 %	34 % P 66 % D	Zobainais polips	Epiteliālās-mezenhimālās pārveides gēnu pārekspresija, TGF-β signālu ceļa aktivācija, angiogēnēzes remodelācija, izteikta stromāla infiltrācija, VEGF/VEGFR un integrīna β3 signālu pārvade	PDGFR KIT HSP90	Slikta prognoze (gan kopējā, gan bezrecidīva dzīvildze) Audzējs parasti tiek diagnosticēts III-IV stadijā.

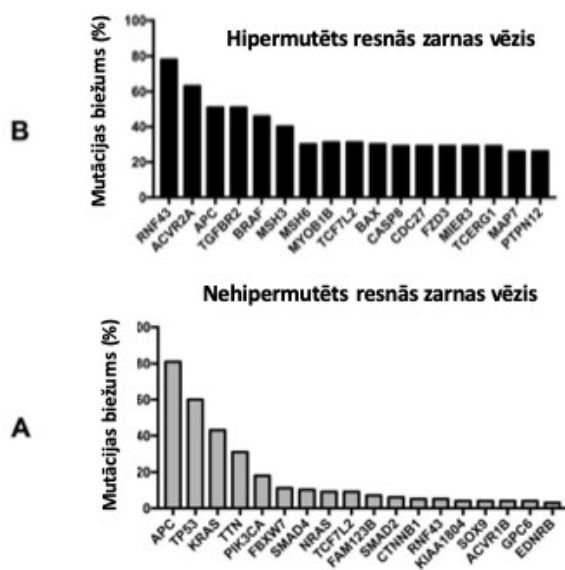
BRAFmut – *b-Raf* onkogēna mutācija, KRASmut – *Kirsten Ras* onkogēna mutācija, APC – zarnu adenomatozās polipozes gēns, MSI – mikrosatelītu nestabilitāte, CIMP – CpG metilācijas fenotips, CIN – hromosomālā nestabilitāte, EGFR – epidermālā augšanas faktora receptors, PD1 – programmētās šūnas nāves proteīns 1, HER2 – cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2, VEGF – vaskulārā endotēlija augšanas faktors, HSP90 – karstuma šoka proteīns 90, KIT – cilmšūnas augšanas faktora receptors Kit, , PDGFR – trombocītu augšanas faktora receptors

1.5. Kolorektālā vēža molekulāri ģenētiskais raksturojums

Vēža genoma atlanta (angl. *The Cancer Genome Atlas (TCGA)*) pētījumi parāda, ka 16 % resnās zarnas vēža gadījumu novēro hipermutāciju (75 % augsta mikrosatelītu nestabilitāte, saistīta ar hipermetilēšanu un *MLH1* inaktivāciju (angl. *silencing*), bet 25 % – polimerāzes gēna un DNS reparācijas gēnu mutācijas); nehipermutēta kolorektāla vēža gadījumā atrod konsekvētu mutāciju “rakstu” ar 24 bieži sastopamiem mutētiem gēniem (t.sk. *APC*, *TP53*, *SMAD4*, *PI3KCA*, *KRAS*, *SOX9*, *FAM123B* un *ARID1A*). Hipermutētajos audzējos biežāk sastopamās mutācijas: *ACVR2A* (63 %), *APC* (51 %), *TGFBR2* (51 %), *BRAF* (49 %), *MSH3* (46 %), *MSH6* (40 %), *MYO18* (31 %), *CASP8* (31 %), *TCF7L2* (29 %) gēnos. Divas gēnu mutācijas, kas ir biežāk novērojamas nehipermutēta kolorektālā vēža gadījumos, ir

retākas hipermutētā audzējā – *APC* (81 % vs 51 %) un *TP53* (60 % vs 20 %) (CGAN, 2012). Hipermutētie audzēji var tikt iedalīti divās grupās: ultrahipermutētie audzēji (3 % gadījumu) ar DNS replikācijas enzīma polimerāzes E inaktivāciju un pārējie hipermutētie audzēji (13 % gadījumu) ar MSI. Papildus šīm mutācijām novēro *ERBB2*, *MYC* un *IGF2* amplifikācijas izmaiņas un hromosomālo translokāciju ar *NAV2* gēna un Wnt signālu pārvades ceļa gēna *TCF7L1* saplūšanu (angl. *fusion gene*). 93 % hipermutētu audzēju gadījumu ir deaktivizēts Wnt signālu pārvades ceļš, bet ievērojami biežāk nekā nemutētos audzējos novēro TGF- β signālu pārvades ceļa izmaiņas (87 % vs 27 %) un RAS/RTK signālu pārvades ceļa mutācijas (80 % vs 59 %).

Turpmākajā TCGA kolorektālā vēža proteoma analīzē identificēti pieci apakštipi. Visi hipermutētie un MSI-H audzēji attiecas uz B un C apakštipu. B apakštipa audzēji ir saistīti ar CIMP⁺ apakštipu, *TP53* inaktivāciju un hromosomas 18q zudumu (delēciju), bet C apakštipam ir raksturīga CIMP⁻. Pārējie apakštipi – A, D un E – ir saistīti ar CIN. E apakštips ir saistīts ar *TP53* mutācijām un 18q zudumu, kā arī ar *HNF4A* amplifikāciju (Bass *et al.*, 2011).



1.9. att. Kolorektālā vēža visbiežākās gēnu mutācijas

A. Hipermutētu audzēju biežākās gēnu mutācijas. B. Nehipermutētu audzēju biežākās gēnu mutācijas (Cancer Genome Atlas Network, 2012)

Vēža genoma sekvenēšana pierāda, ka genomiskā nestabilitāte ir būtiska kolorektālā vēža pazīme, kas ir īpaši raksturīga nehipermutētajiem audzējiem. Kopiju skaita variāciju izpēte ir ļāvusi identificēt izmaiņas audzēja nomācējgēnos, kā arī identificēt gēnu translokācijas un saplūšanas (*VTIA-TCF7L2*, R-spondīna *fusion* gēnu, receptoru tirozīnkināžu kodējošo gēnu translokācijas, *RSPO2*, *NTRK3*, *ERAS* un *BRAF* gēnu translokācijas), (CGAN, 2012; Bass *et al.*, 2011; Kloosterman *et al.*, 2017).

Iepriekš jau tika minēts, ka TGF- β saimes mutācijas ir ļoti biežas kolorektālā vēža šūnās. Šūnas membrānas receptori TGFBR1 un TGFBR2 tiek aktivizēti pēc TGF- β liganda piesaistīšanās, notiek sekojoša ar receptoru saistīto SMAD2 un SMAD3 fosforilēšana, SMAD4 piesaistīšanās. Rezultātā molekulārais komplekss šūnas kodolā regulē mērķa gēnus. Sporādiskā kolorektālā vēža gadījumā *TGFBR2* un *SMAD4* mutācijas ir sastopamas attiecīgi 15 % un 10 % pacientu, tās prevalē audzējos ar MSI (*Iacopetta et al.*, 1998), bet *SMAD*, *SMAD2* un *SMAD3* mutācijas ir sastopamas 8,6 %, 3,2 % un 4,3 % pacientu (*Fleming et al.*, 2013). TGF- β mutācijas tiek novērotas plakanā zobainā polipa onkoģenēzes procesā, tam transformējoties mezenhimālā tipa kolorektālajā audzējā (*Fessler et al.*, 2016).

1.5.1. *KRAS* gēns

KRAS (*Kirsten Ras oncogene homolog*) ir metastātiska kolorektālā vēža prediktīvs faktors, jo *KRAS* gēna mutācija ir biežākais anti-EGFR antivielu rezistences iemesls (*Lievre et al.*, 2006). *KRAS* pieder *RAS* gēnu saimei (*KRAS*, *NRAS*, un *HRAS*), kas kodē guanozīn-5'-trifosfātu (GTP) saistošos proteīnus. 32–40 % pacientu ar kolorektālo vēzi tiek konstatēta *KRAS* mutācija. Aptuveni 85–90 % no mutācijām ir *KRAS* gēna 12. vai 13. kodonā. Atlikušās mutācijas pārsvarā konstatē 61. kodonā (5 %) un 146. kodonā (5 %) (*Allegra et al.*, 2009; *De Roock et al.*, 2010). *KRAS* ir svarīgs EGFR receptora efektors, kas nodrošina signālu pārneši šūnā caur *BRAF* un MAPK signālu pārvades kaskādi. *KRAS* proteīnu var aktivizēt *PI3K*, ar to tieši mijiedarbojoties. *KRAS*mut kolorektālais vēzis parasti ir labi diferencēta adenokarcinoma ar mikrosatelītu stabilu fenotipu.

Pacienti ar mKRV, kuri saņem terapijā anti-EGFR monoklonālās antivielas, *KRAS* mutācijai ir vairāk prediktīva, nekā prognostiska vērtība. Randomizēta pētījuma CRYSTAL (*Van Cutsem et al.*, 2009), kurā tika iekļauti 540 pacienti ar metastātisku kolorektālo vēzi, kas saņēma anti-EGFR monoklonālo antivielu cetuksimabu kopā ar paliatīvu ķīmijterapiju, retrospektīvajā analizē tika pierādīta sakarība starp *KRAS* gēna statusu un terapijas efektivitāti (audzēja atbildes reakciju, bezprogresijas un kopējo dzīvildzi) – terapija ir efektīvāka pacientiem bez *KRAS* mutācijas (t.i., *KRAS*wt) (*Van Cutsem et al.*, 2009).

Tomēr līdz 50–65 % pacientu ar *KRAS*wt audzēju ir sākotnēji rezistenti pret anti-EGFR monoklonālo antivielu terapiju, ko var izraisīt citas ģenētiskās izmaiņas. Piemēram, *BRAF*, *NRAS* un *PIK3CA* mutācijas un to kombinācijas var izraisīt rezistenci pret anti-EGFR terapiju pacientiem bez *KRAS* mutācijas (*Laurent-Puig et al.*, 2009; *Sartore-Bianchi et al.*, 2009; *Di Nicolantonio et al.*, 2008). Primāro un iegūto rezistenci pret anti-EGFR terapiju izraisa arī samazināta liganda un receptora mijiedarbība, alternatīvo signālu pārvades ceļu aktivitāte

(MEK-ERK) un mutācijas *ERBB2*, *EGFR*, *FGFR1*, *PDGFRA* un *MAP2K1* gēnos (Mao *et al.*, 2011; Hurwitz *et al.*, 2009).

KRAS saistība ar citu medikamentu aktivitāti nav skaidra un vēl tiek pētīta. Hurwitz *et al.* pētījuma retrospektīvā analīze pierāda angiogēnēzes inhibitora bevacizumaba efektivitāti neatkarīgi no *KRAS* stāvokļa (Hurwitz *et al.*, 2009). MRC FOCUS pētījuma (Seymour *et al.*, 2007) vēlākā Richman *et al.* retrospektīvā analīze parādīja, ka *KRAS* mutācija neietekmē oksaliplatīna un irinotekāna terapijas efektivitāti (Richman *et al.*, 2009).

Sakarā ar to, ka pacientiem ar *KRAS* mutāciju cetuksimabs un panitumumabs nav efektīvi, tiek meklēti citi medikamenti, ar kuru palīdzību rastos iespēja pagarināt pacientu dzīvildzi. Preklīniskajos pētījumos ir atklāts, ka vēža šūnās ar *KRAS* mutāciju ir aktīvs C-RAF signālu pārvades ceļš, kuru ir iespējams inhibēt ar multikināžu inhibitoru sorafenib (Takezawa *et al.*, 2009; Haigis *et al.*, 2008).

1.5.2. *BRAF* gēns

BRAF (*B-Raf oncogene*) pieder *RAF* gēnu saimei (*BRAF*, *ARAF1*, un *RAF1*), kodē serīna-treonīna proteīnkināzi, un ir iesaistīts RAS/RAF/MAPK signālu pārnēsē. Aptuveni 6–15 % kolorektālo audzēju ir mutācija *BRAF* gēnā (Di Nicolantonio *et al.*, 2008). Ir pierādīta *BRAF* mutācijas saistība ar nelabvēlīgu prognozi vairākos metastātiskā kolorektālā vēža pētījumos (De Roock *et al.*, 2010; Van Cutsem *et al.*, 2010; Van Cutsem *et al.*, 2009). Souglakos *et al.*, 2011. gada pētījuma publikācijā pacientiem ar *BRAF* mutāciju bija statistiski ticami īsāka bezprogresijas dzīvildze (4,3 vs 12,5 mēneši, $p < 0,0001$) un kopējā dzīvildze (10,9 vs 40,5 mēneši, $p < 0,0001$). Hipermutēta kolorektālā vēža šūnās *BRAF* mut konstatēta 47 %, bet nehipermutēta vēža šūnās – 3 % gadījumu (Safaei Ardekani *et al.*, 2012).

Līdz pat 95 % gadījumu mutācija tiek konstatēta B-RAF proteīna kināzes aktivācijas domēnā V600E. Līdz šim vēl nav zināms kā mainās signālu pārnese šūnās ar *BRAF* mutāciju pēc liganda piesaistīšanās EGF receptoram. Pastāv uzskats, ka signālu pārnese ir līdzīga kā šūnās ar *KRAS* mutāciju. Tomēr ir dati, ka audzējiem ar *KRAS* mutāciju un audzējiem ar *BRAF* mutāciju ir atšķirīgs gan morfoloģiskais veids, gan klīniskās izpausmes. *BRAF* mutācija ir asociēta ar CIMP⁺ fenotipu (CpG island methylator phenotype) un mikrosatelītu nestabilitāti, lielāku pacientu vecumu (> 60), zemāku audzēja diferenciācijas pakāpi. pie tam – biežāk *BRAF* mutācija tiek konstatēta sievietēm. *KRAS* mutācija proporcionāli biežāk sastopama audzējos ar CIMP⁺ fenotipu un stabilu mikrosatelītu stāvokli, augstāku audzēja diferenciācijas pakāpi. Atšķirībā no *KRAS* mutācijas, kas statistiski neietekmē pacientu dzīvildzi, *BRAF* mutācija ir kolorektālā vēža nelabvēlīgs prognostiskais faktors (Roth *et al.*, 2010).

BRAF V600E mutācija ir saistīta ar rezistenci pret anti-EGFR monoklonālo antivielu terapiju pacientiem ar *KRAS*wt tipa metastātisku kolorektālo vēzi. Nevienam no *Laurent-Puig et al.*, 2009.gada un *Di Nicolantonio et al.*, 2008.gada pētījumos iekļautajiem pacientiem, kuriem konstatēta mutācija *BRAF* gēnā, bet nav izmainīts *KRAS* gēns, netika konstatēta pozitīva atbildes reakcija uz anti-EGFR terapiju.

De Rock et al., 2010.gada pētījumā tikai 8,3 % pacientu ar mutētu *BRAF* gēnu novērota audzēja mazināšanās pēc anti-EGFR monoklonālās antivielas cetuksimab terapijas, salīdzinot ar 38,0 % pacientiem ar neizmainītu *BRAF* stāvokli ($p = 0,0012$). Pacientiem, kas tika iekļauti CRISTAL pētījumā, retrospektīvi *BRAF* mutācija tika konstatēta 6 % gadījumu. Pacientiem ar *KRAS*wt tipa audzēju, kas saņēma FOLFIRI ar vai bez cetuksimab, *BRAF* mutācija korelēja ar īsāku bezprogresijas un kopējo dzīvildzi (*Van Cutsem et al.*, 2010).

Pacientiem ar mKRV *BRAF* V600E mutāciju audzēja šūnās ir efektīva *BRAF* inhibitoru (vemurafeniba, dabrafeniba, enkorafeniba) un MEK inhibitoru (trametiniba, binimetiniba) kombinētā terapija (*Kopetz et al.*, 2019; *Van Cutsem et al.*, 2019).

1.5.3. *PI3K* gēns

PI3K (*Phosphoinositide-3-kinase*) ir lipīdu kināžu saime, kurā ietilpst 3 lipīdu kināžu klases. Ia klases *PI3K* aktivācija notiek brīdī, kad augšanas faktors (ligands) piesaistās atbilstošam tirozīnkināzes receptoram (ERBB, PDGFR, IGF1R receptoru saime). Biežāk saistībā ar onkoģenēzi literatūrā aprakstīta ir *PIK3CA* mutācija, kas ir atrodama 15–18 % pacientu ar kolorektālo vēzi. (*Nosho et al.*, 2008; *Barault et al.*, 2008; *Souglakos et al.*, 2009). *PIK3CA* mutācija 80 % gadījumos ir atrodama 9. vai 20. eksonā vai abos vienlaicīgi; tā var kombinēties gan ar *KRAS*, gan *BRAF* mutāciju (*De Roock et al.*, 2010).

PIK3CA 20. eksona mutācija ir saistīta ar anti-EGFR monoklonālo antivielu terapijas rezistenci pacientiem ar *KRAS*wt tipa audzēju, bet *PIK3CA* 9. eksona mutācija ir atrodama tikai pacientiem ar *KRAS* mutāciju (*Sartore-Bianchi et al.*, 2009; *Prenen et al.*, 2009).

De Rock et al. pētījumā netika atklāta cetuksimab terapijas efektivitātes saistība ar *PIK3CA* 9. eksona mutāciju, bet pacientiem ar 20. eksona mutāciju konstatēta vājāka audzēja atbildes reakcija (0 vs 36,8 %, $p = 0,029$), īsāka bezprogresijas dzīvildze (11,5 vs 24,0 mēneši, $p = 0,013$) un īsāka kopējā dzīvildze (34 vs 51 mēneši, $p = 0,0057$), (2010). Turpretī, *Souglakos et al.* pētījumā netika atklāta statistiski nozīmīga cetuksimaba un panitumumaba efektivitātes atšķirība pacientiem ar *PIK3CA* mutāciju (2009). 2011. gadā publicētajā metaanalīzē, kurā iekļauti 377 pacienti ar *PIK3CA* mutāciju un *KRAS*wt tipa audzēju, tika apstiprināta *PIK3CA* saistība ar cetuksimab rezistenci. Novērota vāja audzēja atbildes reakcija (0 vs 37 %, $p = 0,082$),

īsāka bezprogresijas dzīvildze (HR 2,52, $p = 0,013$) un kopējā dzīvildze (HR 3,29, $p = 0,006$) (Mao *et al.*, 2011).

Tā kā PI3K ir IGF1R signālu pārnese ceļa mediators, iespējams, ka nākotnē *PIK3CA* mutācija būs nozīmīgs IGF1R inhibitoru terapijas efektivitātes rādītājs.

1.5.4. *PTEN* gēns

PTEN (*Phosphatase And Tensin Homolog*) inhibē PI3K iniciētu signālu pārvadi. Izmaiņas audzēja šūnās ir saistītas tieši ar *PTEN* gēna aktivitātes zudumu, kā rezultātā veidojas patoloģiska un nekontrolēta signālu pārvade šūnā. *PTEN* aktivitātes zudumam ir dažādi mehānismi – mutācija *PTEN* gēnā, 10q23 hromosomas defekts (alēles zudums) vai *PTEN* promotera reģiona hipermetilācija (De Roock *et al.*, 2011)

PTEN nozīme ir aprakstīta saistībā ar trastuzumab rezistenci pacientēm ar HER2 pozitīvu krūts vēzi, bet tā nozīme kolorektālā vēža attīstībā un terapijas efektivitātē vēl līdz galam nav noskaidrota. Dažādos pētījumos *PTEN* ekspresijas zudums variē no 19 % līdz 36 % (Laurent-Puig, 2009; Frattini *et al.*, 2007). *PTEN* zudums tiek konstatēts biežāk pacientiem, kuriem ir EGFR inhibitoru terapijas rezistence. Laurent-Puig *et al.* pētījumā pacientiem, kas saņēma cetuksimabu metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanā un kuriem vēža audos konstatēts *PTEN* zudums, tika aprakstīta vājāka audzēja atbildes reakcija un īsāka kopējā dzīvildze ($p = 0,013$), (2009).

1.5.5. EGFR

EGFR (Epidermālā augšanas faktora receptora) izmaiņas ir pētītas saistībā ar anti-EGFR monoklonālo antivielu efektivitāti. 7. hromosomas polisomijas izraisīta *EGFR* gēna kopiju skaita palielināšanās (3–5 reizes) ir aprakstīta vairākos mērķa terapijas pētījumos. Ir pierādīts, ka pacientiem ar palielinātu *EGFR* gēna kopiju skaitu ir statistiski ticami labāka audzēja atbildes reakcija un garāka bezprogresijas un kopējā dzīvildze, saņemot cetuksimaba vai panitumumaba terapiju (Moroni *et al.*, 2005; Sartore *et al.*, 2007; Personeni *et al.*, 2008; Cappuzzo *et al.*, 2008).

Galvenās diagnostiskās metodes ir fluorescenta *in situ* hibritidizācija (FISH) (Ooi *et al.*, 2004) un homogēnā *in situ* hibritidizācija (CISH) (Shia *et al.*, 2005). Ir nepieciešami prospektīvi randomizēti pētījumi, lai atrastu labāko diagnostisko metodi *EGFR* stāvokļa noteikšanai un izvērtētu tā nozīmi metastātiska kolorektālā vēža pacientu ārstēšanā.

1.6. Vēlins jeb metastātisks kolorektālais vēzis

Metastātisks kolorektālais vēzis ir saslimšana ar ierobežotu dzīvildzi, līdzīgi kā lielākā daļa citu lokalizāciju metastātiski audzēji. Ārstēšanas galvenie aspekti ir slimības simptomu kontrole, dzīves ilguma pagarināšana, dzīves kvalitātes uzlabošana.

Aptuveni 50–60 % pacientu, kuriem anamnēzē ir veikta radikāla I–III stadijas kolorektālā vēža operācija, dzīves laikā attīstās metastāzes, bet tikai 10–20 % pacientu no visiem mKRV pacientiem ir iespējama radikāla metastāžu rezekcija (*Van Cutsem et al.*, 2006).

Metastāzes attīstās biežāk secīgi (metahroni) pēc primārā audzēja ārstēšanas, tomēr 20–34 % metastāzes konstatē vienlaicīgi (sinhroni) ar primāro audzēju resnajā vai taisnajā zarnā (primārs metastātisks kolorektālais vēzis), (*Hayashi et al.*, 2010). Biežākā metastāžu lokalizācijas vieta ir aknas (*Fong et al.*, 1997).

Primārs metastātisks vēzis asociējas ar plašāku procesa disemināciju un nelabvēlīgāku prognozi, salīdzinot ar metahronu metastātisku procesu. Retrospektīvā pētījumā pierādīts, ka pacientiem ar sinhronām metastāzēm biežāk tās lokalizējas abās aknu daivās ($p = 0,016$) un ir multiplas ($p = 0,008$), salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir metahronas metastāzes (*Tsai et al.*, 2007).

Lielākā daļa molekulāro pētījumu ir veikti, analizējot tieši metastātiska kolorektālā vēža paraugus. Nesen publicētā liela apjoma analizē par metastātiskā kolorektālā vēža genomu tika izdalītas trīs apakšgrupas: *POLE* mut (0,7 %), MSI-H (8,7 %) un MSS (90,5 %). MSS audzēji galvenokārt bija vidēji diferencēta adenokarcinoma ar primāro lokalizāciju zarnas kreisajā pusē, bet *POLE*mut un MSI-H audzēji – pārsvarā zemu diferencēti mucinozi audzēji zarnas labajā pusē (*Yaeger et al.*, 2018). Biežākās mutācijas MSS mKRV šūnās ir *APC* (79 %), *TP53* (78 %), *KRAS* (44 %), *PIK3CA* (18 %), *SMAD4* (16 %), *TCF7L2* (10 %) un *FBXW7* (10 %) gēnos. Analizē atklātas arī retāk sastopamas (1–4 % gadījumu) mutācijas: *PTPRS*, *PIK3GG*, *FLT4*, *MAP2K4*, *IK2F1*, *JUN*, *TBX3*, *FOXP1*, *INHBA* un *CDKN1B* gēnos. Labās puses mKRV gadījumā biežāk atrada izmaiņas *KRAS*, *PIK3CA*, *BRAF*, *PTEN*, *AKT1*, *RNF43*, *SMAD2* un *SMAD4* gēnos, bet kreisās puses audzējiem biežāk konstatētas *APC* un *TP53* mutācijas (*Yaeger et al.*, 2018).

Pirmais fundamentālais pētījums, kas publicēts 1990. gadā, atklāja 3 % mutāciju, kas tika konstatētas metastāzēs, bet netika konstatētas primārajā audzējā (*Fearon et Vogelstein*, 1990). Turklāt pacientiem, kuriem resnajā zarnā bija saglabājusies adenoma, no kuras attīstījās audzējs, tika konstatēta 30 % mutāciju atšķirība starp adenomu un ļaundabīgo audzēju (*Fearon et Vogelstein*, 1990). Galvenās mutācijas (*KRAS*, *TP53*, *APC*, *PIK3CA*, *BRAF* un *NRAS* gēnos) parasti ir līdzīgas primārajā audzējā un metastāzēs, neatkarīgi vai tās ir sinhronas vai metahronas (*Kim et al.*, 2017).

1.7. Metastātiska kolorektālā vēža ārstēšana

Metastātiska resnās zarnas vēža pacienta ārstēšana ir multidisciplināra – ārstēšanas gaitā vienlīdz liela nozīme ir ķirurģiskai ārstēšanai (primārā audzēja un limfmezglu metastāžu rezekcija, aknu un plaušu metastāžu rezekcija), medikamentozai terapijai, t.sk. ķīmijterapijai un mērķterapijai, lokāli invazīvām manipulācijām (radiofrekvences ablācija, transarteriāla ķīmijembolizācija), staru terapijai (nerezecējama primārā audzēja apstarošana, aknu metastāžu stereotaktiska apstarošana, pretsāpju staru terapija), simptomātiskai terapijai un aprūpei. Kombinējot vai secīgi pielietojot visas ārstēšanas metodes, tiek būtiski paildzināta dzīvildze, kā arī uzlabota pacienta dzīves kvalitāte. Šī pieeja tiek dēvēta par terapijas nepārtrauktību (angl. *continuum of care*), ārstēšana tiek plānota un vadīta no diagnozes brīža līdz dzīves noslēgumam.

Metastātiska KRV ārstēšana būtiski atšķiras, ja metastāzes ir iespējams radikāli operēt (rezecējams mKRV). Šajā gadījumā mērķis ir pacientu izārstēt vai būtiski pagarināt dzīvildzi. Ja slimība sākotnēji ir izplatīta un visas metastāzes ķirurģiski nav iespējams evakuēt (nerezecējams mKRV), pacienā pamatārstēšanas veids ir vairāku līniju paliatīva medikamentozā terapija (ķīmijterapija, mērķterapija, imūnterapija) ar mērķi pagarināt bezprogresijas izdzīvotību un kopējo izdzīvotību, kā arī uzlabot dzīves kvalitāti.

1.7.1. Rezecējama metastātiska kolorektālā vēža ārstēšana

Ķirurģiska operācija ir galvenā lokalizēta vai lokāli izplatīta resnās un taisnās zarnas vēža ārstēšanas metode, bet pacientiem ar metastātisku vēzi radikālas ķirurģiskās ārstēšanas iespējas ir nelielas.

Pacientiem ar mKRV dzīvildze ir īsa gadījumos, ja nav iespējama radikāla ķirurģiska ārstēšana. Tādi faktori kā ekstrahepātiskas metastāzes un multiplas metastāzes norāda uz nelabvēlīgu prognozi ar īsāku laiku līdz progresijai (< 12 mēneši), (*Michihiro et al.*, 2010; *Pawlik et al.*, 2005; *Choti et al.*, 2002).

Turpretī pacientiem pēc radikālas metastāžu rezekcijas 5 gadu kopējā dzīvildze pēc dažādu pētījumu datiem ir no 20 % līdz 58 % , vidējā dzīvildze – 24 līdz 46 mēneši (*Choti et al.*, 2002; *Fong et al.*, 1999; *Nakamura et al.*, 1999). Jāatzīmē, ka 57–78 % pacientu pēc aknu metastāžu rezekcijas attīstās slimības recidīvs (*Nakamura et al.*, 1999; *Assumpcao et al.*, 2008). Iemesli tam varētu būt primārā audzēja mikrometastāzes, kuras nav iespējams diagnosticēt un ķirurģiski evakuēt, kā arī reziduālas audzēja šūnas, kas paliek aknās pēc metastāžu rezekcijas (audzēja šūnas rezekcijas līnijā vai reziduālas metastāzes).

Pacientiem, kuriem tiek diagnosticēts primāri metastātisks kolorektāls vēzis ar rezecējamām metastāzēm, būtu jāveic gan primārā tumora rezekcija, gan metastazektomija.

Nav stingri definētu vadlīniju, kas noteiktu, vai primārā audzēja operācijai un metastāžu rezekcijai ir jābūt vienā vai vairākos etapos veicamai operācijai. Pētījumos ir aprakstīta vairāku etapu ķirurģiskā pieeja, sākot ar primārā audzēja rezekciju un sekojošu metastāžu rezekciju pēc 2–3 mēnešiem (*Schlag et al.*, 1990; *Jenkins et al.*, 1997). Vairākos pētījumos aprakstīts, ka simultāna primārā tumora un metastāžu rezekcija pagarina hospitalizācijas ilgumu, paaugstina perioperatīvo mortalitāti un morbiditāti, salīdzinot ar vairāku etapu operatīvo ārstēšanu (*Fujita et al.*, 2000; *Elias et al.*, 1995; *Chua et al.*, 2004; *Benoist et al.*, 2005; *Lyass et al.*, 2001; *Martin et al.*, 2003). Simultāna rezekcija var tikt veikta, ja ir paredzēta nekomplīcēta hemikolektomija un solitāru aknu metastāžu rezekcija, bet komplīcēta zarnas operāciju un plašu aknu metastāžu rezekciju vajadzētu veikt secīgi.

Pacientiem, kuriem nav akūtu obstrukcijas vai perforācijas simptomu, rekomendē ārstēšanu sākt ar neoadjuvantu ķīmijterapiju. Perioperatīva ķīmijterapija pagarina 3 gadu bezprogresijas intervālu par 7–9 % (*Nordlinger et al.*, 2008). Potenciālie ieguvumi no preoperatīvās ķīmijterapijas ir: metastāžu rezektabilitātes panākšana, agrīna mikrometastāžu terapija, ķīmijterapijas efektivitātes noteikšana, kas turpmāk ļauj prognozēt slimības gaitu un izvēlēties adekvātu turpmāko medikamentozu terapiju, un pacientu atlase metastāžu rezekcijai, pirmsoperācijas etapā atsijājot pacientus ar agrīnu metastāžu progresiju vai vēža disemināciju. Pirmsoperācijas ķīmijterapijas trūkumi ir oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošas ķīmijterapijas inducēts aknu toksisks bojājums – steatohepatīts. Toksicitātes dēļ preoperatīvās ķīmijterapijas rekomendētais ilgums ir 2–3 mēneši, bet kopējais perioperatīvās ķīmijterapijas rekomendētais ilgums ir 6 mēneši (*Kishi et al.*, 2010; *Vauthey et al.*, 2009; *Choti et al.*, 2009; NCCN, 2019; ESMO, 2016).

Ķīmijterapija var tikt nozīmēta pēc radikālas simultānas rezekcijas vai starpposmā starp primārā tumora un metastāžu rezekciju. Pacientiem, kuriem ir pozitīvs terapijas rezultāts, arī operācijas rezultāti ir labāki ar lielāku dzīvildzes ieguvumu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ķīmijterapijas laikā konstatēta audzēja progresija. Pirmsoperācijas vai pēcoperācijas etapā izmantojamo ķīmijterapijas shēmu izvēle ir atkarīga no pacienta vispārējā objektīvā stāvokļa, blakussaslimšanām, ķīmijterapijas medikamentu iespējamās toksicitātes un efektivitātes.

Sākotnēji nerezecējamas metastāzes var tikt samazinātas pēc kombinētas ķīmijterapijas, padarot tās rezecējamas ~13 % pacientu (*Adam et al.*, 2001). Novērtējot saņemtās ķīmijterapijas efektivitāti, būtiska ir audzēja radioloģiskā atbildes reakcija – metastāžu izmaiņas datortomogrāfijas vai citā izmeklējumā. Audzēja samazināšanās (pozitīva dinamika) norāda uz ķīmijterapijas efektivitāti. Tomēr starp radioloģisko atbildes reakciju un patoloģisko atbildes reakciju nav stingras korelācijas. Pilna patoloģiska remisija rezekcijas materiālā var tikt atrasta arī pacientiem, kuriem radioloģiskajos izmeklējumos ir bijusi tikai daļēja remisija (*Adam et al.*,

2008), bet pacientiem ar pilnu radioloģisku remisiju, kad radioloģiskajos izmeklējumos metastāzes vairs neatrod, operācijas materiālā var tikt konstatēti mikroskopiski audzēja šūnu depozīti (Aucer *et al.*, 2010; van Vledder *et al.*, 2010). Pētījuma rezultāti liecina, ka, veicot rūpīgu pacientu atlasīšanu un pielietojot agresīvu terapiju ar FOLFIRINOX un panitumumabu, ir iespējams sasniegt rezektabilitāti 60 % pacientu ar sākotnēji nerezecējamām aknu metastāzēm (Geissler *et al.*, 2017).

Lai panāktu labākus pēcoperācijas rezultātus, svarīga ir pacientu atlasē operācijai (Van Cutsem *et al.*, 2006; Charnsangavej *et al.*, 2006). Mērķis ir visu metastāžu un primārā audzēja radikāla rezekcija un adekvāta aknu funkciju rezerve pēc operācijas. Ķirurģiskai rezekcijai ir jābūt radikālai (R0), jo nepilnīga metastāžu rezekcija vai citoreduktīva operācija nepagarina dzīvildzi (Altendorf-Hofmann *et al.*, 2003; Yoo *et al.*, 2006). Pētījumos ir aprakstīta pozitronemisijas tomogrāfijas (PET) nozīme pacientu pirmsoperācijas atlasē, ar kuras palīdzību iespējams atklāt iepriekš DT vai KMR nediagnosticētas metastāzes līdz pat 40 % pacientu un sašaurināt radikāli operējamu pacientu loku (Lonneux *et al.*, 2002; Desai *et al.*, 2003; Bipat *et al.*, 2005).

Ir pretrunīgi dati par ķīmijterapijas turpināšanu pēc radikālas metastāžu rezekcijas pacientiem, kuri ķīmijterapiju ir saņēmuši pirms operācijas. Randomizēta pētījuma rezultāti liecina, ka papildu 5-FU/LV pēcoperācijas ķīmijterapija pagarina bezrecidīva dzīvildzi (27,9 vs 18,8 mēn., $p = 0,058$), bet statistiski neietekmē kopējo dzīvildzi (62,2 vs 47,3 mēn., $p = 0,095$), (Mitry *et al.*, 2008).

1.7.2. Nerezecējama metastātiska kolorektālā vēža ārstēšana

Paliatīva ķīmijterapija ir vienīgā ārstēšanas metode, ar kuras palīdzību ir iespējams pagarināt bezprogresijas un kopējo izdzīvotību pacientiem ar nerezecējamu metastātisku kolorektālo vēzi. Pēdējā desmitgadē medikamentozās terapijas iespējas palielinās un tiek meklēta optimālā ārstēšanas stratēģija un medikamenti, lai pagarinātu pacientu dzīvildzi, aizkavētu vēža progresiju, uzlabotu dzīves kvalitāti, atvieglotu simptomus.

Metastātiska kolorektālā vēža terapijā tiek izmantota viena vai vairāku medikamentu kombinācija, kas sastāv no tādiem praksē lietotiem medikamentiem kā: 5-fluorouracils (5-FU), leikovorīns (LV), kapecitabīns, oksaliplatīns, irinotekāns, bevacizumabs, cetuksimabs, panitumumabs (ESMO, 2016; NCCN, 2019). Šo medikamentu darbības mehānismi ir atšķirīgi – citotoksiskie medikamenti ietekmē šūnas vielmaiņu un DNS replikāciju, bet bioloģiskie medikamenti inhibē receptorus (VEGFR un EGFR), ligandus (VEGF) un intracelulāro signālu kaskādi. Medikamentu izvēle ir balstīta uz potenciālo ārstēšanas ieguvumu, iepriekšējo ārstēšanu (iepriekšējo adjuvanto un paliatīvo ķīmijterapiju), medikamentu atšķirīgo toksicitātes

profilu un ietekmi uz dzīves kvalitāti. Ķīmijterapijas ilgums nav stingri definēts, ikdienas praksē ķīmijterapija ilgst līdz vēža progresijai (medikamenta rezistences veidošanās) vai nepanesamai toksicitātei. Nav arī stingru rekomendāciju, kā ārstēt pacientu bez progresijas pēc pirmās līnijas terapijas pabeigšanas – uzsākt otrās līnijas terapiju, nozīmēt mazāk toksisku uzturošo ķīmijterapiju vai tikai novērot līdz slimības progresijai. mKRV ārstēšana ir pagarinājusi pacienta dzīvildzi no 12 mēnešiem, izmantojot 5-FU monoterapijas, līdz > 20 mēnešiem, pielietojot 5-FU, oksaliplatīna un irinotekāna kombināciju (*Chibaude et al.*, 2012). Dzīves ilgumam pieaugot, aizvien aktuālāks kļūst jautājums, cik ilgi turpināt ķīmijterapiju un vai ilgstoša terapija sniedz papildu dzīvildzes ieguvumu. Pētījumos apstiprināts, ka īsa oksaliplatīna saturoša pirmās līnijas ķīmijterapija ar sekojošu fluoropirimidīnu uzturošo terapiju ir tikpat efektīva un mazāk toksiska (*de Gramont et al.*, 2008). Līdzīgi rezultāti pētījumos ar irinotekānu saturošu terapiju – laiks līdz progresijai intermitējošu terapiju saņēmušiem pacientiem (2 mēnešus saņem ķīmijterapiju, tad 2 mēnešus nesaņem, tad atkal saņem, utt.) neatšķīrās no pacientiem, kas saņēma terapiju bez pārtraukumiem (*Labianca et al.*, 2011).

Pirmās līnijas paliatīvajā ķīmijterapijā pacientam ar metastātisku nerezecējamu kolorektālo vēzi tiek rekomendētas fluoropirimidīnu (5-FU/LV, kapecitabīns), oksaliplatīnu (FOLFOX, CapeOx, FOLFOXIRI) vai irinotekānu (FOLFIRI) saturošās shēmas, kombinējot tās ar bioloģisko mērķa terapiju (bevacizumabs, cetuksimabs, panitumumabs).

Pacientiem, kuri nav piemēroti agresīvai ķīmijterapijai vispārējā stāvokļa dēļ, var tikt izmantota 5-FU vai kapecitabīna terapija ar vai bez bevacizumaba pievienošanas. Bevacizumaba pievienošana 5-FU/LV statistiski ticami pagarina laiku līdz progresijai (8,8 vs 5,6 mēneši, $p = 0,0001$) un kopējo dzīvildzi (17,9 vs 14,6 mēneši, $p = 0,008$), (*Kabbinavar et al.*, 2005).

1.7.3. Citotoksiskie medikamenti

Oksaliplatīns ir platīnu grupas medikaments, kas inhibē DNS replikāciju un inducē apoptozi un šūnu nāvi (*Funke et al.*, 2008). Vairākos pētījumos ir apstiprināts oksaliplatīnu saturošās ķīmijterapijas efektivitātes pārkums salīdzinājumā ar 5-FU/LV terapiju (1.2. tabula). *De Gramont et al.* 2007.gada pētījumā pacientiem, kuri saņēma FOLFOX, tika panākta ilgstošāka bezprogresijas (9,0 vs 6,2 mēneši, $p = 0,0003$) un kopējā dzīvildze (16,2 vs 14,7 mēneši, $p = 0,12$). Līdzīgi kā FOLFOX, arī citas oksaliplatīnu saturošās shēmas ir efektīvākas par fluoropirimidīnu terapiju (*Grothey et al.*, 2002; *Giacchetti et al.*, 2000; *Seymour et al.*, 2007; *Goldberg et al.*, 2004).

Oksaliplatīna efektivitāte mKRV pirmās līnijas terapijā

Izdzīvotība	Ox + 5FU	5FU	p
mPFS, mēneši (<i>De Gramont et al.</i> , 2000)	9,0	6,2	0,0003
mOS, mēneši (<i>De Gramont et al.</i> , 2000)	16,2	14,7	0,12
mPFS, mēneši (<i>Giacchetti et al.</i> , 2000)	8,7	6,1	0,048
mOS, mēneši (<i>Giacchetti et al.</i> , 2000)	19,4	19,9	ns
mPFS, mēneši (<i>Seymour et al.</i> , 2007)	8,8	6,3	< 0,001
mOS, mēneši (<i>Seymour et al.</i> , 2007)	15,0	13,7	0,608

Ox – Oksaliplatīns, 5FU – 5-Fluorouracils, ns – not significant (nav statistiskās ticamības), mPFS – vidējā bezprogresijas izdzīvotība, mOS – vidējā kopējā izdzīvotība

Apmēram pusei pacientu FOLFOX terapija ir efektīva un audzējs samazinās (pozitīva audzēja radioloģiskā atbildes reakcija). EORTC III fāzes pētījumā, kurā tika novērtēta FOLFOX efektivitāte pacientiem ar rezektabilām metastāzēm perioperatīvajā etapā, metastāžu samazināšanās tika novērota 40 % pacientu (*Nordlinger et al.*, 2008).

Oksaliplatīna saturošā ķīmijterapijas viena no biežākajām blakusparādībām ir perifērā sensorā neiropātija. OPTIMOX1 pētījumā aprakstīta oksaliplatīna atcelšana uz laiku vai pilnīga pārtraukšana, turpinot pārējo medikamentu ievadi (5-FU, leikovorīna), kas būtiski neietekmē dzīvildzi, bet uzlabo dzīves kvalitāti (*Nordlinger et al.*, 2008).

Uz OTIMOX1 pētījuma rezultātiem balstīts nākamais OPTIMOX2 pētījums, kurā tika izvērtēta uzturošās fluoropirimidīnu (5-FU/LV) terapijas efektivitāte pēc FOLFOX terapijas pārtraukšanas. Rezultāti liecināja, ka uzturošo terapiju saņēmušiem pacientiem kopējā dzīvildze netika statistiski ticami pagarināta, salīdzinot ar pacientiem, kas uzturošo terapiju nesaņēma (23,8 vs 19,5 mēneši, $p = 0,42$), bet laiks līdz progresijai bija atšķirīgs – 13,1 mēnesis uzturošās terapijas grupā un 9,2 mēneši novērošanas grupā ($p = 0,046$), (*Chibaudel et al.*, 2009).

5-FU vietā var izmantot arī perorālos fluoropirimidīnus. Kapecitabīna un oksaliplatīna saturošās ķīmijterapijas (CapeOx jeb XELOX) efektivitāte ir līdzvērtīga FOLFOX efektivitātei – vidējais laiks līdz progresijai pacientiem, kas saņem CapeOx ir 8,0 mēneši, bet pacientiem, kas saņem FOLFOX – 8,5 mēneši (1.3. tabula), (*Cassidy et al.*, 2008).

XELOX un FOLFOX salīdzinājums pirmās līnijas terapijā

Izdzīvotība	XELOX (CapeOx)	FOLFOX
mPFS, mēneši (<i>Cassidy et al.</i> , 2008)	8,0	8,5
mOS, mēneši (<i>Cassidy et al.</i> , 2008)	19,8	19,6
mPFS, mēneši (<i>Ducreux et al.</i> , 2011)	8,8	9,3
mOS, mēneši (<i>Ducreux et al.</i> , 2011)	19,9	20,5

XELOX (CapeOx) – kapecitabīns, oksaliplatīns, leikovorīns, FOLFOX – oksaliplatīns, 5-FU, leikovorīns, mPFS – vidējā bezprogresijas izdzīvotība, mOS – vidējā kopējā izdzīvotība

Bevacizumaba pievienošana oksaliplatīnu saturošai pirmās līnijas ķīmijterapijai (FOLFOX, CapeOx) pagarina laiku līdz progresijai, bet statistiski ticami neietekmē kopējo dzīvildzi. Pacientiem, kas saņem bevacizumabu, laiks līdz progresijai ir 9,4 mēneši, bet pacientiem, kuri saņem tikai ķīmijterapiju – 8,0 mēneši ($p = 0,0023$) (*Saltz et al.*, 2013).

Otrs biežāk izmantotais citostātiskais medikaments metastātiska kolorektālā vēža ķīmijterapijā ir irinotekāns. Irinotekāns ir topoizomerāzes 1 inhibitor, kas ietekmē DNS replikāciju. Irinotekāna pievienošana fluoropirimidīnu terapijai metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanā pagarina pacientu dzīvildzi (*Seymour et al.*, 2007; *Douillard et al.*, 2000; *Kohne et al.*, 2003; *Saltz et al.*, 2000; *Goldberg et al.*, 2004).

Irinotekānu saturoša ķīmijterapija efektivitātes ziņā tiek pielīdzināta oksaliplatīnu saturošai ķīmijterapijai. Pētījumi rāda, ka efektivitāte pirmās līnijas terapijā šiem medikamentiem ir līdzīga un dzīvildzes dati būtiski neatšķiras. *Tournigand et al.* 2004. gada pētījumā laiks līdz progresijai pacientiem FOLFOX grupā bija 8,0 mēneši, bet FOLFIRI grupā – 8,5 mēneši ($p = 0,26$). Nākamais pētījums tikai apstiprināja iepriekšējā pētījuma rezultātu – kopējā dzīvildze, laiks līdz progresijai un 3., 4. pakāpes toksicitātes biežums statistiski neatšķīrās pacientiem, kuri saņēma FOLFOX vai FOLFIRI (*Colluci et al.*, 2005), (1.4. tabula).

Jāatzīmē, ka medikamentu kombinācijai, ievades laikam un režīmam ir nozīmīga ietekme uz terapijas efektivitāti. *Goldberg et al.* 2004. gada pētījumā salīdzināta FOLFOX un irinotekānu saturošas ķīmijterapijas shēmas IFL efektivitāte. Iegūtie dati liecina, ka pacientiem FOLFOX grupā panākta ilgstošāka bezprogresijas dzīvildze (8,7 vs 6,9 mēneši, $p = 0,0014$) un vidējā dzīvildze (19,5 vs 15,0 mēneši, $p = 0,0001$). Šajā pētījumā izmantotā IFL shēma atšķiras no FOLFIRI ar 5-FU un LV devām un ievades ilgumu.

1.4. tabula

FOLFOX un FOLFIRI salīdzinājums pirmās līnijas terapijā

Izdzīvotība	FOLFOX	FOLFIRI	p
mPFS, mēneši (<i>Tournigand et al.</i> , 2004)	8,0	8,5	0,26
mOS, mēneši (<i>Tournigand et al.</i> , 2004)	20,6	21,5	0,99
mPFS, mēneši (<i>Colluci et al.</i> , 2005)	7,0	7,0	ns
mOS, mēneši (<i>Colluci et al.</i> , 2005)	15,0	14,0	ns
mPFS, mēneši (<i>Seymour et al.</i> , 2004)	8,8	8,6	ns
mOS, mēneši (<i>Seymour et al.</i> , 2004)	15,0	16,2	ns

FOLFOX – oksaliplatīns, 5-FU, leikovorīns, FOLFIRI – irinotekāns, 5-FU, leikovorīns, ns – not significant (nav statistiskās ticamības), mPFS - vidējā bezprogresijas izdzīvotība, mOS – vidējā kopējā izdzīvotība

Biežākās irinotekāna toksiskās blakusparādības ir caureja, dehidratācija, neitropēnija. Pacientiem ar urīdīna-difosfāta-glikouronoziltransferāzes *IAI* gēna polimorfismu ir samazināta irinotekāna aktīvo metabolītu inaktivēšana, līdz ar to toksiskās izpausmes tiek novērotas biežāk (*Innocenti et al.*, 2004). Rezultāti no *Sobrero et al.* IV fāzes pētījuma liecina, ka anti-VEGF

monoklonālās antivielas bevacizumaba lietošana ar FOLFIRI ir efektīva un var tikt izmantota pirmās līnijas terapijā. Pētījumā novērotais vidējais laiks līdz progresijai ir 11,1 mēneši, kas ir līdzvērtīgs fluoropirimidīnu un bevacizumaba terapijas efektivitātei (*Sobrero et al.*, 2009).

Pacientiem ar *KRAS*wt metastātisku kolorektālo vēzi FOLFIRI terapijai var tikt pievienoti EGFR inhibitori cetuksimabs vai panitumumabs. Cetuksimaba pievienošana ķīmijterapijai būtiski pagarina bezprogresijas izdzīvotību (9,9 vs 8,4 mēneši, $p = 0,0012$) un kopējo izdzīvotību (23,5 vs 20,0 mēneši, $p = 0,0093$) (*Van Cutsem et al.*, 2010).

Tā kā citotoksisko medikamentu kombinācijas nespēj būtiski pagarināt dzīvildzi, nepārtraukti tiek meklētas jaunas medikamentu kombinācijas. Viena no pirmās līnijas terapijas iespējām ir oksaliplatīnu un irinotekānu saturoša terapija FOLFOXIRI. *Falcone et al.* dati liecina, ka pacientiem, kas saņem FOLFOXIRI, salīdzinot ar tiem, kas saņem FOLFIRI, ir garāks bezprogresijas intervāls (9,8 vs 6,9 mēneši, $p = 0,0006$) un vidējā dzīvildze (22,6 vs 16,7 mēneši, $p = 0,032$), (1.5. tabula). Tomēr FOLFOXIRI terapija ir saistīta ar biežāku un nopietnāku toksicitāti (neirotoksicitāte, neitropēnija), (*Falcone et al.*, 2007).

1.5. tabula

FOLFIRI un FOLFOXIRI salīdzinājums pirmās līnijas terapijā

Izdzīvotība	FOLFIRI	FOLFOXIRI	p
mPFS, mēneši (<i>Falcone et al.</i> , 2007)	6,9	9,8	0,0006
mOS, mēneši (<i>Falcone et al.</i> , 2007)	16,7	22,6	0,032
mPFS, mēneši (<i>Souglakos et al.</i> , 2006)	6,9	8,4	0,17
mOS, mēneši (<i>Souglakos et al.</i> , 2006)	19,5	21,5	0,337

FOLFIRI – irinotekāns, 5-FU, leikovorīns, FOLFOXIRI – irinotekāns, oksaliplatīns, 5FU, leikovorīns, mPFS – vidējā bezprogresijas izdzīvotība, mOS – vidējā kopējā izdzīvotība

Visjaunākais citotoksiskais medikaments mKRV ārstēšanā ir Trifluridīns/Tipiracils (TAS-102), kas tika reģistrēts Eiropā 2017. gadā. Tas ir perorāls medikaments, kas satur citotoksisko timidīna analogu trifluridīnu un timidīna fosforilāzes inhibitoru – tipiracila hidrohlorīdu, kas kavē trifluridīna degradēšanu. Medikamenta efektivitāte apstiprināta RECURSE pētījumā pacientiem ar refraktāru mKRV, kas ir saņēmuši vismaz divas iepriekšējās ķīmijterapijas līnijas ar oksaliplatīnu, irinotekānu, ani-EGFR inhibitoriem un angioģenēzes inhibitoriem (*Mayer et al.*, 2015). Tika iegūts gan kopējās izdzīvotības (7,1 vs 5,3 mēn), gan bezprogresijas izdzīvotības (2,0 vs 1,7 mēn) ieguvums, salīdzinot ar placebo. Ar trifluridīnu/tipiracilu ārstētie pacienti sasniedza ilgstošāku slimības kontroli un stabilizāciju: (44 % salīdzinājumā ar 16 %, $p < 0,01$) un šie pacienti ilgāk bija apmierinošā vispārējā stāvoklī, kas liecina par labākas dzīves kvalitātes saglabāšanu.

Biežākās medikamenta blaknes bija leukopēnija, neitropēnija, anēmija un trombocitopēnija, pārsvarā asimptomātiskas un koriģējamas ar standartterapiju. Terapijas

pārtraukšanas rādītājs bija zems: 3,6 % salīdzinājumā ar 1,5 % placebo grupā (*Mayer et al.*, 2015).

1.7.4. Mērķa (bioloģiskā) terapija

Bevacizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielas, kas bloķē vaskulārā endoteliālā augšanas faktora (VEGF) aktivitāti, ietekmējot audzēja angiogēzi un palielinot citotoksisko medikamentu aktivitāti. Pētījumu rezultāti liecina, ka bevacizumaba pievienošana pirmās līnijas ķīmijterapijai statistiski nozīmīgi pagarina dzīvildzi pacientiem ar nerezecējamu metastātisku kolorektālo vēzi (*Saltz et al.*, 2008; *Sobrero et al.*, 2009; *Kabbinavar et al.*, 2005). Tomēr ir arī pretrunīgi dati, kas liecina par to, ka bevacizumaba pievienošana oksaliplatīnu saturošai ķīmijterapijai neietekmē audzēja radioloģisko atbildes reakciju (*Saltz et al.*, 2008). Šie rezultāti ir būtiski gadījumos, kad tiek izvēlēta terapijas taktika pacientiem ar rezecējamu metastātisku kolorektālo vēzi, kad ir īpaši svarīga maksimāla metastāžu samazināšanās preoperatīvajā etapā.

Bevacizumabs nav efektīvs adjuvantajā terapijā pacientiem ar II un III stadijas radikāli operētu resnās zarnas vēzi (*Choti et al.*, 2009; *Allegra et al.*, 2011). Nav arī pārliecinošu datu par bevacizumaba efektivitāti pacientiem ar IV stadijas kolorektālo vēzi pēc radikālas metastāžu rezekcijas; tādēļ šai pacientu grupai anti-VEGF monoklonālās antivielas lietošana nav pamatota.

Citā pētījumā ir novērota saistība starp bevacizumaba terapiju un audzēja patoloģisko atbildes reakciju. *Blazer et al.* 2008. gadā analizēja patoloģisko audzēja atbildes reakciju pacientiem ar operētu metastātisku kolorektālo vēzi pēc ķīmijterapijas, un rezultāti liecināja, ka pilna patoloģiska remisija (visu ļaundabīgo šūnu bojāeja, nekroze) biežāk tiek panākta pacientiem, kas saņem bevacizumabu.

Bevacizumaba terapijas laikā ir paaugstināts arteriālās trombembolijas, smadzeņu infarkta, gastrointestinālās perforācijas risks, pasliktinās brūču dzīšana (*Hochster et al.*, 2008; *Scappaticci et al.*, 2005), bet nepaaugstina venozās trombembolijas risku (*Ranpura et al.*, 2011). Gastrointestinālās perforācijas risks pieaug pacientiem pēc plašām abdominālām ķirurģiskām operācijām, vēderplēves rezekcijas, bet to neietekmē primārā tumora lokalizācijas vieta (*Cannistra et al.*, 2007). Pētījumu metaanalīze liecina, ka bevacizumaba pievienošana ķīmijterapijai paaugstina ar terapiju saistīto mirstību ($p = 0,04$), asiņošanas, neitropēnijas un gastrointestinālās perforācijas risku (*Ranpura et al.*, 2011). Pacientiem, kas saņēma bevacizumabu pirmsoperācijas etapā, biežāk tika novērotas brūču komplikācijas (*Scappaticci et al.*, 2005). Pasliktinātu brūču dzīšanu novēro pacientiem pēc plašām abdominālām operācijām, ka arī pacientiem, kuriem bevacizumaba terapija nav tikusi pārtraukta

perioperatīvajā etapā. Savukārt pacientiem, kuriem bevacizumaba terapija tika pārtraukta 6 nedēļas pirms operācijas, brūču komplikāciju risks nepieauga. Pētījumi apstiprina faktu, ka brūču komplikāciju risks nepaaugstinās, ja starp bevacizumaba terapijas pabeigšanu un ķirurģisku operāciju ir ievērots laika intervāls 5 līdz 8 nedēļas (*Grunberger et al.*, 2008; *Reddy et al.*, 2008).

Angioģenēzes inhibitors ziv-aflibercepts ir VEGF receptora rekombinants proteīns, kas piesaista VEGF un neļauj tam saistīties ar VEGF receptora ekstracelulāro daļu. Rezultātā tiek inhibēta angioģenēze. Medikamenta efektivitāte ir apstiprināta VELOUR pētījumā pacientiem ar refraktāru mKRV – kopējās izdzīvotības ieguvums, kombinējot ziv-afliberceptu ar FOLFIRI terapiju, bija tikai 1,4 mēneši (*Van Cutsem et al.*, 2011). Angioģenēzes inhibitors ramucirumabs ir humanizēta monoklonāla antivielas, kas piesaistās VEGF receptora ekstracelulārajam domēnam un pārtrauc signālu pārvadi. Medikamenta efektivitāte ir apstiprināta pacientiem ar mKRV, kas iepriekš saņēmuši fluoropirimidīnu, oksaliplatīna un bevacizumaba kombinēto terapiju RAISE pētījumā. Bezprogresijas izdzīvotība un kopējā izdzīvotība ramucirumab grupā, salīdzinot ar placebo, bija attiecīgi 5,7 vs 4,5 mēneši un 13,3 vs 11,7 mēneši (*Langer et al.*, 2008).

Otra klīniski nozīmīga mērķa terapijas grupa ir anti-EGFR monoklonālās antivielas. Cetuksimabs ir himēriska, bet panitumumabs – humanizēta monoklonāla antivielas, abi šie bioloģiskie aģenti piesaistās EGFR (epiteliālā augšanas faktora receptoram) un inhibē RAS/RAF/MAPK signālu pārvades ceļus. Cetuksimabs un panitumumabs ir pētīti gan pirmās līnijas terapijā ar FOLFOX (*Douillard et al.*, 2010; *Bokemeyer et al.*, 2009) vai FOLFIRI (*Van Cutsem et al.*, 2009; *Kohne et al.*, 2010), gan arī nākamās līnijās pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi. Veicot sīkāku pacientu grupu analīzi, vairākos pētījumos ir atklāta saistība starp *KRAS* gēna 12. un 13. kodona izmaiņām un EGFR inhibitoru efektivitāti (*Bokemeyer et al.*, 2009; *Van Cutsem et al.*, 2009; *Lievre et al.*, 2008; *Karapetis et al.*, 2008; *Amado et al.*, 2008). Pacientiem ar *KRAS* mutāciju cetuksimaba vai panitumumaba terapija nav efektīva, bet pacientiem, kuriem mutācija netiek konstatēta (*KRAS*^{wt}), mērķa terapijas pievienošana ķīmijterapijai būtiski uzlabo bezprogresijas un kopējo dzīvildzi.

Tomēr *KRAS*^{wt} stāvoklis negarantē EGFR inhibitoru efektivitāti, jo ir iespējamās mutācijas citos gēnos, kas var izraisīt rezistenci pret cetuksimabu vai panitumumabu. *De Rock et al.* 2010. gada retrospektīvajā analīzē aprakstīja, ka pacientiem ar neizmainītu *KRAS* stāvokli, bet noteiktu mutāciju *BRAF*, *NRAS* vai *PIK3CA* gēnos, ir samazināta audzēja atbildes reakcija uz cetuksimabu terapiju. Šos rezultātus apstiprināja arī sekojošie publicēto EGFR inhibitoru pētījumu rezultāti – PRIME pētījumā 17 % pacientu ar *KRAS*^{wt} konstatēta mutācija citā *KRAS* kodonā vai *NRAS* (*Douillard et al.*, 2013), bet 9 pētījumu metaanalīzē konstatēta nozīmīga

bezprogresijas un kopējās izdzīvotības atšķirība pacientiem ar *RAS*wt (*Sorich et al.*, 2015). Sakarā ar to, ka pacientiem ar *KRAS*, *NRAS* vai *BRAF* mutāciju cetuksimaba vai panitumumaba terapija ir neefektīva, NCCN, ESMO un ASCO vadlīnijās tiek rekomendēta *RAS* genotipēšana vēža audos visiem pacientiem, kuriem tiek plānota kombinēta terapija (*Allegra et al.*, 2009, *Van Cutsem et al.*, 2016; NCCN, 2019), lai izvairītos no toksiskām blakusparādībām un ārstēšanās izmaksu pieauguma.

Biežākās EGFR inhibitoru toksiskās izpausmes ir ādas izsitumi (*Lievre et al.*, 2008; *Berlin et al.*, 2007), alerģiskas reakcijas, anafilakse (*Resch et al.*, 2011). Turklāt ādas toksicitāte ir saistīta ar EGFR inhibitoru efektivitāti – jo izteiktāki ir ādas bojājumi, jo labāki ārstēšanās rezultāti (*Berlin et al.*, 2007).

Cetuksimaba un FOLFIRI efektivitāte ir apstiprināta randomizētā CRISTAL pētījumā (*Van Cutsem et al.*, 2009). Pacientiem ar neizmainītu *KRAS* gēnu, kas saņēma cetuksimabu un FOLFIRI, bija statistiski ticami labāka audzēja atbildes reakcija (59,3 vs 43,2 %, $p = 0,0025$) un laiks līdz progresijai (9,9 vs 8,7 mēneši, $p = 0,02$), salīdzinot ar tiem, kas saņēma tikai FOLFIRI. 2011. gadā publicēta papildināta CRISTAL pētījuma datu analīze, kur pacientiem bez *KRAS* mutācijas, kas papildus ķīmijterapijai saņēma cetuksimabu, tika novērota statistiski ticami labāka audzēja atbildes reakcija (57,3 vs 39,7 %, $p < 0,001$), bezprogresijas dzīvildze (9,9 vs 8,4 mēneši, $p = 0,0012$) un kopējā dzīvildze (23,5 vs 20,0 mēneši, $p = 0,0093$), (*Van Cutsem et al.*, 2011). 2015. gadā prezentēti dati no papildu *RAS* gēnu analīzes; tiek rekomendēta *RAS* testēšana visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas (*Van Cutsem et al.*, 2015).

Bokemeyer et al., 2008. gada pētījums parāda, ka cetuksimabs uzlabo audzēja atbildes reakciju un laiku līdz progresijai arī kombinācijā ar FOLFOX pacientiem ar neizmainītu *KRAS* OPUS pētījumā. Pacientiem, kas saņēma cetuksimabu un FOLFOX, bija statistiski ticami labāka audzēja atbildes reakcija (60,7 vs 37,0 %, $p = 0,011$) un laiks līdz progresijai (7,7 vs 7,2 mēneši, $p = 0,016$), salīdzinot ar tiem, kas saņēma tikai FOLFOX. 2010. gadā *Bokemeyer et al* prezentēja papildu OPUS pētījuma analīzi, kurā laiks līdz progresijai būtiski atšķīrās pacientiem, kas saņēma monoklonālo antivielu un FOLFOX (8,3 vs 7,2 mēneši, $p = 0,0064$). Analizējot pacientus ar *KRAS* mutāciju, iegūtie rezultāti liecināja, ka cetuksimaba pievienošana ķīmijterapijai saīsināja laiku līdz progresijai ($p = 0,0153$) un samazināja audzēja atbildes reakciju ($p = 0,0290$), (*Bokemeyer et al.*, 2010). Tālākās *RAS* gēnu saimes analīzes rezultāti prezentēti 2014. gada ASCO konferencē, kas apstiprināja pilnas *RAS* testēšanas nepieciešamību mKRV pacientiem (*Bokemeyer et al.*, 2014).

Panitumumabs, humanizētas anti-EGFR monoklonālās antivielas, un FOLFOX efektivitāte pirmās līnijas metastātiskā kolorektālā vēža ārstēšanā, tika pierādīta PRIME pētījumā (*Douillard et al.*, 2011). Pacientiem ar neizmainītu *KRAS* gēnu, kas saņēma

panitumumabu un FOLFOX, bija statistiski ticami garāka bezprogresijas dzīvildze (10,0 vs 8,6 mēneši, $p = 0,009$), salīdzinot ar tiem, kas saņēma tikai FOLFOX, bet statistiski ticams kopējās dzīvildzes ieguvums netika pierādīts. Arī sekojošajā papildu datu analīzē apstiprinājās cetuksimaba efektivitāte pacientiem ar *RAS*wt mKRV (*Douillard et al.*, 2013).

Parādoties klīniskajā praksē jauniem medikamentiem, tiek pētīta vairāku bioloģisko medikamentu kombinētās terapijas efektivitāte. *PACCE* pētījumā tika pierādīts, ka panitumumaba pievienošana terapijas kombinācijai, kas satur bevacizumabu un oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju, palielina toksicitāti un samazina dzīvildzi (*Hecht et al.*, 2008). Līdzīgi dati tika iegūti *CAIRO* pētījumā, kurā cetuksimaba, līdzīgi kā iepriekšējā pētījumā panitumumaba, pievienošana bevacizumabu un oksaliplatīnu saturošai terapijai tikai pasliktināja pacientu dzīves kvalitāti un saīsināja laiku līdz progresijai ($p = 0,01$), (*Tol et al.*, 2009).

Pacientiem ar mKRV *BRAF*V600E mutāciju audzēja šūnās tiek pētīta *BRAF* inhibitoru (vemurafeniba, dabrafeniba, encorafeniba) un MEK inhibitoru (trametiniba, binimetiniba) efektivitāte – atbildes reakcija uz terapiju ir 26–48 % (*Kopetz et al.*, 2019; *Van Cutsem et al.*, 2019).

Pacientiem ar HER2 pozitīvu mKRV ir apstiprināta anti-HER2 medikamentu lietošana otrajā un turpmākajās līnijās. Trastuzumaba/pertuzumaba un trastuzumaba/lapatiniba duālā HER2 receptora blokādes efektivitāte mKRV pacientiem ir 30–32 % (*Meric-Bernstam et al.*, 2019; *Sartore-Bianchi et al.*, 2016).

PD-1 inhibitoru (pembrolizumaba, nivolumaba) terapija ir efektīva pacientiem ar mKRV un augstu mikrosatelītu nestabilitāti (MSI-H/dMMR) un var tikt pielietota gan pirmajā, gan nākamajās terapijas līnijās. Audzēja atbildes reakcija, saņemot pirmās līnijas anti-PD1 terapiju, sasniedz 60 %, bet saņemot otrās līnijas terapiju, tā sasniedz 40–55 % pacientiem ar MSI-H/dMMR mKRV (*Lenz et al.*, 2019; *Le et al.*, 2015; *Overman et al.*, 2017).

Regorafenibs, multikināžu inhibitors (VEGF, FGFR, BRAF, KIT un RET kināžu inhibitors) pētīts mKRV vēža pacientiem, kas ir progresējuši pēc saņemtās standarta terapijas *CORRECT* (*Grothey et al.*, 2013) un *CONCUR* (*Li et al.*, 2015) pētījumā. Pētījumi uzrādīja nelielu statistiski ticamu bezprogresijas un kopējās izdzīvotības ieguvumu, kā arī izteiktu ādas un gastrointestinālo toksicitāti. *CORRECT* pētījumā kopējās izdzīvotības ieguvums bija 1,4 mēneši, bet bezprogresijas izdzīvotības ieguvums – tikai 0,2 mēneši.

0,2–1 % mKRV pacientu ir konstatēta *NTRK* gēna translokācija, kas aktivizē MAPK un PI3K/AKT signālu pārvades ceļu ar sekojošu šūnu proliferāciju, invāziju un angiogēnēzi. *NTRK* inhibitori larotrectinibu un entrectinibu ir pētīti nelielos I/II fāzes pētījumos un uzrāda daudzsološus rezultātus pacientiem ar *NTRK* translokāciju (*Okamura et al.*, 2018).

1.7.5. Ķīmijterapijas un mērķa terapijas secība metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanā

Nerezecējama mKRV pacienta ārstēšanas plāns parasti ir sekojošs (ESMO, 2016):

1. Pirmās līnijas ķīmijterapija 4–6 mēnešus (fluoropirimidīnu un oksaliplatīna kombinācija ar vai bez mērķa terapijas).
2. Novērošana vai uzturošā terapija 6–8 mēnešus.
3. Pirmās līnijas atsākšana vai otrās līnijas ķīmijterapija (progresijas gadījumā).
4. Otrās līnijas ķīmijterapija 5–7 mēnešus (fluoropirimidīni, irinotekāns, mērķa terapija).
5. Pārtraukums pirms trešās līnijas ķīmijterapijas.
6. Trešās līnijas ķīmijterapija 3–4 mēnešus (trifluridīns/tipiracils, mērķa terapija).
7. Ceturtās līnijas ķīmijterapija atsevišķos gadījumos – dažus mēnešus.
8. Paliatīvā aprūpe.

Šī terapijas nepārtrauktības pieeja ir balstīta starptautiskajās vadlīnijās. Metastātiska resnās zarnas vēža ārstēšanas ESMO vadlīnijas shematiski ir attēlotas 1.6. tabulā. Medikamentu un ārstēšanas shēmu izvēli nosaka gan pacienta vispārējais stāvoklis un blakussaslimšanas, gan audzēja bioloģija (mutācija kādā no *RAS* saimes gēniem, metastāžu lokalizācija un daudzums, audzēja agresivitāte un augšanas ātrums), gan paredzamā toksicitāte un tās ietekme uz dzīves kvalitāti. Pacients ar metastātisku resnās zarnas vēzi, saņemot vairāku līniju ķīmijterapiju, var nodzīvot vidēji 30 mēnešus (ESMO, 2016).

1.6. tabula

Sistēmiskās terapijas izvēle pacientiem ar nerezecējamu metastātisku kolorektālo vēzi
(2016. g. ESMO vadlīnijas, pielāgots Cīrihes algoritms)

Audzēja molekulārais tips		
Negatīva <i>RAS</i> mutācija	Pozitīva <i>RAS</i> mutācija	Pozitīva <i>BRAF</i> mutācija
Pirmā līnija		
FOLFOX vai FOLFIRI ar EGFR inhibitoriem vai FOLFOX vai FOLFIRI ar bevacizumabu	FOLFOX vai FOLFIRI ar bevacizumabu	FOLFOXIRI ar bevacizumabu
Uzturošā terapija		
FP ar bevacizumabu vai novērošana	FP ar bevacizumabu vai novērošana	FP ar bevacizumabu vai novērošana

Audzēja molekulārais tips		
Negatīva <i>RAS</i> mutācija	Pozitīva <i>RAS</i> mutācija	Pozitīva <i>BRAF</i> mutācija
Otrā līnija		
FOLFOX vai FOLFIRI ar EGFR inhibitoriem vai Irinotekāns ar cetuksimabu vai EGFR inhibitori monoterapijā vai Trifluridīns/tipiracils vai Regorafenibs	Trifluridīns/tipiracils vai Regorafenibs	Trifluridīns/tipiracils vai Regorafenibs
Trešā līnija		
FOLFOX vai FOLFIRI ar EGFR inhibitoriem vai Irinotekāns ar cetuximabu vai EGFR inhibitori monoterapijā vai Trifluridīns/tipiracils vai Regorafenibs	Trifluridīns/tipiracils vai Regorafenibs	Trifluridīns/tipiracils vai Regorafenibs

FOLFOX - oksaliplatīns, leukovorīns, 5-fluorouracils; FOLFIRI – irinotekāns, leukovorīns, 5-fluorouracils; FOLFIRI - oksaliplatīns, irinotekāns, leukovorīns, 5-fluorouracils; EGFR – epidermas augšanas faktora receptori; FP - fluoropirimidīni

Pirmās līnijas terapija

Pirmās līnijas terapijā vienlīdz efektīva ir gan oksaliplatīnu, gan irinotekānu saturoša ķīmijterapija. Salīdzinot FOLFIRI un FOLFOX terapijas rezultātus, būtiski neatšķiras audzēja atbildes reakcija (RR 54 % un 56 %) un laiks līdz progresijai (8,4 un 8,0 mēneši), (*Tournigand et al.*, 2004; *Colucci et al.*, 2005), (1.8. tabula). Galvenā atšķirība ir toksiskajās blakusparādībās: 3.–4. pakāpes gastrointestinālā toksicitāte (šķēbināšana, vemšana, caureja, mukozīts) un alopēcija ir sastopamas biežāk FOLFIRI terapijas laikā, bet perifērā neiropātija un 3.–4. pakāpes neitropēnija biežāka FOLFOX terapijas laikā. Pacientiem, kuri nav piemēroti oksaliplatīna vai irinotekāna terapijai vispārējā stāvokļa vai blakusslimību dēļ, ir pieļaujama fluoropirimidīnu monoterapija, kas ir vieglāk panesama, bet mazāk efektīva.

Angiogēnēzes inhibitora bevacizumaba pievienošana pirmās līnijas ķīmijterapijai uzlabo dzīvildzes datus (*Saltz et al.*, 2008; *Hurwitz et al.*, 2004). Bevacizumaba pievienošana 5FU/LV vai kapecitabīna pirmās līnijas terapijai uzlabo gan bezprogresijas, gan kopējo izdzīvotību (*Kabbinavar et al.*, 2005; *Tebbutt et al.*, 2010), bet bevacizumaba pievienošana oksaliplatīnu saturošai terapijai (FOLFOX, CAPEOX) pagarina bezprogresijas, bet ne kopējo izdzīvotību NO16966 pētījumā (*Saltz et al.*, 2008). Sešu randomizētu pētījumu metaanalīze

apstiprina bevacizumaba efektivitāti pirmās līnijas terapijā – bezprogresijas izdzīvotība uzlabojās par 28 %, bet kopējā izdzīvotība – par 16 % (*Macedo et al.*, 2012).

Divi jauni perorālie vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptora-2 tirozīnkināzes inhibitori vatalanib un cediranib ir pētīti pirmās līnijas terapijā kopā ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju. Rezultāti neuzrādīja būtisku dzīvildzes ieguvumu vai audzēja atbildes reakciju (*Hecht et al.*, 2011; *Schmoll et al.*, 2010), tādēļ šo medikamentu lietošana pirmās līnijas terapijā nav pamatota.

Šobrīd, beidzoties bioloģisko medikamentu patentiem, gan ASV, gan Eiropā onkoloģisko medikamentu klāstā pieaug reģistrēto biosimilaru daudzums. Šie medikamenti tiek lietoti atbilstoši starptautiskām vadlīnijām ar tādu pašu mērķi kā oriģinālie medikamenti. ASV klīniskajā praksē tiek lietoti divi bevacizumaba biosimilari – bevacizumabs-awwb un bevacizumabs-bvzr.

Pacienti ar RASwt audzēju antiepidermālā augšanas faktora cetuksimaba pievienošana pirmās līnijas terapijā pagarina laiku līdz progresijai (*Bokemeyer et al.*, 2009; *Hecht et al.*, 2011). Arī otra anti-EGFR monoklonālā antivielā – panitumumabs pirmās līnijas terapijā kopā ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju pagarina laiku līdz progresijai (*Douillard et al.*, 2010). Medikamentu efektivitāte apstiprināta CRYSTAL (*Van Cutsem et al.*, 2009; *Van Cutsem et al.*, 2011, *Van Cutsem et al.*, 2015), OPUS (*Bokemeyer et al.*, 2009; *Bokemeyer et al.*, 2010; *Bokemeyer et al.*, 2014) un PRIME (*Douillard et al.*, 2010; *Douillard et al.*, 2011; *Douillard et al.*, 2013) pētījumos (1.7. tabula). Ņemot vērā, ka labās un kreisās puses mKRV prognoze un ārstēšanas efektivitāte atšķiras, tika pētīta monoklonālo antivielu efektivitāte pacientiem ar atšķirīgu primārā audzēja lokalizāciju. Ir pierādīts, ka labāki anti-EGFR monoklonālo antivielu ārstēšanas rezultāti ir mKRV RASwt pacientiem ar kreisās puses audzēju, bet mKRV RASwt pacientiem ar labās puses audzēju efektīvāka ir kombinēta terapija ar bevacizumabu (*Wang et al.*, 2015; *Arnold et al.*, 2017). Šī atrade ir saistāma ar atšķirīgiem audzēju molekulāri ģenētiskajiem veidiem, atkarībā no to lokalizācijas.

PD-1 inhibitoru (pembrolizumaba, nivolumaba) terapija ir efektīva pacientiem ar mKRV un augstu mikrosatelītu nestabilitāti (MSI-H/dMMR) un var tikt pielietota pirmajā terapijas līnijā šai pacientu grupai, kas nav piemēroti standarta terapijai ar FOLFOX/FOLFIRI un monoklonālajām antivielām (*Lenz et al.*, 2019).

Monoklonālo antivielu (angiogēnēzes un EGFR inhibitoru) pētījumi pirmās līnijas terapijā pacientiem ar nerezecējamu mKRV (Chibaudel et al., 2012)

Pētījumi	Pētāmie medikamenti	Pacientu skaits	Audzēja atbildes reakcija (%)	mPFS (mēneši)	mOS (mēneši)
Bevacizumaba pētījumi					
AVF2107g (Hurwitz et al., 2004)	Irinotekāns/5FU/LV ± bevacizumabs	67/85	37/60 (+23 %)	7,4/13,5 (HR 0,44)	17,6/22,7 (HR 0,58)
CAIRO2 (Tol et al., 2009)	XELOX + bevacizumabs	156	50	10,6	22,4
EGFR inhibitoru pētījumi					
CRYSTAL (Van Cutsem et al., 2009)	FOLFIRI ± cetuksimabs	350/316	40/57 (+17 %)	8,4/9,9 (HR 0,70)	20,0/23,5 (HR 0,80)
OPUS (Bokemeyer et al., 2009)	FOLFOX ± cetuksimabs	73/61	37/61 (+24 %)	7,2/7,7 (HR 0,57)	18,5/22,8 (HR 0,85)
PRIME (Douillard et al., 2010)	FOLFOX ± panitumumabs	331/325	48/55 (+7 %)	8,0/9,6 (HR 0,80)	19,7/23,9 (HR 0,83)
COIN (Maughan et al., 2011)	Oksaliplatīnu saturoša ķīmijterapija ± cetuksimabs	367/362	57/64 (+7 %)	8,6/8,6 (HR 0,96)	17,9/17,0 (HR 1,38)
NORDIC VII (Tveit et al., 2011)	FLOX ± cetuksimabs	97/97	47/46 (–1 %)	8,7/7,9 (HR 1,07)	22,0/20,1 (HR 1,14)

FOLFOX – oksaliplatīns, 5-FU, leikovorīns, FOLFIRI – irinotekāns, 5-FU, leikovorīns, FLOX – oksaliplatīns, 5FU, leikovorīns, HR – hazard ratio (riska attiecība), mPFS - vidējā bezprogresijas izdzīvotība, mOS – vidējā kopējā izdzīvotība

Otrās līnijas terapija

Pēc tam, kad ir konstatēta progresija pēc pirmās līnijas terapijas saņemšanas, lielākā daļa pacientu ir piemēroti otrās līnijas terapijai. Pacientiem, kuri pirmās līnijas terapijā saņēma oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju, tiek rekomendēta irinotekānu saturoša ķīmijterapija. Audzēja atbildes reakcija pēc otrās līnijas FOLFIRI terapijas ir 4–12 %, bet laiks līdz progresijai 2,5–4,7 mēneši (Tournigand et al., 2004; Van Cutsem et al., 2011; Peeters et al., 2010). Atsevišķos nerandomizētos otrās līnijas FOLFIRI pētījumos ir novērota pozitīva audzēja atbildes reakcija līdz 20–25 % pacientu (Mabro et al., 2006; Bidard et al., 2009). Pacientiem, kas pirmajā līnijā ir saņēmuši irinotekānu saturošu ķīmijterapiju, otrās līnijas izvēles terapija ir oksaliplatīnu saturošās shēmas. Atbildes reakcija sasniedz 9–15 %, bet laiks līdz progresijai 4,2–4,7 mēneši (Tournigand et al., 2004; Giantonio et al., 2007).

EPIC pētījumā konstatēts, ka cetuksimaba pievienošana irinotekānu saturošai otrās līnijas ķīmijterapijai pagarina laiku līdz progresijai (4,0 vs 2,6 mēneši) un uzlabo audzēja atbildes reakciju (16,4 % vs 4,2 %). Vēlāk EPIC pētījumā iekļautajiem pacientiem tika noteikts *KRAS* gēna stāvoklis un konstatēts, ka cetuksimaba pievienošana irinotekānu saturošai terapijai pagarina laiku līdz progresijai pacientiem ar neizmainītu *KRAS* stāvokli, salīdzinot ar

pacienti ar konstatētu *KRAS* mutāciju (HR 0,77, $p = 0,095$), (*Langer et al.*, 2008). Arī otra antiepidermālā augšanas faktora monoklonālās antivielas panitumumaba kombinācija ar FOLFIRI pagarina laiku līdz progresijai un uzlabo audzēja atbildes reakciju, bet nepagarina kopējo dzīvildzi (*Peeters et al.*, 2010). Panitumumabs var tikt nozīmēts arī monoterapijā pacientiem, kas iepriekš ir saņēmuši FOLFOX/FOLFIRI terapiju (*Mabro et al.*, 2006). Ņemot vērā pirmās līnijas pētījumu rezultātus, arī turpmākajās līnijās anti-EGFR monoklonālās antivielas var tikt nozīmētas tikai *RAS*wt pacientiem.

Bevacizumaba pievienošana oksaliplatīnu saturošai otrās līnijas terapijai pagarina laiku līdz progresijai un kopējo dzīvildzi (*Giantonio et al.*, 2007). Ir publicēti vairāku pētījumu rezultāti, kas apstiprina bevacizumaba terapijas efektivitāti arī tiem pacientiem, kuri bevacizumabu ir saņēmuši pirmajā līnijā (*Bennouna et al.*, 2013; *Masi et al.*, 2015).

Angiogēnēzes inhibitors ziv-aflibercepts uzlabo laiku līdz progresijai (4,7–6,9 mēneši, HR 0,76) un kopējo dzīvildzi (12,1–13,5 mēneši, HR 0,82) kombinētā otrās līnijas terapijā ar FOLFIRI pēc iepriekš saņemtas oksaliplatīnu saturošās terapijas (*Van Cutsem et al.*, 2011). Pozitīvais efekts tika novērots gan tiem pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši bevacizumabu, gan tiem, kuri to nesaņēma. Arī ramucirumabs ir pierādījis savu efektivitāti otrās līnijas terapijā RAISE pētījumā kombinācijā ar irinotekānu saturošu ķīmijterapiju – PFS pagarinājās par 1,2 mēnešiem, bet OS par 1,6 mēnešiem (*Tabernero et al.*, 2015).

Trešās līnijas terapija

Konstatējot progresiju pēc pirmās un otrās līnijas saņemšanas, vēl ir daļa pacientu, kuru vispārējais stāvoklis pieļauj trešās līnijas terapiju.

Trifluridīns/tipiracils ir kombinēts medikaments, kuram ir raksturīga laba panesamība un bezprogresijas un kopējās izdzīvotības ieguvums pacientiem ar mKRV. Tas tiek pielietots refraktāra mKRV ārstēšanā – trešajā vai turpmākajās ķīmijterapijas līnijās pacientiem, kuri ir progresējuši pēc fluoropirimidīnu, anti-EGFR un anti-VEGF terapijas (*Mayer et al.*, 2015).

Trešās līnijas terapijā pacientiem ar neizmainītu *RAS* stāvokli ir pierādīta anti-EGFR monoklonālo antivielu efektivitāte. Cetuksimabs ir efektīvs gan kopā ar irinotekānu (*Meric-Bernstam et al.*, 2019), gan monoterapijā (*Sartore-Bianche et al.*, 2016), bet panitumumaba efektivitāte ir pierādīta monoterapijā (*Le et al.*, 2015). Sakarā ar to, ka bevacizumabs nav efektīvs trešās līnijas terapijā (*Overman et al.*, 2017; *Okamura et al.*, 2018), pacientiem, kuriem nav piemērota anti-EGFR terapija, turpmākajās līnijās var tikt izmantots regorafenibs vai trifluridīns/tipiracils.

Selektītiem pacientiem ar refraktāru mKRV otrajā un sekojošajās terapijas līnijās var izmantot jaunus bioloģiskos medikamentus – HER2 blokatorus, PD-1 inhibitorus, angiogēnēzes

inhibitorus un *BRAF* inhibitorus. Jauno medikamentu izmantošana tiek rekomendēta klīnisko pētījumu ietvaros.

1.8. Metastātiska kolorektālā vēža terapijas efektivitātes rādītāji

Nozīmējot pacientam paliatīvu medikamentozu terapiju, ir svarīgi monitorēt tās efektivitāti dinamikā. Pastāv vairāki terapijas efektivitātes monitorēšanas veidi. Viena no biežāk pielietojamām metodēm ir audzēja atbildes reakcijas radioloģiskā noteikšana, audzēja antigēnu līmeņa monitorēšana pacienta asinīs. Bez tam tiek arī pētīti jauni molekulārie marķieri, ar kuru palīdzību varētu precīzi agrīni konstatēt vēža recidīvu, progresiju un rezistenci pret ķīmijterapijas medikamentiem.

1.8.1. Vēža marķieri

Karcinoembrionālais antigēns (KEA, angl. *carcinoembryonal antigen*, CEA) ir cirkulējošais biomarķieris, ko izmanto klīniskajā praksē metastātiska kolorektālā vēža terapijas efektivitātes monitorēšanā. KEA līmenis būtu jānosaka pirms terapijas uzsākšanas un, sekojoši, reizi 1–2 mēnešos ķīmijterapijas laikā. Vairākos mērījumos konstatēts KEA kāpums var norādīt uz vēža progresiju. Vienu reizi noteikts paaugstināta KEA līmenis pacientam ar metastātisku kolorektālo vēzi terapijas laikā nav terapijas efektivitātes rādītājs. Tranzitora KEA paaugstināšanās var tikt novērota 4–6 nedēļas pēc 5-FU un oksaliplatīnu saturošas ķīmijterapijas uzsākšanas un tas nelielina par progresiju. To varētu izskaidrot ar ķīmijterapijas izraisītu aknu toksisku bojājumu (Sorbye *et al.*, 2003; Sorbye *et al.*, 2004). Iemesls paaugstinātam KEA līmenim asinīs var būt arī gastrīts, čūlas slimība, divertikulīts, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), hroniskas aknu slimības, cukura diabēts, kā arī akūtas saslimšanas. Atkārtotās analīzēs noteikts konstants KEA līmeņa kāpums pārsvarā gadījumu norāda uz terapijas neefektivitāti un vēža progresiju. Šādos gadījumos ir jāveic papildu radioloģiskie izmeklējumi un jāpārskata terapijas izvēle. Kaut arī nav konkrēti definēts, cik lielas KEA līmeņa izmaiņas ir vērā ņemamas, ir pieņemts, ka KEA līmeņa kāpums, salīdzinot ar iepriekšējo rezultātu, par 30 %, kas ir apstiprināts atkārtotā analīzē 1 mēneša laikā, vai arī KEA līmeņa kāpums par 15 % > 3 mērījumos pēc kārtas (Duffy *et al.*, 2003; Duffy *et al.*, 2007).

Paaugstinātam KEA līmenim pirms radikālas zarnu operācijas ir prognostiska nozīme, bet paaugstināts KEA līmenis pēc operācijas var norādīt uz operācijas neradikalitāti vai okultu metastātisku slimību. Pacienti ar paaugstinātu KEA pēc operācijas recidīvu konstatē biežāk (Goldstein *et al.*, 2005; Filiz *et al.*, 2009).

Tomēr ir situācijas, kad KEA līmeņa izmaiņas nespēj precīzi paredzēt progresiju vai remisiju; pacientam ar zināmu metastātisku kolorektālo vēzi KEA līmenis var būt normāls ($< 5 \text{ ng/ml}$).

KEA nav vienīgais imunoloģiskais marķieris kolorektālā vēža terapijas efektivitātes monitorēšanai. Klīniskajā praksē tiek izmantots arī CA19-9. Ir publicēti vairāki pētījumi, kuros aprakstītas CA19-9 izmaiņas saistībā ar kolorektālā vēža gaitu. *Haas et al.* retrospektīvajā pētījumā novērota statistiski ticama korelācija starp 5 gadu kopējo dzīvildzi un CA19-9 mazināšanos ķīmijterapijas laikā ($p = 0,002$) (*de Haas et al.*, 2010). Tomēr, tā kā ir salīdzinoši maz pētījumu, kas apstiprinātu CA19-9 nozīmi, un to dati ir pretrunīgi, CA19-9 netiek rekomendēts izmantošanai ikdienas praksē (ASCO, 2006).

Literatūrā ir aprakstīts oksaliplatīna terapijas prediktīvais marķieris, DNS labotājgēns – *ERCC1* (excision repair cross-complementing gene-1). Pacienti ar zemu *ERCC1* ekspresiju vēža audos sliktāk notiek oksaliplatīna terapijas izraisīto DNS bojājumu reparācija, līdz ar to ir lielāka šī medikamenta efektivitāte un labāka kopējā dzīvildze (*Shirot et al.*, 2001). Tomēr praksē šis marķieris netiek izmantots, jo tā prediktīvā vērtība nav līdz galam izpētīta, kā arī ar šī marķiera palīdzību nav iespējams novērtēt terapijas efektivitāti dinamikā.

1.8.2. Radioloģiskie izmeklējumi

Audzēja izmēra, tilpuma izmaiņas dinamikā tiek mērītas ikdienas praksē un lielā mērā ietekmē terapijas taktiku. Radioloģiskā remisija korelē ar garāku 5 gadu kopējo dzīvildzi (*de Haas et al.*, 2010).

Diehl et al. 2008.gada pētījumā pacientam ar resnās zarnas vēža aknu metastāzēm, kuram cirkulējošās DNS samazinājās par 99 % pēc ķīmijterapijas saņemšanas, radioloģiski metastāžu tilpums samazinājās tikai nedaudz. To varētu izskaidrot ar to, ka audzēja metastāze sastāv gan no dzīvām vēža šūnām, gan audzēja stromas (fibroblasti, asinsvadi, iekaisuma šūnas, nekrotiskie audi, u.c.). Ir arī situācijas, kad radioloģiskie izmeklējumi ir neinformatīvi, bet pacientam ir okulta metastātiska slimība – metastāzes ir sīkas, tās nav iespējams vizualizēt ar pašlaik izmantoto tehnoloģiju (PET, DT vai KMR). Audzēja metastāzes, kas ir tikai dažus milimetrus lielas, var saturēt miljoniem vēža šūnu (*Li et al.*, 2007).

Radioloģiskā audzēja atbildes reakcija ir galvenais klīnikā izmantotais terapijas efektivitātes rādītājs. Tiek izmantota vērtēšanas sistēma pēc noteiktiem objektīviem kritērijiem – RECIST VHO kritērijiem (*Eisenhauera et al.*, 2009). RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kritēriji ir izveidoti, lai maksimāli objektīvi un vienādi tiktu izvērtēta radioloģiskā atbildes reakcija klīnisko pētījumu ietvaros. Audzējs tiek raksturots, ņemot vērā mērķa vienību (metastāžu) skaitu (maksimāli 5 veidojumi, ne vairāk par 2 viena

orgāna robežās), izmēru (nodulāra metastāze ne mazāka par 10 mm, metastātisks limfmezgls), lokalizāciju atbilstoši pieņemtajām vadlīnijām. Audzēja atbildes reakciju atspoguļo vairāki parametri: mērķa vienību diametru summas izmaiņas dinamikā, nemērķa vienību izmaiņas un no jauna radušās metastāzes. Pacienti ar metastātisku vēzi audzēja izmēru samazināšanās par 30 % ķīmijterapijas laikā tiek definēta kā daļēja remisija, palielināšanās par 20 % – progresija, pilnīga izzušana – pilna remisija, bet kā slimības stabilizācija tiek definēta mērķa vienību samazināšanās par < 30 % vai palielināšanās par < 20 %. Nemērķa vienību izmaiņas un jaunu metastāžu rašanās ietekmē kopējo audzēja radioloģisko atbildes reakciju (*Eisenhauera et al.*, 2009).

Radioloģiskai audzēja dinamikas un terapijas efektivitātes izvērtēšanai tiek izmantota datortomogrāfija, kodolmagnētiskā rezonanse; mazāk nozīmīgas ir pozitronemisijas tomogrāfija, rentgenogrammas.

1.8.3. Dzīvildze kā terapijas efektivitātes rādītājs

Terapijas efektivitātes galvenie rādītāji ir audzēja atbildes reakcija (radioloģiskā un patoloģiskā audzēja atbildes reakcija) un dzīvildze. Dzīvildzes pagarinājums norāda uz terapijas efektivitāti.

Klīniskajos pētījumos tiek izmantoti dažādi rādītāji:

- 1) Laiks līdz progresijai jeb bezprogresijas dzīvildze (angl. *progression free survival-PFS*) ir laika intervāls no slimības diagnosticēšanas brīža līdz radioloģiski apstiprinātai progresijai (audzēja izmēru palielināšanās, jaunu metastāžu diagnosticēšana). Pacientu grupai tiek aprēķināta vidējā bezprogresijas izdzīvotība, kas atšķiras no saņemtā medikamentozās terapijas veida, terapijas līnijas un pētāmās pacientu grupas.
- 2) Kopējā izdzīvotība (angl. *Overall survival, OS*) – laika intervāls no slimības diagnosticēšanas brīža līdz nāvei. Vidējā kopējā izdzīvotība ir pacientu grupai vidēji aprēķinātais laiks no diagnozes brīža līdz nāvei; tā tiek mērīta mēnešos. Metastātiska kolorektālā vēža pacientu vidējā izdzīvotība ir atkarīga no pacienta vispārējā stāvokļa, izvēlēta ārstēšanas veida, slimības izplatības, kā arī individuālajām izmaiņām audzēja genomā. Vidējā izdzīvotība pacientiem ar nerezecējamu kolorektālo vēzi, kas saņem ķīmijterapiju, ir 13-22 mēneši. Kopējā izdzīvotība tiek aprēķināta procentos. Onkoloģijā bieži tiek izmantots 5 gadu kopējās izdzīvotības rādītājs. mKRV 5 gadu izdzīvotība svārstās, atkarībā no pacientu demogrāfiskajiem datiem, slimības plašuma un ārstēšanas veida.

Kopējo izdzīvotību ir vienkārši aprēķināt, tomēr šim terapijas efektivitātes rādītājam ir vairāki trūkumi. Pirmkārt, nāve iestājas salīdzinoši ilgu laiku pēc pētījuma medikamenta

pārtraukšanas un tādēļ efektivitātes izvērtēšanai vajadzīgi gadi. Otrkārt, lai sasniegtu statistiski ticamu rezultātu, nepieciešams ļoti liels iekļauto pacientu skaits. Treškārt, kopējo izdzīvotību ietekmē visi ārstēšanas veidi, kurus pacients ir saņēmis pēc pētāmā medikamenta vai ārstēšanas metodes pabeigšanas.

1.8.4. Cirkulējošie ģenētiskie vēža marķieri

Aizvien vairāk tiek pētīti un klīnikā ieviesti specifiski cirkulējošie vēža marķieri, ar kuru palīdzību varētu prognozēt pacienta dzīvildzi, paredzēt un kontrolēt terapijas efektivitāti. Plaši tiek pētīti dažādi epiģenētiskie marķieri (piem., *p16INK4A*, *p14ARF*, *MGMT*, *HPPI*, *HLTF*, *ID4*, *CIMP*), (Schetter et al., 2008; Ogino et al., 2009), ģenētiskie marķieri (RNS), cirkulējošās vēža šūnas, cirkulējošā vēža DNS un to ietekme uz mKRV slimības gaitu.

mikroRNS

Pētījumi rāda, ka mikroRNS līmenis plazmā var norādīt uz audzēja attīstību (Ng et al., 2009); arī to ekspresija audzēja audos var norādīt uz slimības iznākumu. Schou et al. 2011 pētījumā, kurā tika iekļauti 144 pacienti ar metastātisku kolorektālo vēzi, miR-31, let-7g un miR-424 mikroRNS ekspresijas izmaiņas trešās līnijas ķīmijterapijas laikā korelēja ar kopējās dzīvildzes datiem (Schou et al., 2011).

Atsevišķi mikroRNS tipi var paredzēt taisnās zarnas vēža kombinētās staru un ķīmijterapijas efektivitāti. Tādi mikroRNS, kā has-miR-765, has-miR-1183, hsv-miR-H1, hsa-miR-483-5p, has-miR-622, hsa-miR-125a-3p, has-miR1224-5p, has-miR-188-5p, has-miR-1471, has-miR-671-5p, has-miR1909STAR, has-miR-630 ekspresija korelē ar pilnas patoloģiskās remisijas biežumu operācijas materiālā pēc saņemtās terapijas (Scarpatti et al., 2011).

Cirkulējošās vēža šūnas

Cirkulējošā vēža DNS nepārprotami norāda uz vēža klātbūtni organismā, bet cirkulējošo vēža šūnu (CVŠ) izmantošana terapijas efektivitātes monitorēšanā ir pretrunīga. Teorētiski CVŠ samazināšanās terapijas laikā varētu norādīt uz ārstēšanas efektivitāti un tam būtu jāsakrīt ar radioloģisko atradi. Gazzaniga et al. 2011. gadā aprakstīja CVŠ saistību ar cetuksimaba un bevacizumaba terapijas efektivitāti. CVŠ mazināšanās cetuksimaba terapijas laikā pacientiem ar mKRV korelēja ar pozitīvu radioloģisko atbildi, bet pacientiem, kuri saņēma bevacizumabu, CVŠ mazināšanās nekorelēja ar pozitīvu audzēja atbildes reakciju.

Cirkulējošo vēža šūnu klātbūtne tiek pētīta arī pacientiem ar rezektablām kolorektālā vēža metastāzēm pirms un pēc operācijas. Pētījumu dati ir pretrunīgi – ir konstatēta saistība

starp cirkulējošo vēža šūnu klātbūtni asinīs un nelabvēlīgu slimības prognozi (*Cohen et al.*, 2008; *Teijeira et al.*, 2011).

Molekulārie marķieri

Audzēja monitorēšana ķīmijterapijas laikā un pēc tās pabeigšanas lielākoties notiek, izmantojot attēldiagnostikas metodes – DT, KMR, kā arī dažu lokalizāciju audzēju gadījumos monitorē cirkulējošos audzējam specifiskos marķierus (piem., PSA prostatas vēža un CA125 olnīcu vēža monitorēšanā). Hematoloģisku audzēju gadījumā ārstēšanas efektivitātes un slimības aktivitātes monitorēšanai tiek izmantoti cirkulējošie ģenētiskie marķieri – slimībai specifiskas hromosomālās aberācijas, kuru daudzums asinīs korelē ar audzēja progresiju. Klasisks piemērs ir *BCR-ABL* translokācija hroniskas mieloleikozes gadījumā. Pacientiem ar zemu *BCR-ABL* transkripta līmeni asinīs ir paredzama ilgstoša remisija, bet gadījumos, kad ģenētiskais marķieris asinīs dinamikā paaugstinās, ir sagaidāma slimības progresija (akselerācija) vai rezistences veidošanās uz saņemto terapiju (*Press et al.*, 2006).

Solīdo audzēju gadījumā ikdienas praksē netiek monitorēti cirkulējošie ģenētiskie marķieri, jo nav zināmas universālas translokācijas vai citas hromosomālās mutācijas, kas būtu raksturīgas kādam audzēja veidam. Tomēr, līdzīgi kā hematoloģisku neoplāziju gadījumā, pacienta asinsritē nonāk audzēja DNS un teorētiski tās līmeni asinīs kvantitatīvi var monitorēt. Iepriekš ir aprakstīti pētījumi, kuros pacientiem ar solīdiem audzējiem, tostarp kolorektālo vai plaušu vēzi, perifērajās asinīs kvantitatīvi nosaka audzējam specifiskās punktveida mutācijas saturošu DNS (*Diehl et al.*, 2008; *Fleischhacker et al.*, 2007).

Kā marķieris tiek izmantotas punktveida mutācijas vēža DNS (*Diehl et al.*, 2008; *Yung et al.*, 2009). Lai arī patreiz jaunākās paaudzes sekvenēšana ir pieejama tikai atsevišķās zinātniskajās laboratorijās, nākotnē ir paredzama šo tehnoloģiju ieviešana klīniskajā praksē, kas ievērojami atvieglotu terapijas efektivitātes monitorēšanu, ļautu novērot slimības attīstību ilgtermiņā reālajā laikā.

Dažu audzēju gadījumā ir zināmas audzējam raksturīgās hromosomālās aberācijas – *ETS* prostatas vēža un Jūinga sarkomas gadījumā, *MLL-ALK* translokācija nesīkšūnu plaušu vēža gadījumā, bet šo DNS izmaiņu izmantošana klīniskajā praksē katram pacientam ir ierobežota, jo aberācija sastopama nelielai pacientu daļai (*Tomlins et al.*, 2005; *Tomlins et al.*, 2007; *Vermeulen et al.*, 2006; *Soda et al.*, 2007).

Biežāk solīdo audzēju DNS ir mutācijas, kas ir specifiskas katram konkrētajam pacientam. Pētījumi rāda, ka hromosomālās aberācijas, kas atrastas primārā audzēja DNS, var tikt izmantotas kā ģenētiskais marķieris, un tikt noteiktas slimības gaitas un terapijas efektivitātes monitorēšanai (*McBride et al.*, 2010; *Leary et al.*, 2010). Tādā veidā būtu

iespējams monitorēt vēža DNS slodzi pacientiem ar solidiem audzējiem, līdzīgi kā to dara hematoloģisku neoplāziju gadījumā. Nākotnē, samazinoties izmaksām, pilna vēža DNS sekvenēšana katram pacientam būs standarta izmeklēšanas metode, kas dos iespēju piemeklēt katram pacientam individuāli uz DNS mutāciju vērstu mērķa terapiju, kontrolēt tās efektivitāti un monitorēt slimības gaitu. Agrīna slimības progresijas noteikšana, izmantojot personalizētu ģenētisko biomarkieri, ļautu izvairīties no neefektīvas terapijas turpināšanas, kā arī dotu iespēju uzsākt ārstēšanu, pirms pacientam rastos ar slimību saistīti simptomi un komplikācijas. Iepriekš pētījumos ir iegūti dažādi (arī pretrunīgi) dati atšķirīgu vēža lokalizāciju terapijas taktikas izvēlē. Piemēram, olnīcu vēža pacientēm kopējo dzīvildzi neietekmē ķīmijterapijas uzsākšana, kas balstīta uz agrīni noteiktu bioķīmisko recidīvu – CA125 pieaugumu dinamikā (*Rustin et al.*, 2010).

Audzēja monitorēšana reālajā laikā, nosakot vēža cirkulējošās DNS slodzi, ir svarīga, ārstējot pacientus ar eksperimentāliem medikamentiem klīnisko pētījumu ietvaros, ar pretvēža mērķa terapiju, kā arī ārstējot ar citotoksiskiem medikamentiem, kuriem ir biežas un smagas blakusparādības. Agrīni nosakot molekulāro recidīvu, ir iespējams izvairīties no neefektīvas, dārgas un toksiskas terapijas turpināšanas. Tas ir ceļš uz personalizētu medicīnu, nosakot terapijas ilgumu un intensitāti katram pacientam individuāli.

Cirkulējošās vēža DNS noteikšana asinīs ir izaicinājums, jo tā sastāda tikai 0,01 % no visas asinīs atrodamās DNS (*Diehl et al.*, 2005). *Diehl et al.* 2008.gadā publicētajā pētījumā pacientiem, kuriem pēc kolorektālā vēža metastāžu rezekcijas konstatēja vēža DNS asinīs, salīdzinot ar pacientiem, kuriem to nekonstatēja, tika novērota statistiski ticama beznotikumu dzīvildzes atšķirība. Līdzīga korelācija novērota pacientiem ar paaugstinātu vai normālu CEA līmeni.

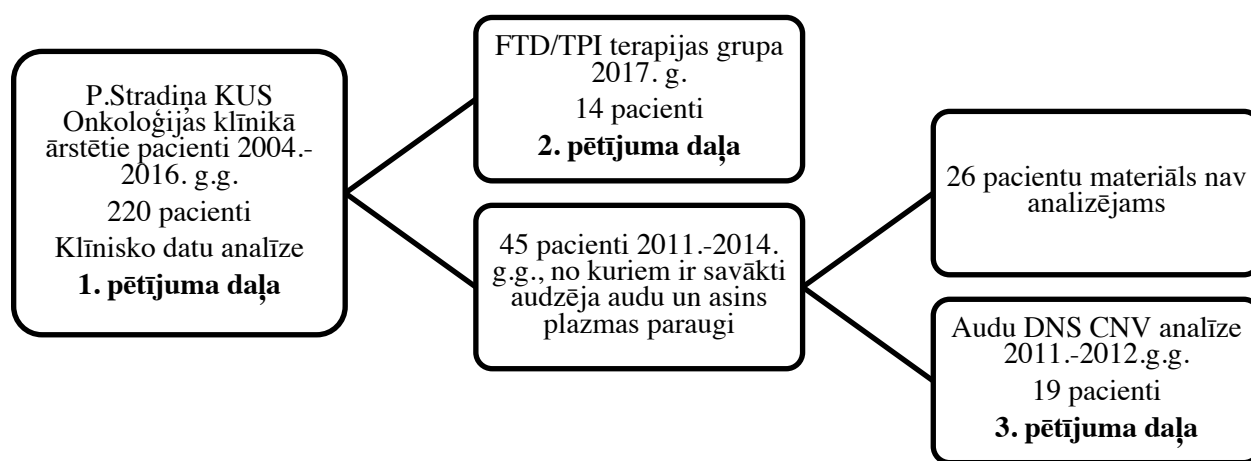
Pētījumi parāda, ka cirkulējošā vēža DNS ir daudzsološs biomarkieris, ar kura palīdzību varētu noteikt izdarītās paliatīvās operācijas apjomu, paredzēt slimības progresijas ātrumu pēc operācijas, monitorēt ķīmijterapijas efektivitāti. cDNS ir jutīgāks un precīzāks terapijas efektivitātes seruma marķieris nekā CEA un radioloģiskais novērtējums (*Pantel et al.*, 2008; *Maheswaran et al.*, 2008).

2. Materiāls un metodes

Pētnieciskais darbs sastāv no 3 daļām (2.1. att.):

- 1) Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā ārstēto nerezecējama mKRV pacientu analīze;
- 2) Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kas saņem FTD/TPI;
- 3) *Chromothripsis* kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors.

Pētījums veikts P.Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā un RSU Onkoloģijas institūtā.



2.1. att. Promocijas darba uzbūve

2.1. Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā

Pētāmā grupa

Retrospektīvā pētījumā apkopoti 220 pacienti ar nerezecējamu metastātisku kolorektālo vēzi (C18-C20), kas ārstēti P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā (18. nodaļā vai 12. dienas stacionārā) laika posmā no 2004. gada jūnija līdz 2016. gada decembrim. Dati iegūti no medicīniskās dokumentācijas – ambulatorajām kartēm, dienas stacionāra un stacionāra kartēm, programmas “Ārstu birojs”, radioloģisko izmeklējumu atbilžu programmas “AI-RIS PSKUS”. Pacientu miršanas datumi iegūti no Slimību Profilakses un Kontroles centra (SPKC).

Iekļaušanas kritēriji:

1. Pacientam ir diagnosticēts metastātisks resnās vai taisnās zarnas vēzis ar nerezecējamām metastāzēm. Pacienti, kuriem pēc ķīmijterapijas tika veikta metastāžu rezekcija, tika izslēgti no pētījuma.
2. Pacients ir saņēmis vismaz divus paliatīvās ķīmijterapijas kursus.

3. Pacienta medicīniskajā dokumentācijā ir atrodamī dati par saņemto ķīmijterapiju, novērošanu, ir veikti dinamiski kontroles izmeklējumi un fiksēts progresijas datums. Pacienti, kuri neieradās uz ķīmijterapiju un dinamiskās novērošanas vizītēm, tika izslēgti no pētījuma.

Statistiskā analīze

Tika apkopoti dati par vecumu, dzimumu, diagnozes datumu, stadiju, pirmās un otrās līnijas ķīmijterapijas veidu, radioloģiskos izmeklējumus apstiprinātas progresijas datumu, metastāžu lokalizāciju un nāves datumu.

Iegūtie rezultāti ievadīti *Excell* datu bāzē, veikta statistiskā analīze, izmantojot MedCalc statistiskās analīzes programmu, v.16.4.8 (MedCalc Software, Ostend, Beļģija). Kopējā izdzīvotība (OS) un bezprogresijas izdzīvotība (PFS) aprēķināta, izmantojot Kaplana-Meijera metodi, log-rank testu un daudzfaktoru Cox regresijas metodi.

2.2. Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kas saņem FTD/TPI

Pētāmā grupa

Analizēti 14 pacienti ar mKRV, kas saņēma FTD/TPI ķīmijterapiju Latvijā no 2016. gada aprīļa līdz 2017. gada janvārim (P.Stradiņa KUS/Onkoloģijas klīnika un RAKUS/Latvijas Onkoloģijas centrs) Lonsurf pirmsreģistrācijas pacientu atbalsta programmas ietvaros. Visi pacienti ir parakstījuši pētāmā informētās piekrišanas formu.

Iekļaušanas kritēriji:

1. Metastātisks kolorektāls vēzis.
2. Apmierinoša orgānu un kaulu smadzeņu darbība: absolūtais neitrofīlo leukocītu skaits $> 1,5 \times 10^9/L$, trombocītu skaits $> 75 \times 10^9/L$, hemoglobīna līmenis $> 9,0$ g/dl.
3. Vismaz divas iepriekš saņemtas paliatīvās ķīmijterapijas līnijas, kā rezultātā iegūta rezistence vai nepanesama toksicitāte pret fluoropirimidīniem, oksaliplatīnu un irinotekānu.

Pacienti novēroti līdz 2017. gada jūnijam, 1–13 mēnešus (vidēji 7,1 mēn.).

Ārstēšanas plāns: FTD/TPI tika nozīmēts 35 mg/m² devā, divas reizes dienā, 5 dienas nedēļā (kam seko divu dienu pārtraukums), divas nedēļas, ar sekojošu 14 dienu pārtraukumu. Šādi ārstēšanas kursi tika atkārtoti ik pēc 4 nedēļām. Ārstēšana tika pārtraukta pēc radioloģiski vai klīniski pierādītas vēža progresijas.

Statistiskā analīze

Laiks līdz progresijai (PFS) tika aprēķināts no FTD/TPI uzsākšanas līdz klīniskai vai radioloģiski dokumentētai progresijai, bet kopējā dzīvildze (OS) – no FTD/TPI uzsākšanas līdz nāves brīdim.

Iegūtie rezultāti ievadīti datu bāzē, veikta to statistiskā analīze, izmantojot MedCalc statistiskās analīzes programmu, v.16.4.8 (MedCalc Software, Ostend, Beļģija). Kopējās izdzīvotības (OS) un bezprogresijas izdzīvotība (PFS) aprēķinātas, izmantojot Kaplana-Meijera metodi un log-rank testu.

2.3. Chromothripsis kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors

Pētāmā grupa

Prospektīvs pētījums, kurā iekļauti 19 pacienti ar diagnosticētu metastātisku kolorektālo vēzi, kuriem ir iegūti audi no operācijas materiāla, un kuri saņēma paliatīvu ķīmijterapiju Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā no 2011. gada līdz 2012. gada

Iekļaušanas kritēriji:

1. Histoloģiski pierādīta metastātiska resnās vai taisnās zarnas adenokarcinoma.
2. Radioloģiski mērāmi lielumi, atbilstoši RECIST v 1.1 kritērijiem.
3. Pacients iepriekš nav saņēmis ķīmijterapiju metastātiska vēža ārstēšanai.
4. Vispārējais stāvoklis pēc ECOG skalas – 0, 1 vai 2.
5. Vecums > 18 gadiem.
6. Pacienti ir indicēti FOLFOX tipa pirmās līnijas ķīmijterapijai.
7. Apmierinoša orgānu un kaulu smadzeņu darbība: absolūtais neitrofīlo leikocītu skaits $> 1,5 \times 10^9/L$, trombocītu skaits $> 100 \times 10^9/L$, bilirubīns < 2 reizes virs normas, ASAT un ALAT < 5 reizes virs normas, kreatinīns < 1,5 reizes virs normas.
8. Parakstīta pacienta informētās piekrišanas forma.

Izslēgšanas kritēriji:

1. Pierādītas smadzeņu metastāzes.
2. Blakusslimības: nekontrolēts cukura diabēts, aktīva infekcijas slimība, nekontrolēta kardiovaskulāra saslimšana, nedzīstošas brūces.

Terapijas plāns:

1. Pirmās līnijas ķīmijterapijas veids – oksaliplatīnu saturoša FOLFOX tipa ķīmijterapija (mFOLFOX-6 vai FOLFOX4) – ik pēc 2 nedēļām ar vai bez monoklonālo antivielu pievienošanas (2.1. tab.).

2.1. tabula

Ķīmijterapijas veidi un atšifrējums

Shēma	Medikaments	Deva	Ievades veids	Diena
mFOLFOX6	Oksaliplatīns	85 mg/m ²	i/v infūzija 2h	d1
	Leukovorīns (LV)	400 mg/m ²	i/v infūzija 2h	d1
	5-FU	400 mg/m ²	i/v bolus pēc LV, tam seko:	d1
	5-FU	2400 mg/m ²	i/v nepārtraukta infūzija 46-48h	d1
FOLFOX4	Oksaliplatīns	85 mg/m ²	i/v infūzija 2h	d1
	Leukovorīns (LV)	200 mg/m ²	i/v infūzija 2h	d1 un d2
	5-FU	200 mg/m ²	i/v bolus pēc LV, tam seko:	d1 un d2
	5-FU	600 mg/m ²	i/v nepārtraukta infūzija 22-24h	d1 un d2

i/v – intravenozi; d – diena; 5-FU – 5-fluorouracils

2. Ķīmijterapijas ilgums – līdz slimības progresijai vai nekontrolējamai toksicitātei, vismaz 4 reizes, optimāli 8–12 reizes.
3. KEA noteikšana pirms katra terapijas kursa, datortomogrāfijas (DT) kontrole reizi 2 mēnešos.
4. Novērošana pēc ķīmijterapijas pabeigšanas – KEA noteikšana reizi mēnesī, DT kontrole reizi 2 mēnešos – līdz progresijai.

Datu iegūšanas metodes:

1. Klīnisko parametru izvērtēšana – pacienta vecums, dzimums, stadija pēc TNM klasifikācijas, ķīmijterapijas shēma, kursu skaits, laiks līdz slimības progresijai, kopējais dzīves ilgums.
2. Primārā audzēja paraugu iegūšana no parafīna blokiem turpmākai genoma analīzei.
3. DNS izdalīšana no parafīna blokiem ar audzēja audiem, izmantojot QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, Vācija) pēc ražotāja norādījumiem. Kvalitāte noteikta ar Illumina FFPE QC kit (Illumina, ASV) ar reverso transkripcijas PCR metodi (RotorGene6000, Corbett, Qiagen, Vācija). DNS restaurēts ar Illumina DNA restoration kit (Illumina, ASV).

Statistiskā analīze

Veikta audzēja genoma analīze un intrahromosomālo aberāciju noteikšana, izmantojot *HumanOmniExpress- 12v1.0 FFPE BeadChip kit* (Illumina, ASV), rezultāti skenēti *HiScan* (Illumina, ASV).

Turpmāk veikta genoma analīze, izmantojot *GenomeStudio software* (Illumina) un R v3.1.2 (<https://www.r-project.org/>). Kopiju skaita variāciju un hromosomu lūzumpunktu analīze veikta ar *DNA copy package* (<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/DNAcopy.html>).

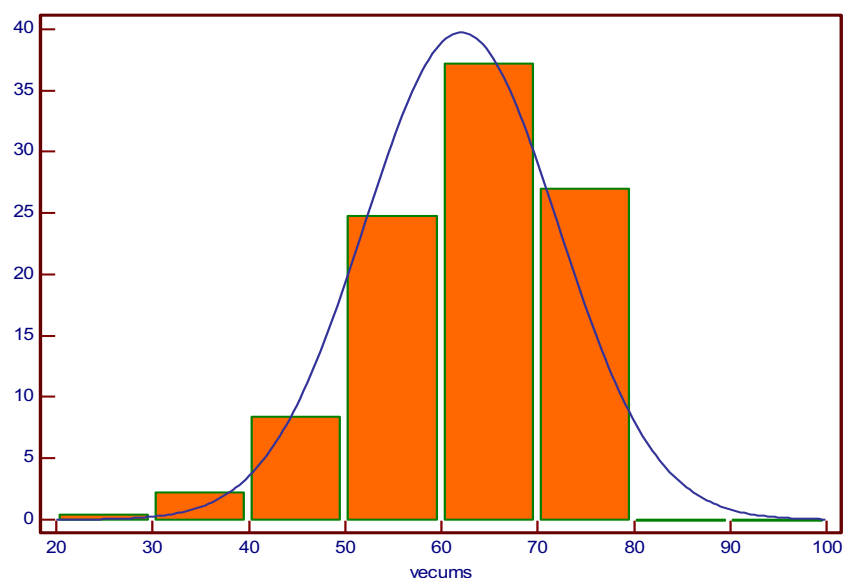
Iegūtie rezultāti ievadīti datu bāzē, veikta statistiskā analīze, izmantojot MedCalc statistiskās analīzes programmu, v.16.4.8 (MedCalc Software, Ostend, Beļģija). Kopējā izdzīvotība (OS) un bezprogresijas izdzīvotība (PFS) aprēķināta, izmantojot Kaplana-Meijera metodi un *log-rank* testu.

3. Rezultāti

3.1. Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā

220 pacienti, kas ar nerezecējamu mKRV diagnozi saņēma paliatīvu ķīmijterapiju P.Stradiņa KUS 2004.–2016. gadā, tika iekļauti retrospektīvā pētījumā.

Pētījumā iekļauti 120 vīrieši (54,5 %) un 100 sievietes (45,5 %), pacientu vidējais vecums bija $63 \pm \text{SD}10,2$ (22–78, 95 %KI 62–65) gadi. 28 pacienti (12,7 %) bija jaunāki par 50 gadiem (3.1. att.).



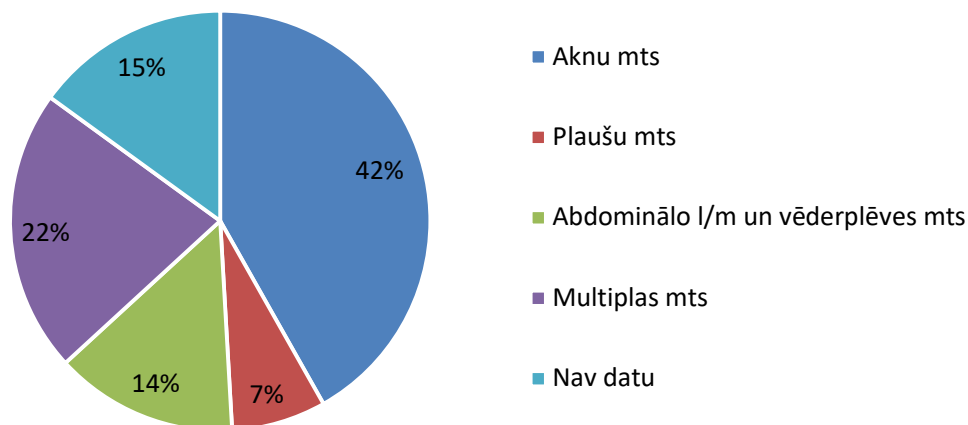
3.1. att. Pacientu sadalījums pa vecuma grupām

106 pacientiem (48,2 %) mKRV diagnosticēts laika posmā no 2004. līdz 2011. gadam, bet 114 pacientiem (51,8 %) – no 2012. līdz 2016. gadam.

143 pacientiem (65 %) bija sinhrons jeb primāri metastātisks vēzis (IV stadija), bet 77 pacientiem (35 %) bija metahrons mKRV, kad metastātiska slimība attīstījās > 6 mēnešus pēc radikālas audzēja ārstēšanas (I–III stadija). Metahronā mKRV grupā 46 pacientiem (59,7 %) sākotnēji bija III stadija (T2–4N+), 26 pacientiem (33,8 %) – II stadija (T3–4N0), 3 pacientiem (3,9 %) – I stadija (T2N0), bet 2 pacientiem (2,6 %) precīza sākotnējā stadija nav zināma.

Metahrona mKRV grupā metastātiskā slimības izplatība konstatēta vidēji 18 mēn. (6–84 mēn.) pēc primārā audzēja diagnosticēšanas. 70 pacientiem bija zināms primārā audzēja diagnosticēšanas datums un stadija, no tiem N+ pacientiem (n = 42) vidējais laiks līdz metastāžu diagnosticēšanai bija 16,5 mēn., bet N0 pacientiem (n = 28) – 20 mēneši (HR 0,4917, 95 %KI 0,2929–0,8257, p = 0,0073).

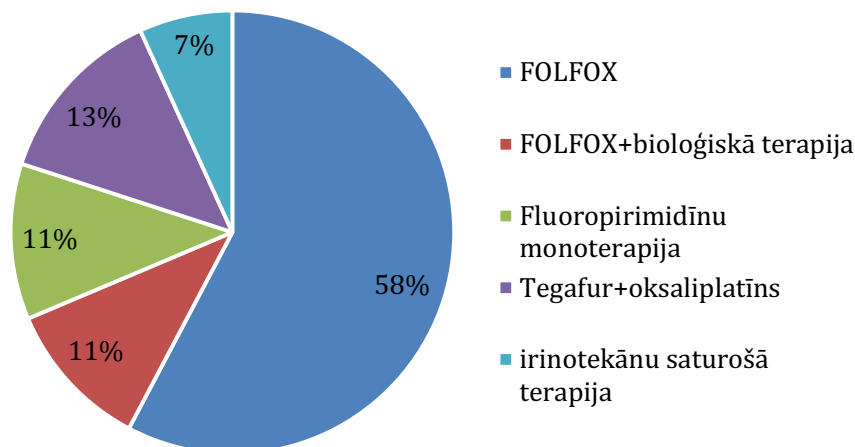
187 pacientiem (85 %) bija piejama precīza informācija par metastāžu lokalizāciju. 92 pacientiem (41,8 %) bija aknu metastāzes, 16 pacientiem (7,3 %) plaušu metastāzes, 31 pacientam (14,1 %) vēdera dobuma limfmezglu vai vēderplēves metastāzes, 48 pacientiem (21,8 %) metastāzes vairākos orgānos, bet 33 pacientiem (15 %) nebija precīzu datu par metastāžu izplatību (3.2. att.).



3.2. att. **Metastāžu lokalizācija pētījumā iekļautajiem pacientiem**
mts – metastāzes, l/m - limfmezgli

Pirmās līnijas ķīmijterapija

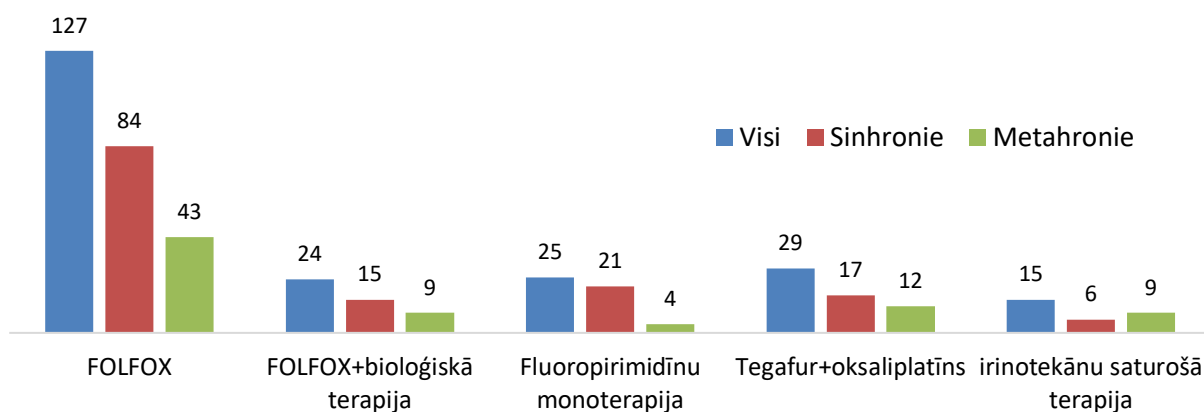
Visi pētījumā iekļautie pacienti saņēma vismaz divus pirmās līnijas ķīmijterapijas kursus. Biežākais ķīmijterapijas veids bija FOLFOX tipa ķīmijterapija (mFOLFOX6 vai FOLFOX4) – to saņēma 127 pacienti (57,7 %). FOLFOX ar monoklonālo antivielu terapiju saņēma 24 pacienti (10,9 %), p/o Ftorafur un oksaliplatīna terapiju saņēma 29 pacienti (13,1 %), fluoropirimidīnu monoterapiju (kapecitabīns, 5FU, Ftorafur) saņēma 25 pacienti (11,4 %), irinotekānu saturošu terapiju – 15 pacienti (6,8 %) (3.3. att.).



3.3. att. Pirmās līnijas ķīmijterapija

Sinhrona mKRV grupā FOLFOX tipa terapiju saņēma 58,7 % pacientu, FOLFOX ar monoklonālajām antivielām – 10,5 %, Tegafur un oksaliplatīnu – 11,6 %, fluoropirimidīnu monoterapiju – 14,3 %, bet irinotekānu saturošu terapiju – 4 %.

Metahrona mKRV grupā FOLFOX tipa terapiju saņēma 55,8 % pacientu, FOLFOX ar monoklonālajām antivielām – 11,7 %, Tegafur un oksaliplatīnu – 15,6 %, fluoropirimidīnu monoterapiju – 5,2 %, bet irinotekānu saturošu terapiju – 11,7 % (3.4. att.).

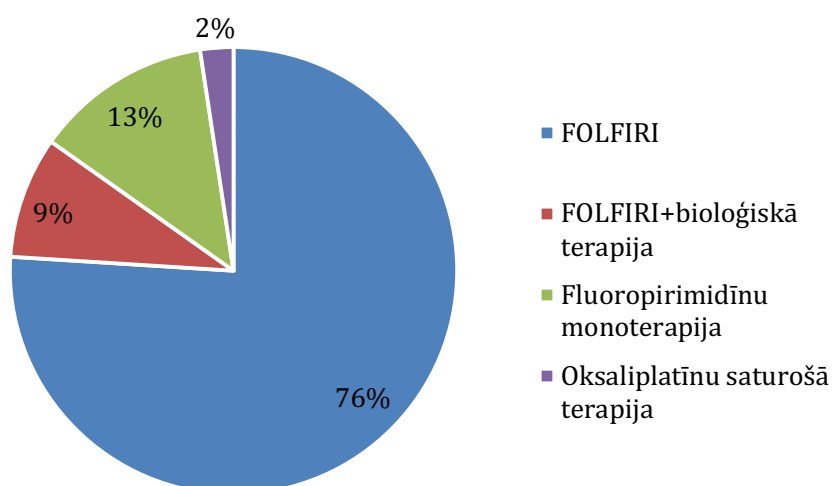


3.4. att. Pirmās līnijas ķīmijterapijas veidi

Otrās līnijas ķīmijterapija

To saņēma 125 pacienti (56,8 %), bet 95 pacienti (43,1 %) ķīmijterapiju neturpināja. Biežāk lietotā ķīmijterapija bija FOLFIRI, ko saņēma 95 pacienti (76 % no tiem, kas saņēma otrās līnijas ķīmijterapiju), FOLFIRI ar monoklonālajām antivielām saņēma 11 pacienti

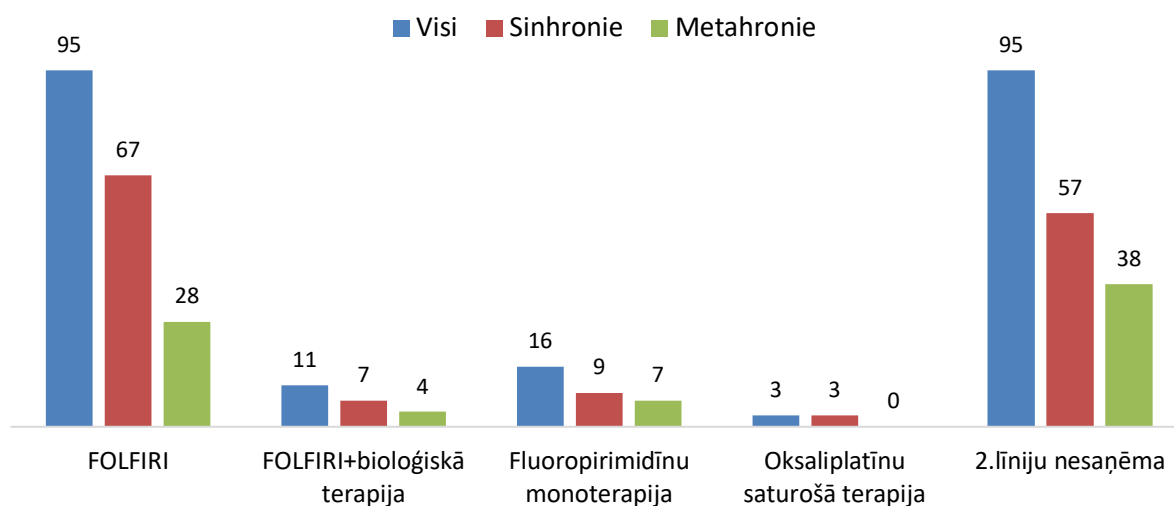
(8,8 %), fluoropirimidīnu monoterapiju – 16 pacienti (12,8 %), bet oksaliplatīnu saturošu terapiju – 3 pacienti (2,4 %), (3.5.att.).



3.5. att. Otrās līnijas ķīmijterapija

Sinhrona mKRV grupā 86 pacienti saņēma 2. līnijas terapiju (60,1 %). Biežākā terapijas izvēle bija FOLFIRI, tā nozīmēta 67 pacientiem (77,9 %), FOLFIRI ar monoklonālajām antivielām – 7 pacientiem (8,1 %), fluoropirimidīnu monoterapija – 9 pacientiem (10,5 %), bet oksaliplatīnu saturoša terapija – 3 pacientiem (3,5 %).

Metahrona mKRV grupā 39 pacienti saņēma 2. līnijas terapiju (50,6 %). FOLFIRI saņēma 28 pacienti (71,8 %), FOLFIRI ar monoklonālajām antivielām – 4 pacienti (10,3 %), fluoropirimidīnu monoterapiju – 7 pacienti (17,9 %). Oksaliplatīnu saturošu terapiju 2. līnijā nesaņēma neviens šīs apakšgrupas pacients (3.6. att.).



3.6. att. Otrās līnijas ķīmijterapijas veidi

Izdzīvotības analīze

Kopējā izdzīvotība un bezprogresijas izdzīvotība visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem (n = 220) atspoguļota 3.1. tabulā. Vidējā kopējā izdzīvotība (mOS) bija 17 mēneši, bet vidējā bezprogresijas izdzīvotība (mPFS) – 8 mēneši. 5 gadu kopējā izdzīvotība bija 3,1 %.

3.1. tabula

Izdzīvotības rādītāji pētījumā iekļautajiem pacientiem (n = 220)

Izdzīvotība	Kopējā grupa	Izdzīvotība	Kopējā grupa
mOS (mēn)	17	mPFS (mēn)	8
1yOS	66,6 %	6mPFS	60,4 %
2yOS	25,2 %	12mPFS	20 %
3yOS	8,6 %	18mPFS	5,70 %
4yOS	4,3 %	24mPFS	1,70 %
5yOS	3,1 %		

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); 1yOS – 1 year overall survival (1 gada kopējā izdzīvotība); mPFS – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība); 6mPFS – 6 month progression free survival (6 mēnešu bezprogresijas izdzīvotība)

Analizējot atsevišķi sinhrona mKRV un metahrona mKRV izdzīvotību, netika konstatēta ne mPFS (8 vs 8 mēn.), ne mOS atšķirība (17 vs 17 mēn.). 5 gadu OS bija labāka metahrona mKRV grupā (5,4 % vs 1,2 %), bet atšķirība starp grupām nebija statistiski ticama (3.2. tabula).

3.2. tabula

Izdzīvotības rādītāji pacientiem ar sinhronu mKRV un metahronu mKRV

Izdzīvotība	Sinhrons mKRV (n = 143)	Metahrons mKRV (n = 77)	p	HR	95 % KI
mOS (mēn.)	17	17	0,90	1,0182	0,7559–1,3714
1yOS (%)	69,10 %	62 %			
2yOS	22,80 %	20,30 %			
5yOS	1,2 %	5,4 %			
mPFS (mēn.)	8	8	0,56	0,9	0,6440–1,2700
6mPFS	60,8 %	59,4 %			
1yPFS	22,1 %	14,90 %			

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); 1yOS – 1 year overall survival (1 gada kopējā izdzīvotība); mPFS – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība); 6mPFS – 6 month progression free survival (6 mēnešu bezprogresijas izdzīvotība)

Izdzīvotība, atkarībā no saņemtā pirmās līnijas ķīmijterapijas veida, ir atspoguļota 3.3. tabulā. Visgarākā mPFS (10 mēn.) konstatēta pacientiem, kas saņēma FOLFOX ar monoklonālajām antivielām, bet īsākā mPFS (5 mēn.) – pacientiem, kas saņēma irinotekānu saturošu terapiju, bet datu atšķirība nebija statistiski ticama. Kopējā izdzīvotība būtiski neatšķīrās starp dažādu terapiju saņēmušo pacientu apakšgrupām. Sinhrona mKRV apakšgrupā

visaugstākais mOS rādītājs bija pacientiem, kas saņēma FOLFOX ar monoklonālajām antivielām (24 mēn.), bet viszemākais – pacientiem, kas saņēma fluoropirimidīnu monoterapiju (13 mēn.), bet atšķirība nebija statistiski ticama.

3.3. tabula

Vidējā kopējā izdzīvotība un vidējā bezprogresijas izdzīvotība atkarībā no 1. līnijas ķīmijterapijas pacientiem ar sinhronu mKRV un metahronu mKRV

Pacientu grupa	FOLFOX	FOLFOX + bioloģiskā terapija	Fluoropirimidīnu monoterapija	Tegafur + ox	Iri saturošā terapija	p
mPFS						
Visi	8 mēn.	10 mēn.	8 mēn.	7 mēn.	5 mēn.	0,28
Sinhrons mKRV	9 mēn.	10 mēn.	8 mēn.	6 mēn.	6 mēn.	0,327
Metahrons mKRV	8 mēn.	8 mēn.	5 mēn.	7 mēn.	5 mēn.	0,617
mOS						
Visi	18 mēn.	16 mēn.	13 mēn.	18 mēn.	14 mēn.	0,415
Sinhrons mKRV	18 mēn.	24 mēn.	13 mēn.	18 mēn.	14 mēn.	0,09
Metahrons mKRV	18 mēn.	8 mēn.	11 mēn.	16 mēn.	11 mēn.	0,17

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); mPFS – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība); ox – oksalplatīns, iri - irinotekāns

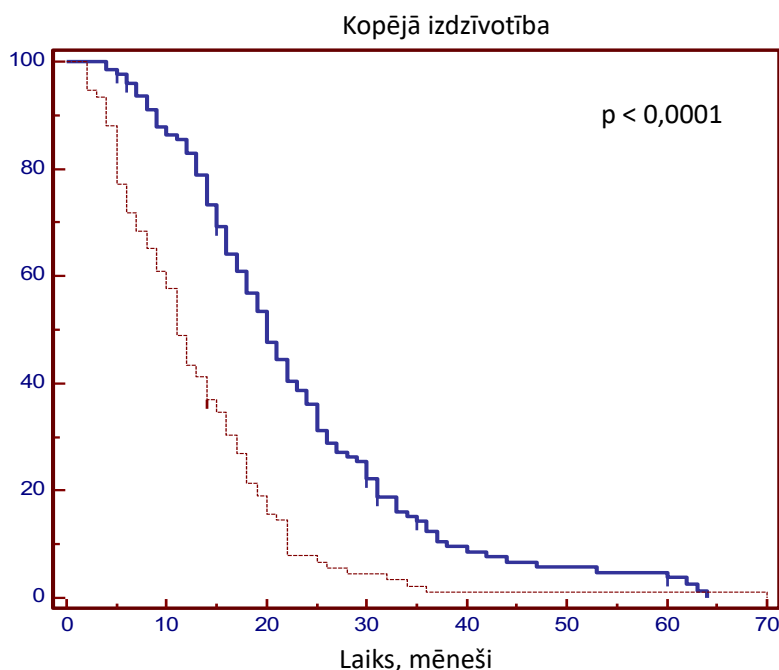
No 125 pacientiem, kas saņēma otrās līnijas ķīmijterapiju, 114 pacientiem bija zināms progresijas datums. Vidējā bezprogresijas izdzīvotība (mPFS2) visiem pacientiem (n = 114) bija 6 mēneši, 3 mēn. PFS2 – 74,9 %, bet 6 mēn. PFS2 – 40,6 %. Statistiski ticama mPFS2 atšķirība tika konstatēta metahrona mKRV apakšgrupā.

Kopējā izdzīvotība bija labāka pacientiem, kas saņēma otrās līnijas ķīmijterapiju – gan sinhrona mKRV, gan metahrona mKRV apakšgrupā (3.4. tabula). Pacientiem, kas bija saņēmuši otrās līnijas ķīmijterapiju (n = 125), mOS bija 20 mēn., salīdzinot ar mOS 11 mēn. pacientiem, kas terapiju neturpināja (HR 0,36, p < 0,0001) (3.7. att.). 5 gadu OS bija 3,8 % vs 0 %.

Dzīvildzes salīdzinājums pacientiem, kas ir vai nav saņēmuši otrās līnijas ķīmijterapiju

Grupa	2. līniju ir saņēmuši	2. līniju nav saņēmuši	p	HR	95 %KI
Kopējā izdzīvotība					
mOS	20 mēn.	11 mēn.	< 0,0001	0,3658	0,2636–0,5075
1yOS	83 %	43,5 %			
2yOS	36,2 %	7,8 %			
5yOS	3,8 %	0 %			
mOS sinhrona mKRV grupā	20 mēn.	11 mēn.	0,0017	0,4414	0,264–0,726
mOS metahrona mKRV grupā	21 mēn.	11,5 mēn.	< 0,0001	0,286	0,184–0,444
Bezprogresijas izdzīvotība					
mPFS2 (n = 114)	6 mēn.	-			
3mPFS2	74,90 %				
6mPFS2	40,60 %				

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); 1yOS – 1 year overall survival (1 gada kopējā izdzīvotība); mPFS2 – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība); 6mPFS2 – 6 month progression free survival (6 mēnešu bezprogresijas izdzīvotība)



3.7. att. Kaplana-Maijeras kopējās izdzīvotības (OS) līkne pacientiem, kas saņēma 2. līnijas ķīmijterapiju, salīdzinājumā ar tiem, kas nesaņēma

HR 0,36; 95 %KI 0,26-0,51; p < 0,0001. mOS 20 mēn. vs 11 mēn. Tumši zilā līnija – terapiju ir saņēmuši, sarkanā līnija – terapiju nav saņēmuši

Izdzīvotība, atkarībā no saņemtā otrās līnijas terapijas veida, atspoguļota 3.5. tabulā. Visīsākais vidējais laiks līdz progresijai tika novērots pacientiem, kas saņēma fluoropirimidīnu monoterapiju (4 mēn.). Statistiski nozīmīga atšķirība starp apakšgrupām tika konstatēta metahrona mKRV grupā. Visgarākā vidējā kopējā izdzīvotība konstatēta pacientiem, kas saņēma FOLFIRI ar monoklonālajām antivielām: 35 mēneši kopējā grupā (p < 0,0001),

38 mēneši sinhrona mKRV grupā ($p < 0,0001$) un 30 mēneši metahrona mKRV grupā ($p = 0,03$).

3.5. tabula

Vidējā kopējā izdzīvotība (mOS) un vidējā bezprogresijas izdzīvotība (mPFS2) atkarībā no otrās līnijas ķīmijterapijas veida

Grupa	FOLFIRI	FOLFIRI + mab	Fluoropirimidīni monoterapijā	Oksaliplatīnu saturošas shēmas	Nesaņēma 2. līnijas terapiju	p
mPFS						
Visi	5 mēn.	8 mēn.	4 mēn.	10 mēn.	na	0,49
Sinhrons mKRV	5 mēn.	8 mēn.	7,5 mēn.	10 mēn.	na	0,749
Metahrons mKRV	6 mēn.	12 mēn.	3,5 mēn.	na	na	0,042
mOS						
Visi	19 mēn.	35 mēn.	20 mēn.	20 mēn.	11 mēn.	< 0,0001
Sinhrons mKRV	19 mēn.	38 mēn.	19 mēn.	20 mēn.	11 mēn.	< 0,0001
Metahrons mKRV	21 mēn.	30 mēn.	21,5 mēn.	na	11,5 mēn.	0,03

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); mPFS2 – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība)

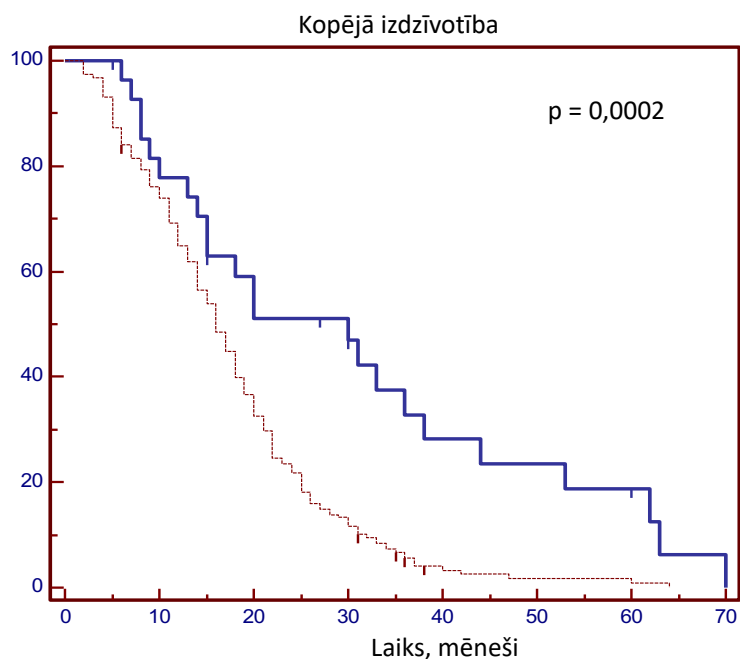
Analizējot pacientus dažādās vecuma grupās, tika konstatēts, ka gados jauniem pacientiem (< 50 gadiem) bija labāka gan vidējā kopējā izdzīvotība (30 mēn. vs 16 mēn., $p = 0,0002$), gan vidējā bezprogresijas izdzīvotība (9 mēn. vs 8 mēn., $p = 0,045$). 5 gadu kopējā izdzīvotība < 50 gadu grupā sasniedza 18,8 %, salīdzinot ar 0,8 % pacientiem ≥ 50 gadu grupā (3.6. tabula). Atsevišķi izdalot < 40 gadus vecus pacientus ($n = 6$), tika konstatēti līdzīgi rezultāti – mOS 33 mēn. vs 16 mēn. ($p = 0,0109$; HR 0,4244; 95 %KI 0,2195–0,8207).

3.6. tabula

Izdzīvotības rādītāji atkarībā no pacienta vecuma

Izdzīvotība	< 50 gadi ($n = 28$)	≥ 50 gadi	p	HR	95 %KI
mOS	30 mēn.	16 mēn.	0,0002	0,498	0,3453–0,7184
1yOS	77,8 %	65 %			
2yOS	51,2 %	21,8 %			
5yOS	18,8 %	0,8 %			
mOS 2004.–2011.	20 mēn.	15 mēn.	0,0055	0,4944	0,3008–0,8128
mOS 2012.–2016.	31 mēn.	17 mēn.	0,0036	0,4465	0,2593–0,7688
mPFS	9 mēn.	8 mēn.	0,045	0,647	0,4225–0,9901
mPFS 2004.–2011.	7 mēn.	8 mēn.	0,1862	0,6474	0,3398–1,2334
mPFS 2012.–2016.	9 mēn.	7 mēn.	0,1643	0,6664	0,3762–1,1807

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); 1yOS – 1 year overall survival (1 gada kopējā izdzīvotība); mPFS – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība)



3.8. att. **Kaplana-Meijera kopējās izdzīvotības (OS) līkne pacientiem, kas jaunāki par 50 gadiem, salīdzinot ar vecākiem pacientiem**
mOS 30 mēn. vs 16 mēn., HR 0,49; 95 %KI 0,34-0,72; p = 0,0002. Tumši zilā līnija – < 50 gadiem, sarkanā līnija – $\geq$ 50 gadiem

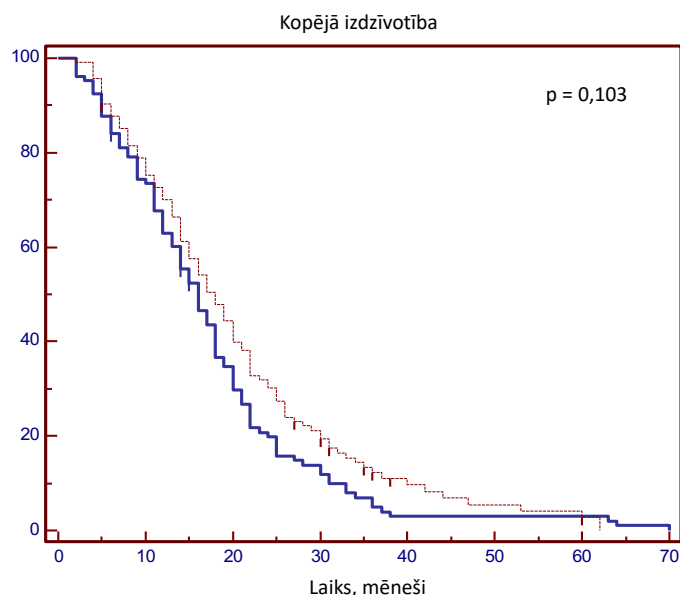
Analizējot PFS un OS pacientiem, kas saņēma ārstēšanu atšķirīgos laika nogriežņos (2004.–2011. vai 2012.–2016.), statistiski ticama atšķirība starp grupām netika konstatēta (3.7. tabula). Labāka mOS, 1 gada OS un 2 gadu OS bija pacientiem, kas terapiju saņēma pēc 2012. gadā, bet statistiskā ticamība netika sasniegta (3.9. attēls).

3.7. tabula

Dzīvildzes rādītāji atkarībā no diagnosticēšanas gada

Izdzīvotība	2004.–2011.gads n = 106	2012.–2016. gads n = 114	p	HR	95 %KI
mPFS	8 mēn.	8 mēn.	0,95	1,0097	0,7405–1,3769
6mPFS	63,5 %	57,6 %			
12mPFS	17,1 %	24 %			
mOS	16 mēn.	18 mēn.	0,1036	1,2679	0,9527–1,6873
1yOS	63 %	70 %			
2yOS	19,8 %	30,1 %			
5yOS	2,9 %	2,7 %			

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); 1yOS – 1 year overall survival (1 gada kopējā izdzīvotība); mPFS – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība); 6mPFS – 6 month progression free survival (6 mēnešu bezprogresijas izdzīvotība)



3.9. att. **Kaplana-Meijera kopējās izdzīvotības līkne pacientiem, kas ārstējās klīnikā no 2004. g. līdz 2011. g., salīdzinot ar pacientiem, kas terapiju saņēma laikā no 2012. g. līdz 2017. g.**
mOS 16 mēn. vs 18 mēn, HR 1,27; 95 %KI 0,95–1,68; $p = 0,103$. Tumši zilā līnija: 2004. g.–2011. g., sarkanā līnija: 2012. g.–2016. g.

Izdzīvotības rādītāji bija sliktāki pacientiem, kuriem diagnosticēšanas brīdī bija multiplas metastāzes vairākos orgānos: mPFS 8 mēn un mOS 14,5 mēn (3.8. tabula.). Vislielākā grupa bija pacienti ar aknu metastāzēm ($n = 92$), šajā grupā mPFS bija 8 mēn., bet mOS – 17 mēn.

3.8. tabula

Izdzīvotības rādītāji (PFS un OS) atkarībā no metastāžu lokalizācijas vietas

Izdzīvotība	Aknu mts	Plaušu mts	Vēdera dob. vai l/mts	Multiplas mts	p
mPFS	8 mēn.	11 mēn	9 mēn.	8 mēn.	0,1494
6mPFS	59,9 %	78,1 %	62,3 %	55,5 %	
12mPFS	19,4 %	34,7 %	30 %	14 %	
mOS	17 mēn.	20 mēn.	18 mēn.	14,5 mēn.	0,0424
1yOS	74,8 %	73,7 %	71 %	56,2 %	
2yOS	24 %	26,8 %	38,7 %	14,6 %	
5yOS	3,4 %	0 %	0 %	0 %	

mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); 1yOS – 1 year overall survival (1 gada kopējā izdzīvotība); mPFS – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība); 6mPFS – 6 month progression free survival (6 mēnešu bezprogresijas izdzīvotība)

Multifaktoriālā Cox regresijas analīze parāda, ka neatkarīgie prognostiskie rādītāji, kas ietekmē kopējo izdzīvotību, ir vecums un terapijas līniju skaits (3.9. tab).

Daudzfaktoru analīze – dažādu faktoru ietekme uz kopējo izdzīvotību

Faktors	b	SD	p	HR	95 %KI
Laika periods (2004.–2011. vs 2012.–2016.)	0,0005504	0,1558	0,9972	1,00	0,73–1,35
Metastāžu veids	0,0787	0,04517	0,08148	1,08	0,99–1,18
Terapijas līniju skaits (1 vs > 1)	1,0717	0,4835	0,02667	2,92	1,13–7,49
Vecums (> 50 g vs < 50)	0,7793	0,2446	0,00144	2,17	1,35–3,51
2. līnijas terapijas veids	-0,0762	0,131	0,5608	0,92	0,71–1,19

SD – Standarta deviācija, HR – hazard ratio (riska attiecība), 95 %KI – 95 % konfidences intervāls

3.2. Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze mKRV pacientiem, kas saņem FTD/TPI

14 pacienti tika iekļauti Lonsurf pirmsreģistrācijas pacientu atbalsta programmā 2016. g. aprīlī un saņēma ārstēšanu no 2016. gada aprīļa līdz 2017. gada janvārim divās Latvijas slimnīcās. Visi pacienti bija iepriekš saņēmuši 2–4 ķīmijterapijas līnijas. Pacienti saņēma FTD/TPI 35 mg/m² devā 1–9 kursus (vidēji 5,8 kursus). Pacientu klīniskie dati apkopoti 3.10. tabulā.

FTD/TPI pacientu klīniskie dati (n = 14)

Parametrs	Biežums (%)
Vecums, gados	65 (52–76)
Dzimums: Vīrieši Sievietes	6 (42,8 %) 8 (57,2 %)
ECOG 0 1	5 (35,7 %) 9 (64,3 %)
Primārā audzēja lokalizācija Resnā zarna Taisnā zarna	9 (64,3 %) 5 (35,7 %)
<i>KRAS</i> Wt Mut nezināms	1 (7,1 %) 4 (28,6 %) 9 (64,3 %)
Metastāzes Sinhronas – IV stadijas vēzis Metahronas Vidējais laiks līdz metastāžu atklāšanai II stadija – I III stadija – 5	8 (57,2 %) 6 (42,8 %) 22 mēneši (8–36)

Parametrs	Biežums (%)
Vidējais laiks no pirmās ķīmijterapijas līnijas uzsākšanai līdz iekļaušanai pētījumā	32,2 mēneši (8–90)
> 18 mēneši	9 (64,3 %)
≤ 18 mēneši	5 (35,7 %)
Iepriekš saņemto ķīmijterapijas līniju skaits	2,7 (2–4)
Iepriekš saņemtie ķīmijterapijas medikamenti:	
5FU	14 (100 %)
Ftorafūrs	3 (21,4 %)
Kapecitabīns	3 (21,4 %)
Oksaliplatīns	13 (92,8 %)
Irinotekāns	14 (100 %)
Bevacizumabs	6 (42,8 %)
Aflibercepts	1 (7,1 %)
Cetuksimabs	1 (7,1 %)

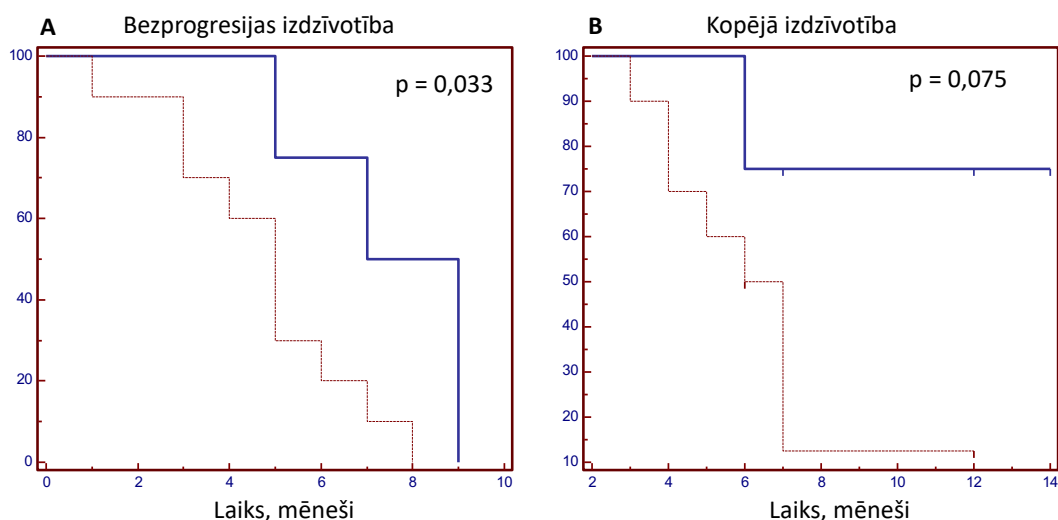
Vienam pacientam ārstēšana tika pārcelta par 1 nedēļu 3. pakāpes neutropēnijas dēļ. Nevienam no pacientiem netika samazināta medikamenta deva. Visiem pacientiem ārstēšana tika pārtraukta slimības progresijas dēļ.

4 (28,5 %) pacientiem terapijas laikā attīstījās 3.–4. pakāpes neutropēnija, vienam pacientam (7,1 %) caureja, bet šķebcināšana novērota 5 (35,7 %) pacientiem.

Pētījumā iekļautajiem pacientiem mPFS bija 5 mēneši (95 %KI 4,09–5,90), bet mOS bija 7 mēneši (95 %KI 5,95–8,04). 6 mēnešu PFS bija 35,7 %, bet 6 mēnešu OS – 57,1 %. Visiem 14 pacientiem konstatēta progresija, bet 9 pacienti pētījuma laikā mira.

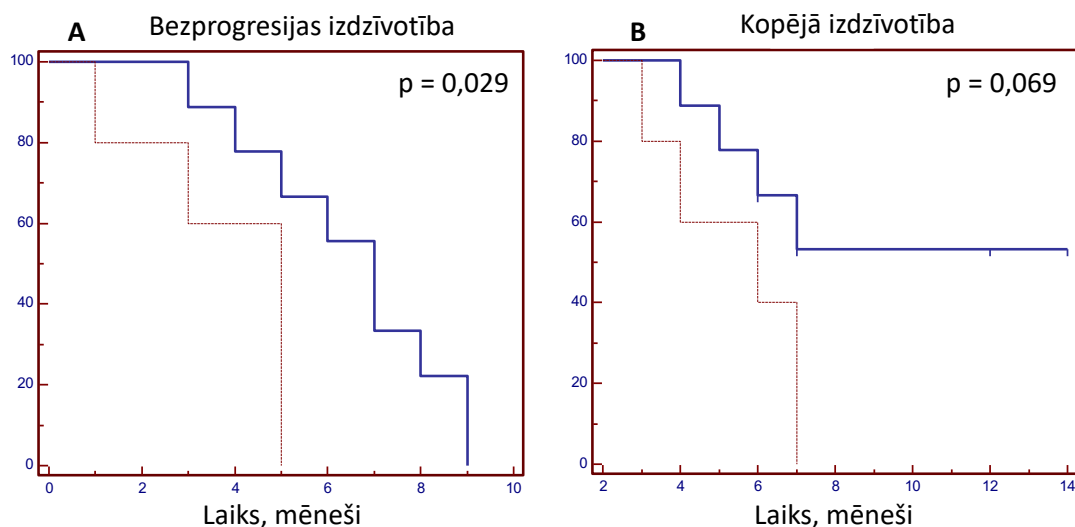
Pagarināta PFS un OS tika konstatēta pacientiem ar 3.–4. pakāpes neutropēniju: pacientiem ar neutropēniju mPFS bija 7 mēneši, salīdzinot ar 5 mēnešiem pacientiem ar normālu neitrofīlo leukocītu skaitu (HR 0,24; 95 %KI 0,07–0,89; $p = 0,033$); pacientiem ar normālu leukocītu skaitu mOS bija 7 mēneši, bet pacientiem ar neutropēniju mOS rādītājs netika sasniegts (HR 0,25; 95 %KI 0,06–1,14; $p = 0,075$) (3.10. attēls).

Analizējot iepriekš saņemtās terapijas ilgumu, tika konstatēts, ka pacientiem, kuri pētījumā tika iekļauti > 18 mēnešus no metastātiska kolorektālā vēža diagnosticēšanas brīža, bija garāks PFS un OS. mPFS bija 7 mēneši pacientiem ar garo intervālu, bet pacientiem ar intervālu ≤ 18 mēnešiem līdz iekļaušanai pētījumā – 5 mēneši (HR 0,15; 95 %KI 0,03–0,83; $p = 0,029$). Vidējā kopējā dzīvildze netika sasniegta pacientu grupā ar intervālu > 18 mēn., bet otrā grupā tā bija 6 mēneši (HR 0,23; 95 %KI: 0,05–1,12; $p = 0,069$) (3.11. attēls).



3.10. att. 3.–4. pakāpes neutropēnija kā prognostiskais un prediktīvais faktors pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi

(A) mPFS pacientiem ar neizmainītu neitrofilo leukocītu skaitu bija 5 mēn. vs 7 mēn. pacientiem ar neutropēniju (HR 0,24; 95 %KI 0,07–0,89; p = 0,033). (B) mPOS pacientiem ar neizmainītu neitrofilo leukocītu skaitu bija 7 mēn., bet pacientiem ar neutropēniju mOS netika sasniegta (HR 0,25; 95 %KI 0,06–1,14; p = 0,075)



3.11. att. Iepriekšējās ārstēšanas ilgums kā prognostiskais un prediktīvais faktors pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi

(A) mPFS pacientiem ar > 18 mēn. no pirmās līnijas ķīmijterapijas uzsākšanas – 7 mēn. vs 5 mēn. pacientiem ar laika intervālu ≤ 18 mēn (HR 0,15; 95 % KI 0,03–0,83; p = 0,029). (B) mOS pacientiem ar ≤ 18 mēn. no pirmās līnijas ķīmijterapijas uzsākšanas – 6 mēn., bet pacientiem ar laika intervālu > 18 mēn. mOS netika sasniegts (HR 0,23; 95 % KI 0,05–1,12; p = 0,069)

3.3. Chromothripsis kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors

19 pacienti saņēma paliatīvu pirmās līnijas ķīmijterapiju Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā no 2011. gada augusta līdz 2012. gada oktobrim. Tika veikta kopiju skaita variāciju analīze. Pacientu klīniskie un demogrāfiskie dati atainoti

3.10. tabulā. Pacientu novērošanas ilgums bija vidēji 25,5 mēneši (3–48 mēneši), novērošana veikta līdz 2016. gadam.

15 pacientiem bija primāri metastātisks vēzis (IV stadija), bet 4 pacientiem – sekundāri metastātisks audzējs ar metastātisku slimības izplatīšanos pēc radikālas primārā audzēja ārstēšanas. 10 pacientiem konstatētas aknu metastāzes, pārējiem pacientiem metastāzes konstatētas vairākos orgānos. 16 pacientiem veikta primārā audzēja operācija, bet 3 pacientiem veikta biopsija. 7 pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas karcinoembrionālais antigēns (KEA) asinīs nebija paaugstināts ($\leq 5,5$ ng/ml).

Visi pacienti saņēma pirmās līnijas FOLFOX tipa ķīmijterapiju, pēc progresijas 15 pacienti saņēma otrās līnijas irinotekānu saturošu ķīmijterapiju, 1 pacientam atsākta iepriekšējā FOLFOX ķīmijterapija, 1 pacients saņēma fluoropirimidīnu monoterapiju ar Ftorafur (Tegafur) un divi pacienti turpināja simptomātisku terapiju un aprūpi. Tikai pieci pacienti (26,3 %) saņēma trešās līnijas paliatīvo ķīmijterapiju (irinotekāns, oksaliplatīns vai Ftorafur monoterapijā).

Vienam pacientam pēc otrās līnijas ķīmijterapijas saņemšanas veikta aknu metastāžu rezekcija, 2 pacientiem veikta transarteriāla ķīmijembolizācija (TACE), izmantojot ar irinotekānu pildītas mikrosfēras, vienam pacientam veikta paliatīva staru terapija lokālajam audzējam taisnajā zarnā.

3.11. tabula

Pacientu klīnisko rādītāju raksturojums (n = 19)

Parametrs	Biežums (%)
Vecums	63,15 gadi (38–78)
Dzimums:	
Vīrieši	11 (57,89 %)
Sievietes	8 (42,11 %)
Audzēja lokalizācija:	
Kreisā puse – lejupejošās, sigmveida zarnas un taisnās zarnas vēzis	11 (57,89 %)
Labā puse – augšupejošās un šķērszarnas vēzis	8 (42,11 %)
Diferenciācijas pakāpe:	
Nezināma	1 (5,26 %)
G2	13 (68,42 %)
G3	5 (26,32 %)
Metastāzes:	
Sinhronas	15 (78,95 %)
Metahronas	4 (21,05 %)
vidējais laiks līdz metastāžu diagnosticēšanai 12,25 mēneši (9–18)	
II stadija – 3 pacienti	
III stadija – 1 pacients	

Parametrs	Biežums (%)
Metastāzes:	
Tikai aknās	10 (52,63 %)
Vairākos orgānos	9 (47,37 %)
<i>KRAS</i> mutācija:	
<i>Wild type</i> (mutācijas nav)	10 (52,64 %)
Mutācija 12. kodonā	7 (36,84 %)
Mutācija 13. kodonā	1 (5,26 %)
Nav datu	1 (5,26 %)
Seruma KEA līmenis pirms ārstēšanas:	
KEA ≤ 5,5 ng/ml	7 (36,84 %)
KEA > 5,5 ng/ml	12 (63,16 %)
KEA līmenis, ng/ml	232,1 (7,1–959,8)
Vidējais novērošanas ilgums (mēneši)	25,5 (3–48)

Kopējais vēža genoma lūzumpunktu skaits vienā audzēja paraugā (lūzumpunktu nestabilitātes indekss, LPI) ir 368–4009. Vislielākais LPI konstatēts 1. hromosomā (27–365), 2. hromosomā (25–315) un 6. hromosomā (22–298), bet vismazākais LPI – 21. hromosomā (7 – 99) (3.12. tabula).

10 pacientiem (52,6 %) novērots *chromothripsis* (> 100 lūzumpunkti vienā hromosomā), tas visbiežāk konstatēta 1., 2. un 6. hromosomā. Vienam pacientam (nr. 14) tika konstatēts *chromothripsis* 20 hromosomās.

Netika konstatēta lūzumpunktu indeksa un *chromothripsis* korelācija ar vēža primāro lokalizāciju (resnās zarnas vēzis vai taisnās zarnas vēzis), KEA līmeni asinīs pirms terapijas uzsākšanas, *KRAS* stāvokli audzēja šūnās, slimības stadiju (sinhrons metastātisks vēzis (IV stadija) vs metahrons metastātisks vēzis).

3.12. tabula

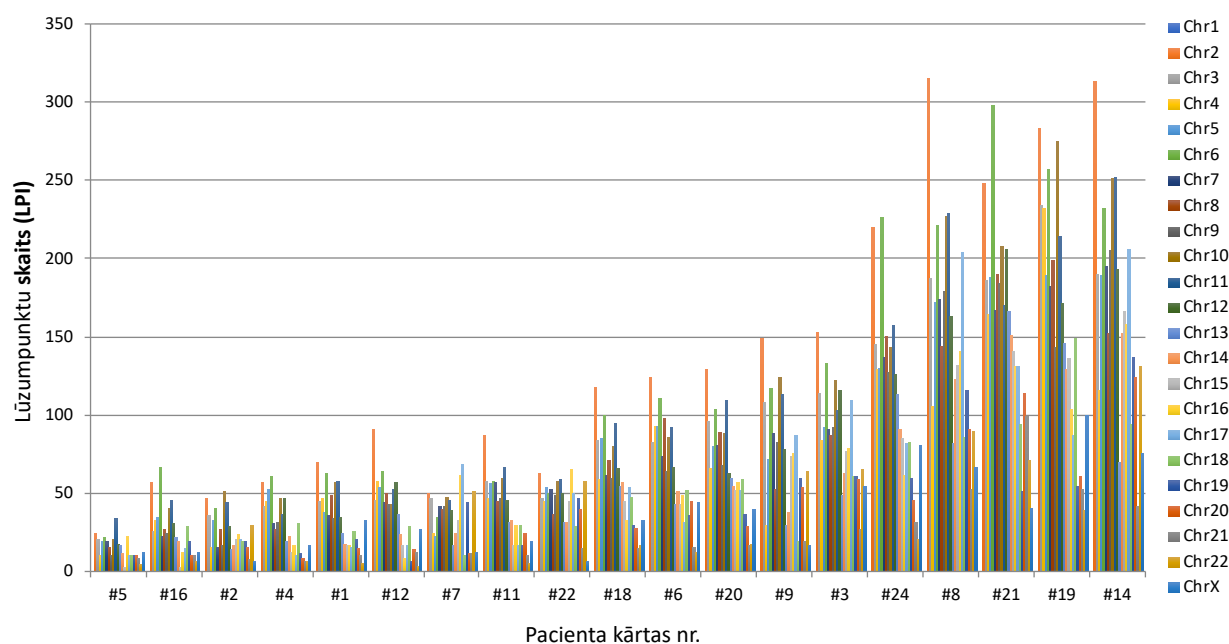
Lūzumpunktu skaits hromosomās un *chromothripsis*

Hromosoma	Lūzumpunktu skaits, n (vidējais)	<i>Chromothripsis</i> > 100 lūzumpunkti, pacientu skaits (%)
Chr. 1	27–365 (150,2)	10 (52,6)
Chr. 2	25–315 (136,8)	10 (52,6)
Chr. 3	21–234 (94,5)	7 (36,8)
Chr. 4	10–232 (73,9)	5 (26,3)
Chr. 5	20–189 (87,1)	5 (26,3)
Chr. 6	22–298 (118,9)	10 (52,6)
Chr. 7	16–195 (82,7)	5 (26,3)
Chr. 8	16–199 (81,6)	5 (26,3)
Chr. 9	11–205 (79,2)	5 (26,3)
Chr. 10	21–275 (106,8)	7 (36,8)
Chr. 11	34–252 (104,1)	8 (42,1)
Chr. 12	18–206 (84,2)	6 (31,6)

Hromosoma	Lūzumpunktu skaits, n (vidējais)	<i>Chromothripsis</i> > 100 lūzumpunkti, pacientu skaits (%)
Chr. 13	14–166 (54,1)	3 (15,8)
Chr. 14	12–152 (58,6)	4 (21,1)
Chr. 15	3–166 (58,9)	4 (21,1)
Chr. 16	9–158 (60,5)	4 (21,1)
Chr. 17	10–206 (66,8)	4 (21,1)
Chr. 18	10–149 (50,5)	2 (10,5)
Chr. 19	7–137 (44,2)	2 (10,5)
Chr. 20	9–124 (42,3)	2 (10,5)
Chr. 21	7–99 (24,7)	0
Chr. 22	4–131 (37)	1 (5,3)

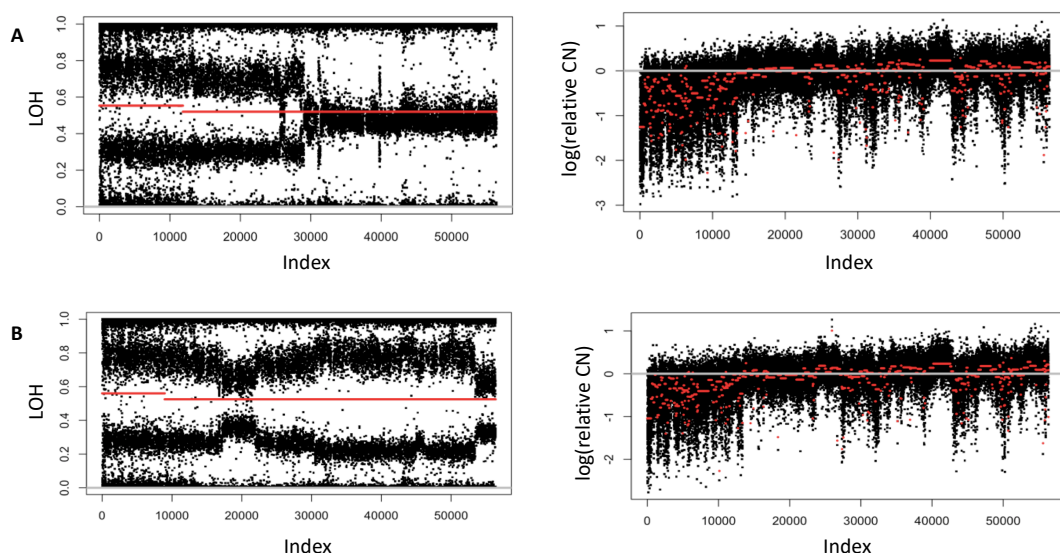
10 pacientu audu paraugos (52,6 %) konstatēta multipla hromosomāla fragmentācija *chromothripsis* (> 100 lūzumpunktu vienā hromosomā). Visbiežāk *chromothripsis* konstatēts 1., 2. un 6. hromosomā (52,6 %), visretāk – 21. hromosomā (0 %)

Visaugstākais lūzumpunktu skaits bija pacientam nr. 14 – LPI 4009, vismazākais – pacientam nr. 5 – LPI 368 (3.12. attēls). Pacientam nr. 14 tika konstatēts *chromothripsis* 20 hromosomās.



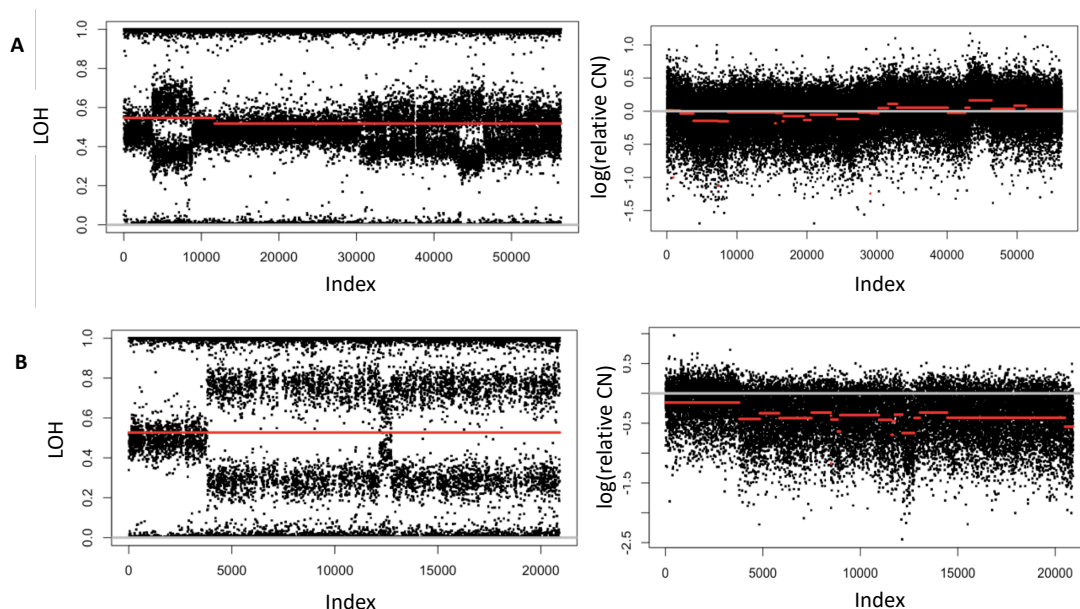
3.12. att. **Kopējais lūzumpunktu skaits atšķirīgiem pacientiem**
Hromosomās, kurās LPI ir > 100, ir konstatēts *chromothripsis*. Chr - hromosoma

Katra pacienta vēža audos tika analizētas visas hromosomas un atainotas grafiski 3.13. attēlā un 3.14. attēlā.



3.13. att. Kopiju skaita variāciju analīze

A – 1. hromosoma ar *chromothripsis* fenomenu (pacients nr. 14), BPI 365. B – 8. pacienta hromosoma 1 ar *chromothripsis* fenomenu, BPI 349



3.14. att. Kopiju skaita variāciju analīze

A – 5. pacients 1. hromosoma, *chromothripsis* fenomens nav konstatēts, BPI 27. B – 2. pacients, 18 hromosoma, *chromothripsis* fenomens nav konstatēts, BPI 19

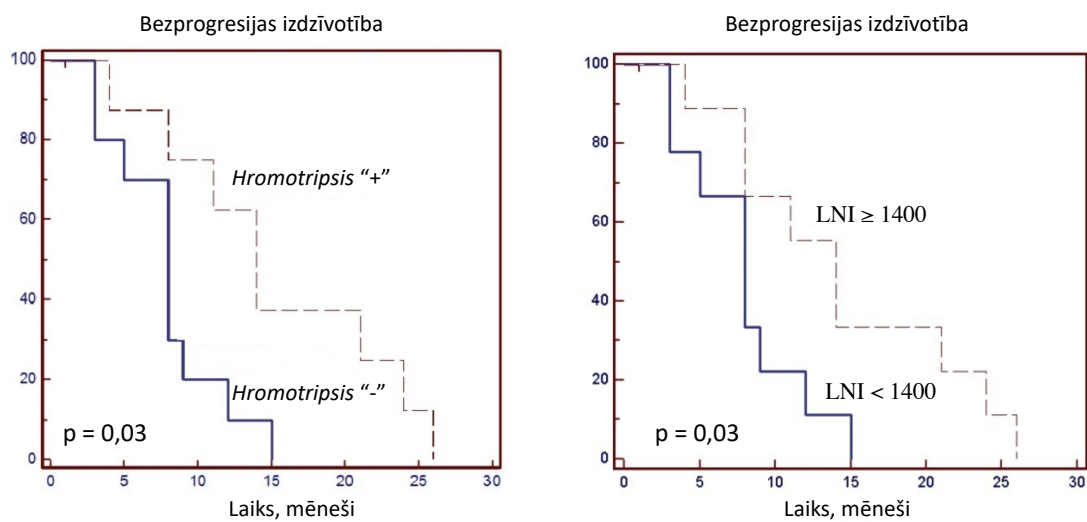
Chromothripsis ietekme uz izdzīvotību

Kopējā pētāmo pacientu grupā aprēķinātā vidējā bezprogresijas izdzīvotība (mPFS) bija 8 mēneši, 1 gada PFS – 33,3 %, bet 2 gadu PFS – 5,6 %. Vidējā kopējā izdzīvotība (mOS) bija 21 mēnesis, 1 gada OS – 78,9 %, 2 gadu OS – 42,1 %, 3 gadu OS 21,1 %.

Pacientiem ar *chromothripsis* mPFS bija 14 mēn., salīdzinot ar 8 mēn. pacientiem bez *chromothripsis* (HR 3,43; 95%KI 1,07–10,99; $p = 0,03$), (3.15. attēls). Līdzīgi dati novēroti

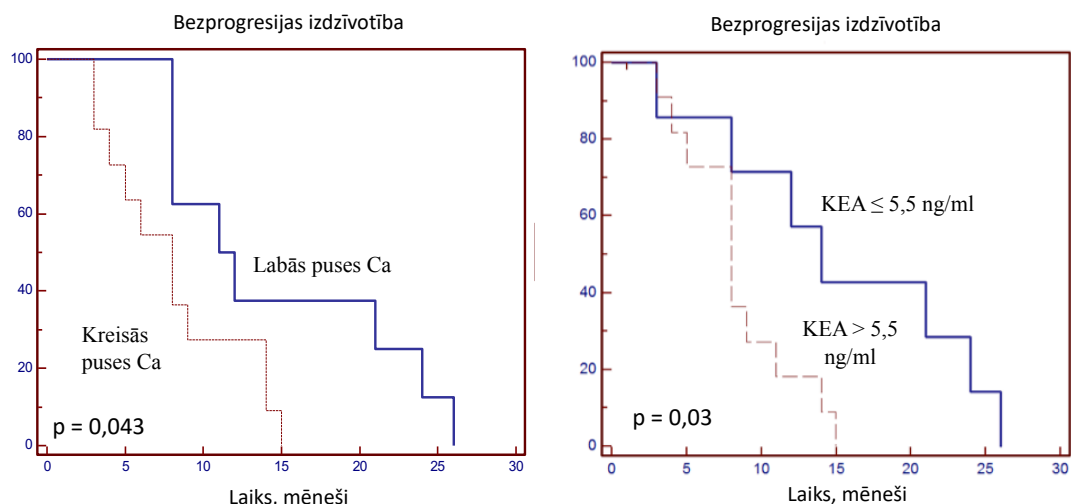
pacienti ar augstu lūzumpunktu nestabilitātes indeksu. Pacienti ar $LPI \geq 1400$ mPFS bija 14 mēneši, bet pacienti ar $LPI < 1400$ mPFS bija 8 mēneši (HR 3,43; $p = 0,03$) (3.15. attēls).

Pacienti, kuriem pirms terapijas uzsākšanas KEA nebija paaugstināts ($\leq 5,5$ ng/ml), mPFS bija 14 mēneši, bet pacienti ar sākotnēji paaugstinātu KEA līmeni mPFS bija 8 mēn. (HR 0,29; $p = 0,03$) (3.16. attēls). Savukārt pacienti ar metastātisku taisnās zarnas vai sigmoidveida zarnas vēzi mPFS bija 8 mēneši, salīdzinot ar pacienti ar metastātisku resnās zarnas vēzi, kuriem mPFS bija 11,5 mēneši (HR 0,33; 95 %KI 0,11-0,97; $p = 0,043$).



3.15. att. *Chromothripsis* un LNI ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību

mPFS pacienti bez *chromothripsis*: 8 mēneši; mPFS pacienti ar *chromothripsis*: 14 mēneši; HR 3,43; 95 %KI 1,07–10,99; $p = 0,03$. mPFS pacienti ar $LNI \geq 1400$: 14 mēneši, mPFS pacienti ar $LNI < 1400$ ir 8 mēneši, HR 3,43, $p = 0,03$. LNI – lūzumpunktu nestabilitātes indekss



3.16. att. Klīnisko faktoru ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību

Vidējā bezrecidīva izdzīvotība (mPFS) pacienti ar labās puses audzēju (resnā zarna): 11,5 mēneši; mPFS pacienti ar kreisās puses audzēju: 8 mēneši; HR 0,33, $p = 0,043$. mPFS pacienti ar paaugstinātu KEA: 8 mēneši; mPFS pacienti ar $KEA \leq 5,5$ ng/ml: 14 mēneši; HR 0,29, $p = 0,03$. KEA – karcinoembrionālais antigēns, Ca – karcinoma

Pacienti ar *chromothripsis* mOS bija 33 mēn., salīdzinot ar 19 mēn. pacientiem bez *chromothripsis*, tomēr šie dati nebija statistiski ticami (HR 1,4004; $p = 0,52$). Identiski rādītāji bija arī pacientiem ar augstu LNI. Pacienti, kuriem pirms terapijas uzsākšanas KEA nebija paaugstināts ($\leq 5,5$ ng/ml), mOS bija 19,5 mēneši, bet pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu KEA līmeni mOS bija 33 mēneši (HR 0,81; $p = 0,69$).

3.4. Delēciju analīze pacientiem ar *chromothripsis*

10 pacientiem no iepriekšējās pētījuma grupas, tika konstatēts *chromothripsis* fenomens. Šai apakšgrupai tika veikta kopīgo delēciju analīze. Pacientu klīniskie dati norādīti 3.12. tabulā.

Visi desmit pacienti saņēma FOLFOX tipa pirmās līnijas ķīmijterapiju. Pēc progresijas 8 pacienti saņēma irinotekānu saturošu otrās līnijas ķīmijterapiju, 2 pacienti ķīmijterapiju vairs neturpināja. Divi pacienti saņēma trešās līnijas terapiju. Vienam pacientam pēc otrās līnijas ķīmijterapijas saņemšanas veikta aknu metastāžu rezekcija, vienam – veikta transarteriāla ķīmijembolizācija (TACE), izmantojot ar irinotekānu pildītas mikrosfēras. Pacienti tika novēroti līdz 2016. gada augustam, mPFS šajā pētījuma apakšgrupā bija 14 mēneši (4–26 mēneši).

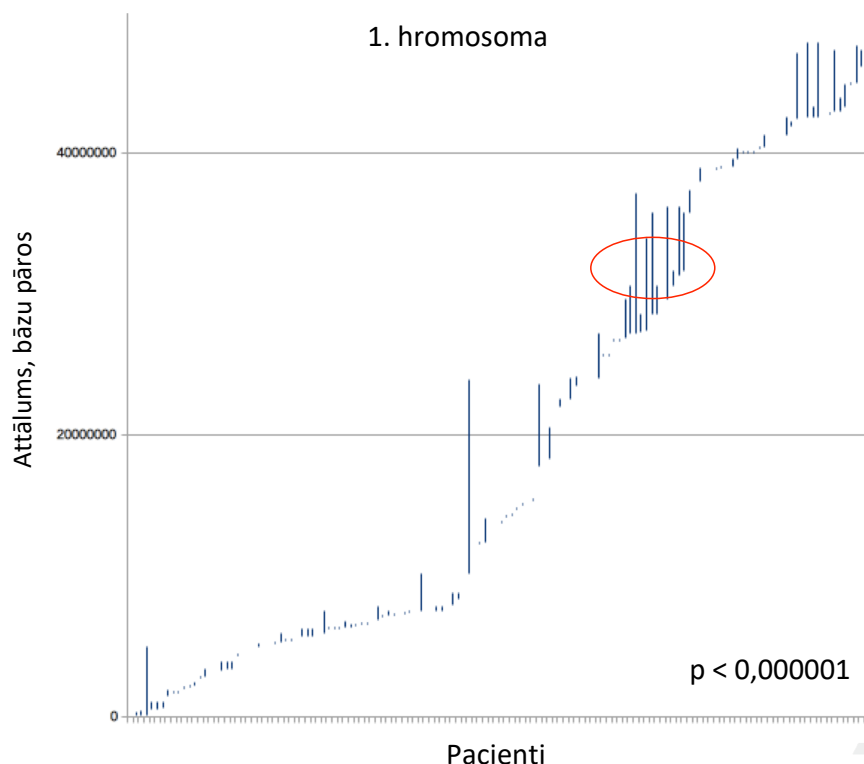
3.13. tabula

Pacientu klīnisko rādītāju raksturojums (n = 10)

Pacients, #	PFS, mēn	Vecums	Dif. pakāpe	KEA ng/ml	Primārā audzēja lokalizācija	Metastāžu lokalizācija	<i>KRAS</i>
21	4	74	2	343,6	taisnā zarna	plaušas, aknas	mut
14	6	74	2	19,5	resnā zarna	aknas, vēderplēve	-
3	8	38	2	7,1	resnā zarna	vēderplēve	wt
6	8	68	3	644,4	resnā zarna	aknas, virsnieres, retroperitoneālie l/m	mut
9	11	67	3	959,8	resnā zarna	aknas	wt
18	14	63	2	10,2	resnā zarna	aknas	wt
19	14	60	-	2,4	taisnā zarna	vēderplēve	wt
20	21	70	2	2,6	resnā zarna	aknas	mut
24	24	52	3	0,8	resnā zarna	vēderplēve	wt
8	26	65	2	2,4	resnā zarna	vēderplēve, aknas	mut

KEA – karcinoembrionālais antigēns, *KRAS* – *Kirsten Ras* onkogēns, mut – mutācija, wt – *wild type* (neizmainīts), PFS – *progression free survival* (bezprogresijas izdzīvotība), dif. pakāpe – diferenciācijas pakāpe

Tika apkopoti katras hromosomas deletētie reģioni, kas pārklājās vismaz 5 pacientiem un identificēti gēni atbilstoši šiem reģioniem. Grafiski pirmās hromosomas delēcijas ir atspoguļotas 3.18. attēlā.



3.17. att. **Pirmā hromosoma 10 pacientiem ar *chromothripsis*, delēciju rajoni, kas pārklājās vairākiem pacientiem**

Uz x ass – secīgi sakārtoti 10 pacienti ar *chromothripsis*. Ar zilajām līnijām apzīmēti katra pacienta delēciju rajoni. Ar sarkano riņķa līniju apzīmēti delēciju rajoni, kas pārklājās vairākiem pacientiem

Identificētie gēni tika iedalīti piecās grupās: 1) gēni, kas ietekmē proliferāciju vai medikamentu rezistenci, 2) iespējamie audzēja nomācējgēni, 3) prokaderīnu/kaderīnu gēni, 4) gēni, kas ir iesaistīti epiģenētiskajā regulācijā un 5) gēni ar neskaidru lomu onkoģenēzē. Biežāk konstatētās gēnu delēcijas ir apkopotas 3.14. tabulā.

Identificētās gēnu delēcijas 10 pacientiem ar *chromothripsis*

1. Gēni, kas ir iesaistīti šūnas proliferācijā, medikamentu rezistences veidošanās procesā		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC datubāzes numurs
<i>COL11A1</i>	<i>COL11A1</i> ir pārekspresēts recidivējoša nesīkšūnu plaušu vēža gadījumos. Tas veicina šūnu proliferāciju, migrāciju, invāziju un medikamentu rezistenci (<i>Shen et al.</i> , 2016).	1174/41930
<i>MAD2L1</i>	Iespējama saistība ar rezistences veidošanos pret ķīmijterapiju (<i>Lopez-Saavedra et al.</i> , 2016).	70/32840
<i>ADAM29</i>	<i>ADAM29</i> ekspresija un gēna patogēnie varianti būtiski ietekmē krūts un kolorektālā vēža šūnu proliferāciju, migrāciju un invāziju (<i>Ashktobar et al.</i> , 2010).	510/33364
<i>GPM6A</i>	Potenciāls cilvēka limfoleikozes asociētais onkogēns (<i>Charfi et al.</i> , 2014).	167/32746
<i>EPHA7</i>	Samazināta EphA7 mRNS ekspresija konstatēta prostatas vēža šūnās (<i>Guan et al.</i> , 2009).	616/34447
<i>ADK</i>	ADK ekspresija ir ievērojami augstāka kolorektālā vēža šūnās, salīdzinot ar audzēja stromas šūnām (<i>Gigliani et al.</i> , 2008).	81/32840
<i>NRG3</i>	Neiroregulīnu gēnu saimes loceklis, kas kodē tirozīnkināzes receptoru <i>ERBB3</i> un <i>ERBB4</i> ligandus (epidermālā augšanas faktora receptoru saimes pārstāvji).	458/33190
2. Iespējamie audzēja nomācējgēni		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC datubāzes numurs
<i>ROBO2</i>	Samazināta <i>ROBO2</i> ekspresija ir konstatēta prostatas vēža audos (<i>Lopez-Saavedra et al.</i> , 2016).	753/42092
<i>CADM2</i>	Gēna metilēšana un samazināta <i>CADM2</i> audzēja nomācējgēna ekspresija ir asociēta ar nieru šūnu audzēja progresiju. Pazemināta <i>CADM2</i> ekspresija saistīta ar augstu hepatocelulārās karcinomas recidīva risku pēc radikāli veiktas aknu operācijas (<i>He et al.</i> , 2013; <i>Yang et al.</i> , 2014).	297/41801
<i>FAT4</i>	<i>FAT4</i> funkcionē kā kuņģa, krūts un kolorektālā vēža audzēja nomācējgēns (<i>Cai et al.</i> , 2015; <i>Hou et al.</i> , 2016; <i>Yu et al.</i> , 2015).	1907/33867
<i>TSG1</i>	<i>TSG</i> ekspresija korelē ar kuņģa vēža izdzīvotību. <i>TSG1</i> delēcija atklāta prostatas vēža šūnās (<i>Lee et al.</i> , 2003; <i>Sun et al.</i> , 2006).	109/32746
<i>CTNNA3</i>	<i>CTNNA3</i> ir hepatocelulārās karcinomas audzēja nomācējgēns. Ekspresijas zudums konstatēts daudzu ļaundabīgu audzēju šūnās (<i>He et al.</i> , 2016; <i>Smith et al.</i> , 2006).	504/32927
3. Epiģenētiskie regulatori		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC datubāzes numurs
<i>MIR4275</i>	miR-4275 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	
<i>MIR1269A</i>	miR-1269 veicina KRV metastāžu rašanos. miR-1269a ir paaugstināts vēlīna KRV gadījumā. Veicina hepatocelulārās karcinomas proliferāciju, nomācot <i>FOXO1</i> (<i>Yang et al.</i> , 2014; <i>Bu et al.</i> , 2015).	
<i>MIR2054</i>	miR-2054 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	
<i>MIR4643</i>	miR-4643 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	
<i>MIR4490</i>	miR-4490 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	

Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC datubāzes numurs
<i>LINC02549</i>	Nav zināma funkcija.	
<i>PRDM9</i>	Gēna kodētais proteīns piedalās mejozē. Palielināta ekspresija ir konstatēta vairāku veidu malignos audzējos (<i>Houle et al.</i> , 2018).	701/32967
4. Neskaidras nozīmes gēni		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC datubāzes numurs
<i>GABRG1</i>	Membrānas proteīns, kas inhibē neirotransmisiju, saistoties ar benzodiazepīna receptoriem.	403/41616
<i>GABRG2</i>	GABA ir CNS šūnu neirotransmiters (receptors). Mutācijas <i>GABRG2</i> gēnā novērotas pacientiem ar epilepsiju.	317/41865
<i>COX7B2</i>	Citohromoksīdāze. Mutācija ir aprakstīta saistībā ar retu pārmantotu nazofaringeālu vēzi Dienvidķīnas iedzīvotājiem (<i>Liang et al.</i> , 2004).	46/41646
<i>TECRL</i>	Mutācijas <i>TECRL</i> ir aprakstītas pacientiem ar ventrikulāru tahikardiju.	247/41578
<i>UGT2B4</i>	UDP glukuronosiltransferāze, enzīms, kas piedalās steroīdo hormonu un žultsskābju metabolismā. Mutācija ir aprakstīta saistībā ar krūts vēža risku (<i>Sun et al.</i> , 2011).	283/32747
<i>GLRA3</i>	Gēns kodē glicīna receptoru alfa. Nav zināma saistība ar audzējiem.	204/32748
<i>FAM174A</i>	Gēns kodē membrānas proteīnu 157. Nav zināma saistība ar audzējiem.	47/32746
<i>ST8SIA4</i>	Neirālo šūnu adhēzijas molekulas (<i>NCAM1</i>) modulators.	187/32812
<i>PRR16</i>	Kodē <i>Largen</i> – zīdītāju šūnu izmēra molekulāro regulētāju. <i>Largen</i> vieno mRNA translāciju, mitohondriju funkcijas un šūnu izmēra kontroli (<i>Yamamoto et al.</i> , 2014).	163/32724
<i>FTMT</i>	Mitohondriālais ferritīns. Nav zināma saistība ar audzējiem.	240/32746
<i>KHDRBS2</i>	Ar signālu pārvadi asociētais proteīns. Nav zināma saistība ar audzējiem.	303/32878
<i>EYS</i>	Kodē proteīnu, kas ir atrodams tīklenes fotoreceptoros. Mutācija ir konstatēta autosomāli recisīvas <i>retinitis pigmentosa</i> saslimšanas gadījumā.	424/33464
<i>MANEA</i>	Gēns kodē alfa-endomannoīdāzi, Goldži kompleksa proteīnu. Nav zināma saistība ar audzējiem.	123/32809
<i>FUT9</i>	Glikoziltransferāžu saimes loceklis – fukoziltransferāze 9. <i>FUT9</i> inaktivācija ir aprakstīta resnās zarnas vēža onkoģenēzē (<i>Auslander et al.</i> , 2017)	218/32746
<i>GRIK2</i>	Neirotransmiteru receptors smadzeņu šūnās. Mutācija gēnā ir saistīta ar pārmantotu garīgu atpalicību. Nav zināma saistība ar audzējiem.	518/33002
<i>SSPO</i>	SCO-spondīns, nozīmīgs trofoblāsta un placentas fizioloģiskajos procesos. Nav zināma saistība ar audzējiem.	
<i>SGCZ</i>	<i>SGCZ</i> kodē vienu no sarkoglikānu kompleksa proteīniem, kas ir daļa no distrofīna-asociētā glikoproteīna kompleksa (DGC), kas, savukārt, ir iekšējā citoskeleta un ekstracelulārās matricē sastāvdaļa.	258/32747
<i>CNTN5</i>	Neironālās membrānas proteīns, kuram piemīt šūnu adhēzijas molekulas funkcijas. Nav zināma saistība ar audzējiem.	602/33002

5.Prokadherīnu/kadherīnu saime		
Gēns	Apraksts	COSMIC
<i>PCDH10</i>	<i>PCDH10</i> inhibē aizkuņģa dziedzera vēža šūnu proliferāciju, invāziju un migrāciju (<i>Qiu et al.</i> , 2016). <i>PCDH10</i> epiģenētiska inaktivācija ir nozīmīga kolorektālā vēža onkoģenēzē, vēža invāzijā un metastazēšanās procesā. Tas tiek uzskatīts par nozīmīgu audzēja nomācējgēnu (<i>Zhong et al.</i> , 2017). <i>PCDH10</i> funkcijas zudums veicina aknu metastāžu veidošanos. <i>PCDH10</i> delēcija ir nelabvēlīgs KRV prognostisks marķieris (<i>Jao et al.</i> , 2014).	763/32849
<i>PCDH18</i>	<i>PCDH18</i> ir bieži inaktivēts KRV šūnās promotera metilācijas rezultātā (<i>Zhou et al.</i> , 2017).	563/32837
<i>CDH18</i>	<i>CDH18</i> ir saistīts ar KRV attīstību (<i>Venkatachalam et al.</i> , 2011; <i>Chalmers et al.</i> , 1999). Gēna mutācija vai inaktivācija var veicināt audzēja proliferāciju.	670/33085
<i>CDH12</i>	Kadherīns-12 veicina kolorektālā vēža šūnu proliferāciju un veicina progresiju. Augsta <i>CDH12</i> ekspresija asociēta ar audzēja invāzijas dziļumu un sliktāku prognozi. <i>CDH12</i> ir jauns kolorektālā vēža diagnostisks un prognostisks marķieris (<i>Ma et al.</i> , 2016).	560/32970
<i>CDH10</i>	<i>CDH10</i> mutācija var inaktivēt šūnu adhēziju. Mutācija aprakstīta MSI-H kolorektālā vēža un kuņģa vēža gadījumos (<i>An et al.</i> , 2015).	799/33400
<i>PCDH15</i>	<i>PCDH15</i> ir kadherīnu saimes loceklis, kas kodē membrānas proteīnus, kas, savukārt, ir iesaistīti kalcijatkarīgajā starpšūnu adhēzijā.	1187/33222

COSMIC – *Catalogue of Somatic mutations in Cancer* (Vēža somatisko mutāciju katalogs)

Vairāk nekā pusei pētāmo pacientu tika konstatētas 8 vēža nomācējgēnu (*ROBO2*, *CADM2*, *FAT4*, *PCDH10*, *PCDH18*, *CDH18*, *TSG1*, *CTNNA3*) un 4 onkogēnu (*CDH12*, *GPM6A*, *ADAM29*, *COL11A1*) delēcijas. 60 % pacientu konstatēta *COL11A1* delēcija. Pacientiem ar salīdzinoši garāku PFS tika konstatētas delēcijas miRNS kodējošajos gēnos (*MIR1269*, *MIR4465*, *MIR1261*, *MIR4490*). Četriem pacientiem ar PFS virs 14 mēnešiem atrasta onkogēna *NRG3* delēcija.

3.14. tabulā ir atspoguļotas biežākās delēcijas, kas pārklājās vismaz 5 pacientiem, un to saistība ar bezprogresijas izdzīvotību.

Deletētie gēni, kas pārklājās vismaz 5 pacientiem

Pacienta kārtas numurs	21	14	6	3	9	18	19	20	24	8
Bez-progresijas izdzīvotība (PFS)	4	6	8	8	11	14	14	21	24	26
ROBO2										
ROBO1										
CADM2 GBE1										
PROS1 NSUN3 DHFRL1 EPHA6										
PRKAA2 C1orf168										
NEGR1										
LRRIQ3 TNNI3K FPGT-TNNI3K										
ELTD1										
COL11A1										
MIR4275										
GABRG1 GABRA2 GABRA4 COX7B2										
ADGRL3										
TECRL										
miR-1269										
UGT2B4										
MAD2										
FAT4										
PCDH10										
PCDH18										
DCLK2 LRBA										
FSTL5										
GALNTL6										
ADAM29										
GPM6A										
CDH18										
CDH12 PRDM9 CDH10										
FAM174A ST8SIA4 SLCO4C1										
PRR16 FTMT										
KHDRBS2										
EYS										
LINC02549										
BAI3										
MIR-4643 LOC101929083										
EPHA7 TSG1 MANEA FUT9										
GRIK2										
mir-4465										
SSPO										
SGCZ										
PCDH15 MTRNR2L5										
CTNNA3										
ADK										
NRG3										
MIR-4490 miR-1261										
CNTN5										

Dzeltenā krāsā - delēcija

4. Diskusija

Promocijas darbs sastāv no trim atsevišķām pētījuma daļām, kuras vieno metastātiska kolorektālā vēža prognostisko un prediktīvo faktoru izpēte. Tika pētīti gan klīniskie parametri (pacientu vecums, ārstēšanas veids, neitrofīlo leikocītu skaita izmaiņas, u.c.), gan molekulāri ģenētiskie faktori (LPI, *chromothripsis*) un to ietekme uz bezprogresijas un kopējo izdzīvotību. Pirmā un otrā darba sadaļa tika veltīta klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru izpētei. mKRV aizvien vēl ir fatāla saslimšana, kuras labākā ārstēšanas stratēģija vēl tiek meklēta, lai pēc iespējas pagarinātu izdzīvotību. Saslimšana ir heterogēna, tās iznākumu un prognozi ietekmē multipli faktori. Attīstoties molekulārajai ģenētikai un jauniem medikamentiem, aizvien vairāk tiek atklāti jauni prediktīvi un prognostiski marķieri.

4.1. Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā

Nerezecējama metastātiska kolorektālā vēža pacienta pamatārstēšana ir ilgstoša medikamentoza terapija ar mērķi pagarināt bezprogresijas un kopējo izdzīvotību, kontrolēt slimības simptomus, būtiski nepasliktinot dzīves kvalitāti. P.Stradiņa KUS pacientu analīze tika veikta, lai salīdzinātu izdzīvotības datus ar kopējiem Latvijas datiem par kolorektālo vēzi, kā arī ar pētījumu rezultātiem. Tika apkopoti 220 mKRV pacientu dati. Atlases procesā tika atsijāti pacienti, kuri ķīmijterapiju nesaņēma vēža izplatības un smaga vispārējā stāvokļa dēļ, un pacienti ar rezecējamu mKRV, jo šo pacientu prognoze ir krasi atšķirīga. Tika izslēgti arī tie pacienti, kuru medicīniskajā dokumentācijā nebija informācijas par diagnosticēšanas datumu, objektīvi apstiprinātu progresijas datumu, ārstēšanas veidu.

Ķirurģiska ārstēšana ir agrīna un lokāli izplatīta kolorektālā vēža ārstēšanas stūrakmens, bet metastātiska audzēja ārstēšanas pamatmetode ir kombinēta medikamentoza terapija. Vidējā bezprogresijas izdzīvotība (mPFS) pacientiem, kas klīnisko pētījumu ietvaros saņem pirmās līnijas FOLFOX vai FOLFIRI terapiju, ir 8 mēneši, bet vidējā kopējā izdzīvotība (mOS) – 18 mēneši (*Colucci et al.*, 2005; *Tournigand et al.*, 2004). Bevacizumaba vai anti-EGFR antivielu pievienošana oksaliplatīnu saturošai ķīmijterapijai pagarina mPFS līdz 10 mēnešiem, bet mOS līdz 24 mēnešiem (*Bokemeyer et al.*, 2009; *Douillard et al.*, 2010; *Tol et al.*, 2009). Mūsu pētījumā iekļauto pacientu mPFS bija 8 mēneši, bet mOS 17 – mēneši, kas ir līdzīga klīnisko pētījumu datiem. Mērķterapijas pievienošana būtiski neuzlaboja ne bezprogresijas, ne kopējo izdzīvotību, ko varētu izskaidrot ar mazo apakšgrupas pacientu skaitu.

Biežākais pirmās līnijas ķīmijterapijas veids pētījuma pacientiem bija oksaliplatīnu saturoša terapija, kā tiek rekomendēts ESMO vadlīnijās, to saņēma 82 % pacientu. Ņemot vērā,

ka bevacizumabs, cetuksimabs un panitumumabs tika iekļauts Kompensējamo zāļu sarakstā tikai 2018. gadā, tikai 11 % mūsu pētījuma pacientu saņēma mērķa terapiju, paši sedzot terapijas izmaksas. Irinotekānu saturošu ķīmijterapiju pirmajā līnijā nedaudz biežāk (11,7 % vs 4 %) saņēma pacienti metahrona mKRV apakšgrupā, ko var izskaidrot ar to, ka oksaliplatīnu saturošu terapiju šie pacienti bija saņēmuši jau iepriekš kā adjuvantu ķīmijterapiju pēc radikālas primārā audzēja (II–III stadijas) ārstēšanas.

Ir publicēti dati par sinhronu vai metahronu metastāžu prognostisko nozīmi. Dažādu pētījumu dati parāda pretrunīgus rezultātus (*Tournigand et al.*, 2004; *Colluci et al.*, 2005). *Mekenkamp et al.* 2010. gadā publicēja CAIRO pētījuma papildanalīzes datus – tika analizēta 550 pacientu klīnisko parametru ietekme uz izdzīvotību. Netika konstatēta kopējās izdzīvotības atšķirība pacientiem ar sinhronām vai metahronām metastāzēm (HR 1,05, $p = 0,74$). Mūsu analīzē arī netika konstatēta statistiski nozīmīgas bezprogresijas un kopējās izdzīvotības atšķirības starp abām apakšgrupām: mOS 17 mēn. vs 17 mēn. (HR 1,02, $p = 0,9$), bet mPFS – 8 mēn. vs 8 mēn. (HR 0,9, $p = 0,56$). Lai arī *Mekenkamp* pētījumā pierādīja, ka sinhrona mKRV gadījumā ir tādi nelabvēlīgi prognostiskie faktori kā zema diferenciācijas pakāpe, labās puses audzējs, sliktāks pacienta vispārējais stāvoklis un paaugstināts LDH rādītājs, izdzīvotības rādītāji apakšgrupā nebija sliktāki. Autori to saista ar to, ka metahrona mKRV pacientiem varētu būt raksturīga rezistence pret ķīmijterapiju, jo ir iepriekš saņēmuši adjuvantu terapiju, rezultātā izlīdzinot rādītājus abās apakšgrupās.

Vairāk par 80 % pacientu, kas ir saņēmuši mKRV pirmās līnijas ķīmijterapiju, ir piemēroti otrās līnijas ķīmijterapijai, kas būtiski pagarina pacienta dzīvildzi. Mūsu retrospektīvajā analīzē 57 % pacientu saņēma otrās līnijas ķīmijterapiju. Biežākā terapijas izvēle bija irinotekānu saturoša ķīmijterapija – 85 % pacientu. Pacientiem, kas saņēma otrās līnijas ķīmijterapiju, mūsu pētījumā tika konstatēts ievērojams statistiski nozīmīgs izdzīvotības ieguvums – mOS 20 mēn. vs 11 mēn. (HR 0,36, $p < 0,0001$), turklāt pacientiem ar metahronu mKRV, kas saņēma FOLFIRI ar bioloģisko medikamentu, mOS bija 38 mēn. ($p < 0,0001$). mPFS pacientiem, kas saņēma FOLFIRI otrās līnijas terapijā, bija 5 mēneši; šie dati ir salīdzināmi ar klīnisko pētījumu rezultātiem (4–6 mēn.).

Latvijā 2017. gadā pēc SKPC datiem 5 % diagnosticēto kolorektālo pacientu vecums bija < 50 gadiem. Mūsu analīzē 12,7 % mKRV pacientu bija vecumā līdz 50 gadiem. *Lieu et al.* 2014. gadā publicēja līdzīgas analīzes datus, kurā iekļauti 20 000 pacienti no 24 pirmās līnijas ķīmijterapijas pētījumiem – 15 % pacientu bija jaunāki par 50 gadiem. Tika konstatēta pacienta vecuma saistība ar bezprogresijas un kopējo izdzīvotību: jauniem pacientiem bija par 19 % paaugstināts letāla iznākuma risks un par 22 % – progresijas risks, salīdzinot ar vidēja vecuma grupu. Mūsu pētījuma dati parāda pretējo – gan mPFS (9 mēn. vs 8 mēn., $p = 0,045$),

gan mOS (30 mēn. vs 16 mēn., $p = 0,0002$) ir labāki pacientiem, kas jaunāki par 50 gadiem. Turklāt 5 gadu kopējā izdzīvotība jauno pacientu grupā sasniedz 18,8 %. Šos rezultātus var izskaidrot ar faktu, ka pacientu vispārējais stāvoklis šajā vecumā ir labs, ir retākas blakussaslimšanas, kā arī ir labāka ķīmijterapijas panesamība. Kā arī var pieņemt, ka jauniem pacientiem audzēja bioloģija un ģenētika atšķiras: šajā grupā biežāk sastopami pārmantotā vēža sindromi, bet retāk – “adenoma-karcinoma” onkoģenēzes procesā veidojušies sporādiski zarnas audzēji.

Biežākā mKRV metastāžu lokalizācija ir aknas. Mūsu pētījumā aknu metastāzes (bez citu orgānu distālām metastāzēm) konstatētas 42 % pacientu, šiem pacientiem mPFS bija 8 mēneši un mOS – 17 mēneši. Tikai šīs apakšgrupas 3,4 % pacientu bija dzīvi pēc 5 gadiem. Vissliktākie izdzīvotības dati bija pacientiem ar multiorgānu metastāzēm – mOS 14,5 mēneši, un tikai 56 % pacientu bija dzīvi 1 gadu pēc diagnozes.

Tika salīdzināti pacienti, kas saņēma ārstēšanu 2004.– 2011. gadā un 2012.– 2016. gadā, un rezultātā netika atklāta statistiski ticama izdzīvotības atšķirība. 2012. gadā *Acta Chirurgica Latviensis* tika publicēts mūsu pētījums par nerezecējama mKRV ārstēšanas rezultātiem laika posmā no 2004. gada līdz 2011. gadam (*Skuja et al.*, 2012). Interesanti, ka metahrona mKRV pacientiem bija labāka mPFS un mOS, bet mūsu kopējā pacientu analīzē, kurā iekļauti visi pacienti, šī atšķirība vairs netika konstatēta. To var izskaidrot tā, ka pieaugot pētāmo pacientu skaitam, rezultāti kļūst objektīvāki. Salīdzinot abus laika intervālus, mēs nekonstatējām būtiskas izdzīvotības atšķirības. Kopējā izdzīvotība bija labāka pacientiem, kas saņēma terapiju pēc 2012. gada, bet atšķirība nebija statistiski ticama. Šo tendenci mēs saistām ar to, ka pieaug ārstu pieredze mKRV ārstēšanā, daudz biežāk tiek izmantota mFOLFOX6 shēma iepriekšējās FOLFOX4 vietā, tiek pielietotas vairāku līniju terapijas, kā arī notiek rūpīgāka pacientu atlase pirms medikamentozās terapijas uzsākšanas.

Veicot daudzfaktoru analīzi, mēs atklājām, ka šī pētījuma populācijā nozīmīgākie prognostiskie faktori ir ķīmijterapijas līniju skaits (> 1) un vecums (< 50 gadiem). Ir svarīgi turpināt mKRV pacientu analīzi, jo, palielinot pētāmo pacientu skaitu un iekļaujot analīzē pacientus, kas saņem mērķterapiju, mēs varam veikt sava ikdienas darba analīzi, izdarīt secinājumus un uzlabot pacientu ārstēšanas rezultātus.

4.2. Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze refraktāra mKRV pacientiem, kas saņem FTD/TPI

FTD/TPI (trifluridīna/tipiracila) terapeitiskā efektivitāte sākotnēji tika pierādīta II fāzes pētījumā ar 169 pacientiem (*Yoshino et al.*, 2012) un apstiprināta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā RECURSE (*Mayer et al.*, 2015). Šajā pētījumā piedalījās 800

pacienti ar metastātisku kolorektālo vēzi, kuri iepriekš ārstēti ar vismaz divām ķīmijterapijas shēmām. Pacienti saņēma trifluridīnu/tipiracilu 35 mg/m² divas reizes dienā saskaņā ar shēmu kopā ar labāko atbalstošo aprūpi vai placebo kopā ar atbilstošu aprūpi. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi: visiem pacientiem funkcionālais stāvoklis pēc ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skalas bija 0 vai 1. *KRAS* statuss, iestājoties pētījumā, bija vai nu pirmatnējā tipa (49 %), vai ar *KRAS* mutāciju (51 %). Pacienti turpināja terapiju līdz slimības progresijai vai līdz nepieņemamai toksicitātei. Šajā pētījumā ar trifluridīnu/tipiracilu ārstētiem pacientiem kopējā izdzīvotība (mOS) bija statistiski un klīniski nozīmīgi garāka: 7,2 mēneši salīdzinājumā ar 5,2 mēnešiem; riska attiecība (HR) 0,69; $p < 0,0001$. 1 gada izdzīvotības dati – gandrīz divas reizes labāki: 27,1 % salīdzinājumā ar 16,6 %. Bezprogresijas izdzīvotība (mPFS) – nozīmīgi garāka: HR 0,48; $p < 0,001$.

Ar trifluridīnu/tipiracilu ārstētie pacienti sasniedza ilgstošāku slimības kontroli un stabilizāciju: (44 % salīdzinājumā ar 16 %, $p < 0,01$), un šie pacienti ilgāk bija apmierinošā vispārējā stāvoklī, kas liecina par labākas dzīves kvalitātes saglabāšanu. Biežākās medikamenta blaknes bija leukopēnija, neitropēnija, anēmija un trombocitopēnija, pārsvarā asimptomātiskas un koriģējamas ar standartterapiju. Terapijas pārtraukšanas rādītājs bija zems: 3,6 % salīdzinājumā ar 1,5 % placebo grupā (Mayer *et al.*, 2015; Yoshino *et al.*, 2012).

Pirmsreģistrācijas Lonsurf pacientu atbalsta programma norisinājās vienlaicīgi 20 valstīs, kopā iesaistot 2093 pacientus (Salvatore *et al.*, 2016), t.sk. arī Latvijā, iesaistot 14 pacientus ar refraktāru mKRV.

Mūsu novērojuma grupā bija līdzīgi rezultāti kā minētajos klīniskajos pētījumos – mPFS 5 mēneši un mOS 7 mēneši. Turklāt, 3. un 4. pakāpes neitropēnija, kas bija visbiežāk reģistrētā blakusparādība (28,5 % pacientu), bija saistīta ar labāku ārstēšanas iznākumu (mPFS 7 mēn, HR 0,24, un pagarināta OS, HR 0,25). Šādi rezultāti tika ziņoti arī iepriekšējos pētījumos pacientiem ar refraktāru mKRV. Hamauchi *et al.* 2017. gadā publicēja retrospektīva pētījuma rezultātus, kas pierādīja neitropēnijas saistību ar ārstēšanas iznākumu. 21 % pacientu konstatēta 3. un 4. pakāpes neitropēnija pirmajā ķīmijterapijas kursā. Šajā pacientu apakšgrupā bija labāka gan bezprogresijas izdzīvotība (2 mēn. vs 4,3 mēn, HR 0,41, $p = 0,002$), gan kopējā izdzīvotība (5,7 mēn. vs 8,0 mēn., HR 0,59, $p = 0,084$).

Neraugoties uz iekļauto pacientu mazo skaitu, tika novērots, ka laiks no pirmās ķīmijterapijas līnijas uzsākšanas līdz FTD/TPI uzsākšanai var tikt izmantots kā prognostisks faktors: mPFS pacientiem ar laika intervālu > 18 mēnešiem bija 7 mēn. (HR 0,15), bet vēža specifiskās mirstības riska attiecība bija 0,23. Līdzīgi rezultāti tika ziņoti arī Hamauchi 2017. gada publikācijā – pacientiem ar iepriekš saņemtās terapijas intervālu > 18 mēnešiem

novērota labāka mPFS (HR 0,47, $p = 0,01$) un mOS (HR 0,44, $p = 0,01$). Bet *Moriwaki* 2019. gada publikācijā pacientiem ar laika intervālu > 18 mēnešiem no pirmās līnijas terapijas uzsākšanas bija labāka kopējā izdzīvotība (HR 1,42, $p = 0,043$). Analizējot šos rezultātus, var pieņemt, ka pacientiem ar īsāku iepriekšējās ārstēšanas ilgumu un ātrāku progresiju pēc saņemtās ķīmijterapijas ir mazāks ieguvums no FTD/TPI terapijas. Šis pieņēmums rada hipotēzi, ka agresīvu un ķīmijterapijas rezistentu audzēju šūnās, iespējams, ir mutācijas vai genoma izmaiņas, kas izraisa rezistenci pret FTD/TPI.

Šajā pētījuma sadaļā arī tika konstatēti trūkumi – pētāmā grupa bija maza, tādēļ, lai šos rezultātus apstiprinātu un lietotu ikdienas praksē klīnikā, būtu nepieciešams lielāks pacientu skaits. No 2019. gada sākuma medikaments ir iekļauts Kompensējamo zāļu sarakstā refraktāra mKRV ārstēšanai. Pacientus varam turpināt uzskaitīt un analizēt, lai nākotnē mēs varētu precīzāk atlasīt daudzārstētos pacientus ar refraktāru mKRV turpmākai ķīmijterapijai, nepārārstējot tos, kuriem šī ārstēšana varētu būt mazefektīva.

4.3. *Chromothripsis* kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors

Uzsākot šo pētījumu, tika apkopoti klīniskie dati un savākts materiāls (audu bloki, asins paraugi KEA analīzei) no 45 mKRV pacientiem, kas bija piekrituši dalībai pētījumā. Turpmākajā vēža audu analīzē tika izmantoti tikai 19 pacientu dati, jo pārējiem pacientiem nebija analizējams materiāls – audzēja šūnu saturs paraugā bija $< 80 \%$ vai arī nebija iespējams izdalīt kvalitatīvu materiālu no audu bloka tālākai analīzei. Audu paraugos, kuros vēža saturs ir mazāks par 80% , rezultāts var būt mazinformatīvs, jo to ietekmē audzēja stromas un pacienta neizmainītās šūnas.

Hromosomālo izmaiņu un gēnu mutāciju ietekme uz patoģenēzi, prognozi un rezistenci pret medikamentozu terapiju ir plaši aprakstīta mKRV pētījumos, tomēr joprojām nav definēta *chromothripsis* un lūzumpunktu nestabilitātes indeksa (LNI) prognostiskā un prediktīvā vērtība.

Šajā pētījumā tika novērota pozitīva korelācija starp masīvu DNS fragmentāciju un PFS. Pretēji publicētajiem pētījumu datiem, kas liecina par *chromothripsis* saistību ar sliktu prognozi dažādu ļaundabīgu audzēju pacientiem, mēs konstatējām, ka *chromothripsis* ir pozitīvs prediktīvs faktors mKRV pacientiem, kas saņem FOLFOX tipa pirmās līnijas ķīmijterapiju. Šo atradi varētu pamatot ar faktu, ka vēža šūnas, kuras ir tikušas pakļautas tik radikālām DNS izmaiņām kā *chromothripsis*, ir jūtīgākas uz citotoksisko terapiju ar oksaliplatīnu un 5-FU. Otrs hipotētiskais pieņēmums – audzējam ar augstu lūzumpunktu nestabilitātes indeksu varētu būt raksturīga genomiska nestabilitāte, kurai, savukārt, ir raksturīga labvēlīga prognoze. Šo pieņēmumu min arī *Luijten et al.* (2018), atsaucoties uz mūsu publikāciju savā apkopojošajā

Przybytkowski et al. (2014) savā pētījumā aprakstīja krūts vēža LPI: krūts vēža audos tika konstatēts LPI 25-300, vislielākais DNS pārrāvumu skaits konstatēts 17. hromosomā, bet vismazākais – 4. hromosomā. LPI atšķīrās dažādos krūts vēža molekulārajos tipos: visaugstākais LPI un visbiežāk *chromothripsis* fenomens tika konstatēts trīskārši negatīvā vēža audos. Šajā pētījumā ar mKRV audiem, augstākais LPI konstatēts 1. un 2. hromosomā, bet zemākais – 21. hromosomā, kā arī lūzumpunktu skaits bija ievērojami lielāks (368 – 4009). Turklāt 10 paraugos (52,6 %) konstatēts *chromothripsis* fenomens ≥ 3 hromosomās, kas ir biežāk, nekā publicēts iepriekš. Augsto LPI un *chromothripsis* izplatību mūsu pētījuma grupā var izskaidrot ar faktu, ka visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem bija metastātiska saslimšana, kas ir visagresīvākā vēža forma, turpretī *Przybytkowski* pētījumā tika iekļautas visu krūts vēža stadiju un molekulāro apakštipu pacientes. Šogad *Nature Genetics* tika publicēti plašas analīzes rezultāti, kas aptvēra 2658 pacientu vēža paraugus, analizēti 38 dažādu audzēju veidi (*Cortés-Ciriano et al.*, 2020). Tika konstatēts, ka kopējais *chromothripsis* biežums visos paraugos ir ap 40 %, kas ir augstāks rādītājs nekā aprakstīts līdz šim. 32,7 % kolorektālā vēža paraugu tika konstatēts *chromothripsis* (17 no 52 paraugiem), kas, savukārt, ir mazāk nekā mūsu pētījumā.

Vairāk nekā pusei *chromothripsis* audu paraugu konstatētas astoņu audzēja nomācējģēnu (*ROBO2*, *CADM2*, *FAT4*, *PCDH10*, *PCDH18*, *CDH18*, *TSG1*, *CTNNA3*) un četru onkogēnu (*CDH12*, *GPM6A*, *ADAM29*, *COL11A1*) delēcijas. Onkogēna *COL11A1* delēcija bija sastopama 60 % vēža paraugu. Literatūrā ir aprakstīts, ka šī gēna pārekspresija ir saistīta ar šūnu proliferāciju, migrāciju un platīna rezistenci plaušu vēža pacientiem (*Shen et al.*, 2016). Var izteikt pieņēmumu, ka *COL11A1* delēcija pacientiem ar labākiem bezprogresijas izdzīvotības rādītājiem varētu būt saistīta ar lēnāku šūnu migrāciju, līdz ar to – lēnāku slimības progresiju. Līdzīgs novērojums publicēts par onkogēna *MAD2L1* pārekspresiju sēklinieku

germinālo šūnu vēža pacientiem ar platīna rezistenci (*Lopez-Saavedra et al.*, 2016). Mūsu analīzē pusei audu paraugu konstatēta *MAD2L1* delēcija, kas savukārt varētu mazināt šūnu proliferāciju un palēnināt slimības progresiju.

50 % audu paraugu konstatētas *MIR1269A* un citu mRNS kodējošo gēnu delēcija. Pētījums parāda, ka *MIR1269A* pārekspressija veicina hepatocelulārās karcinomas proliferāciju un metastāžu formēšanos (*Yang et al.*, 2014). Mūsu pētījumā konstatētās *MIR* delēcijas pacientiem ar pagarinātu PFS. Samazinātā signālmolekulu ekspresija var būt saistīta ar samazinātu proliferāciju un metastāžu formēšanās potenciālu pacientiem ar mKRV, tādējādi palēninot slimības progresijas ātrumu.

Četriem pacientiem konstatēta *NRG3* delēcija, kas, iespējams, samazina vēža šūnu proliferāciju, samazinot EGFR aktivāciju. Gēns kodē EGFR ligandu, kas piesaistoties receptoram, aktivizē intracelulārās signālu pārvades kaskādi un veicina šūnas proliferāciju, migrāciju un diferenciāciju. Delēcijas rezultātā liganda darbība tiek apturēta. Lai arī visbiežāk publikācijās šī gēna alterācijas ir pieminētas saistībā ar psihoneiroloģiskām saslimšanām (*Kao et al.*, 2010; *Sonuga-Barke et al.*, 2000), tikai viena bāzu pāra izmaiņas šī gēna robežās spēj ietekmēt bezprogresijas izdzīvotību olnīcu vēža pacientēm, kas saņem karboplatīnu (*Huang et al.*, 2011).

Promocijas darbā pacientiem ar *chromothripsis* fenomenu tika apstiprināta garāka bezprogresijas izdzīvotība (14 vs 8 mēneši, $p = 0,03$), līdz ar to šo genomisko alterāciju var izmantot kā prediktīvo marķieri oksaliplatīna terapijas efektivitātes prognozēšanā.

Divi pacienti šajā pētījuma grupā bija atšķirīgi. Pacientam #21 konstatētas multiplas delēcijas, bet bija visīsākais laiks līdz progresijai. Minētajam pacientam vēža diagnosticēšanas brīdī bija masīvas plaušu un aknu metastāzes, FOLFOX tipa terapija tika agrīni pārtraukta toksicitātes un straujas vispārējā stāvokļa pasliktināšanās dēļ, sekojoši pēc 4 mēnešiem radioloģiski tika apstiprināta slimības progresija. Otram pacientam #8 bija visgarākais laiks līdz slimības progresijai (26 mēneši), bet tikai viena delēcija, kas pārklājās ar pārējiem pacientiem – *SSPO*, gēns ar nezināmu funkciju. Tik garu periodu līdz progresijai varētu izskaidrot ar to, ka pacientam sākotnēji veikta radikāla primārā audzēja un aknu un vēderplēves metastāžu rezekcija. Ir zināms, ka ārstēšanas stratēģija – ķirurģiskās operācijas apjoms, medikamentozās terapijas intensitāte un veids, kā arī pacienta vispārējais stāvoklis, blakus slimības, metastāžu plašums, būtiski ietekmē gan laiku līdz progresijai, gan kopējo dzīves ilgumu. Zinot to, jaunie molekulārie prognostiskie un prediktīvie faktori ir jāanalizē, ņemot vērā klīnisko ainu.

Secinājumi

1. Būtiskākie faktori, kas statistiski ticami uzlabo izdzīvotību, ir pacienta vecums < 50 gadi, ķīmijterapijas līniju skaits (vairāk par vienu terapijas līniju) un otrās līnijas terapijas veids, bet izdzīvotību pasliktina multiplas metastāzes.
2. Klīniskie rādītāji – 3. un 4. pakāpes neutropēnija un laiks līdz terapijas uzsākšanai (vairāk par 18 mēnešiem) – uzlabo izdzīvotību (PFS un OS) refraktāra metastātiska kolorektālā vēža pacientiem, kuri saņem trešās līnijas terapiju ar FTD/TPI.
3. *Chromothripsis* un augsts lūzumpunktu indekss uzlabo PFS pacientiem ar mKRV, kas saņem pirmās līnijas ķīmijterapiju ar FOLFOX, bet neietekmē OS.
4. Biežākās delēcijas pacientiem ar *chromothripsis* ir – audzēja nomācējgēnu *ROBO2*, *CADM2*, *FAT4*, *PCDH10*, *PCDH18*, *CDH18*, *TSG1*, *CTNNA3* delēcijas un onkogēnu *CDH12*, *GPM6A*, *ADAM29*, *COL11A1*, *NRG* delēcijas.

Praktiskās rekomendācijas

1. Pacientiem ar nerezecējamu metastātisku kolorektālo vēzi vairāku līniju paliatīvā ķīmijterapija ir standarta ārstēšanas veids, kas uzlabo bezprogresijas un kopējo izdzīvotību.
2. Refraktāra mKRV pacientiem, kuriem tiek plānota 3. līnijas ārstēšana ar FTD/TPI, ir jāņem vērā iepriekšējās terapijas ilgums, lai prognozētu terapijas efektivitāti. 3.–4. pakāpes neitropēnijas attīstīšanās ir pozitīvs prognostisks un prediktīvs marķieris pacientiem, kas saņem šo terapiju.
3. *Chromothripsis* un augsts lūzumpunktu skaits ir potenciāli prediktīvi marķieri mKRV pacientiem, kas saņem pirmās līnijas ķīmijterapiju ar FOLFOX. Ir jāturpina pētījumi ar lielāku pacientu grupu, lai apstiprinātu ģenētisko marķieru klīnisko nozīmi.

Izmantotā literatūra

1. Adam, R., Avisar, E., Ariche, A., Giachetti, S., Azoulay, D., Castaing, D., Kunstlinger, F., Levi, F., Bismuth, F. 2001. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for unresectable colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 8(4):347–353.
2. Adam, R., Wicherts, D.A., de Haas, R.J., Aloia, T., Lévi, F., Paule, B., Guettier, C., Kunstlinger, F., Delvart, V., Azoulay, D. and Castaing, D. 2008. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Myth or reality? *Journal of Clinical Oncology*, 26(10):1635–1641.
3. Ai, J., Gong, Y., Gregg, J.L., Guan, R., Qiu, W., Xin, D., Gingrich, J.R., Guo, Y., Chang, G. 2013. Aberrant methylation and loss of CADM2 tumor suppressor expression is associated with human renal cell carcinoma tumor progression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 435(4):526-532.
4. Allegra, C.J., Yothers, G., O'Connell, M.J., Sharif, S., Petrelli, N.J., Colangelo, L.H., Atkins, J.N., Seay, T.E., Fehrenbacher, L., Goldberg, R.M., O'Reilly, S., Chu, L., Azar, C.A., Lopa, S. and Wolmark, N. 2011. Phase III Trial Assessing Bevacizumab in Stages II and III Carcinoma of the Colon: Results of NSABP Protocol C-08. *Journal of Clinical Oncology*, 29(1):11-16.
5. Allegra, C.J., Jessup, J.M., Somerfield, M.R., Hamilton, S.R., Hammond, E.H., Hayes, D.F., McAllister, P.K., Morton, R.F., Schilsky, R.L. 2009. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 27: 2091–2096.
6. Altendorf-Hofmann, A., Scheele, J. 2003. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 12(1):165-192.
7. Amado, R.G., Wolf, M., Peeters, M., Van Cutsem, E., Siena, S., Freeman, D.J., Juan, T., Sikorski, R., Suggs, S., Radinsky, R., Patterson, S.D., Chang, D.D. 2008. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(10):1626-1634.
8. An, C.H., Je, E.M., Yoo, N.J., Lee, J. 2015. Frameshift mutations of cadherin genes DCHS2, CDH10 and CDH24 genes in gastric and colorectal cancers with high microsatellite instability. *Pathology Oncology Research*, 21(1):181-185.
9. Arnold, D., Lueza, B., Douillard, J.Y., Peeters, M., Lenz, H.J., Venook, A., Heinemann, V., Van Cutsem, E., Pignon, J.P., Tabernero, J., Cervantes, A., Ciardiello, F. 2017. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Annals of Oncology*, 28(8):1713-1729.
10. Ashktorab, H., Schäffer, A.A., Daremipouran, M., Smoot, D.T., Lee, E., Brim, H. 2010. Distinct genetic alterations in colorectal cancer. *PLoS One*, 5(1):e8879.
11. Assumpcao, L., Choti, M.A., Gleisner, A.L., Schulick, R.D., Swartz, M., Herman, J., Gearhart, S.L., Pawlik, T.M. 2008. Patterns of Recurrence Following Liver Resection for Colorectal Metastases Effect of Primary Rectal Tumor Site *Archives of Surgery*, 143(8):743-749.
12. Auer, R.C., White, R.R., Kemeny, N.E., Schwartz L.H., Shia, J., Blumgart, L.H., Dematteo, R.P., Fong, Y., Jarnagin, W.R. and D'Angelica, M.I. 2010. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer*, 116(6):1502-1509.

13. Auslander, N., Cunningham, C.E., Toosi, B.M., McEwen, E.J., Yizhak, K., Vizeacoumar, F.S., Parameswaran, S., Gonen, N., Freywald, T., Bhanumathy, K.K., Freywald, A., Vizeacoumar, F.J., Ruppin, E. 2017. An integrated computational and experimental study uncovers FUT9 as a metabolic driver of colorectal cancer. *Molecular Systems Biology*, 13(12):956.
14. Baker, A.M., Graham, T.A., Elia, G., Wright, N.A., Rodriguez-Justo, M. 2015. Characterization of LGR5 stem cells in colorectal adenomas and carcinomas. *Scientific Reports*, 5:8654.
15. Barault, L., Veyrie, N., Jooste, V., Lecorre, D., Chapusot, C., Ferraz, J.M., Lièvre, A., Cortet, M., Bouvier, A.M., Rat, P., Roignot, P., Faivre, J., Laurent-Puig, P., Piard, F. 2008. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signalling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *International Journal of Cancer*, 122: 2255–2259.
16. Barker, N., Ridgway, R.A., van Es, J.H., van de Wetering, M., Begthel, H., van den Born, M., Danenberg, E., Clarke, A.R., Sansom, O.J., Clevers, H. 2009. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature*, 457(7229): 608–611.
17. Bass, A.J., Lawrence, M.S., Brace, L.E., Ramos, A.H., Drier, Y., Cibulskis, K., Sougnez, C., Voet, D., Saksena, G., Sivachenko, A., Jing, R., Parkin, M., Pugh, T., Verhaak, R.G., Stransky, N., Boutin, A.T., Barretina, J., Solit, D.B., Vakiani, E., Shao, W., Mishina, Y., Warmuth, M., Jimenez, J., Chiang, D.Y., Signoretti, S., Kaelin, W.G., Spardy, N., Hahn, W.C., Hoshida, Y., Ogino, S., DePinho, R.A., Chin, L., Garraway, L.A., Fuchs, C.S., Baselga, J., Tabernero, J., Gabriel, S., Lander, E.S., Getz, G., Meyerson, M. 2011. Genomic sequencing of colorectal adenocarcinomas identifies a recurrent VTI1A-TCF7L2 fusion. *Nature Genetics*, 43(10):964–968.
18. Bennouna, J., Sastre, J., Arnold, D., Österlund, P., Greil, R., Van Cutsem, E., von Moos, R., Viéitez, J.M., Bouché, O., Borg, C., Steffens, C.C., Alonso-Orduña, V., Schlichting, C., Reyes-Rivera, I., Bendahmane, B., André, T., Kubicka, S. 2013. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 14(1):29–37.
19. Benoist, S., Pautrat, K., Mitry, E., Rougier, P., Penna, C., Nordlinger, B. 2005. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *British Journal of Surgery*, 92:1155–1160.
20. Berlin, J., Van Cutsem, E., Peeters, M., Hecht, J.R., Ruiz, R., Wolf, M., Amado, R.G. and Meropol, N.J. 2007. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 25(18): suppl 4134.
21. Bertotti, A., Papp, E., Jones, S., Adleff, V., Anagnostou, V., Lupo, B., Sausen, M., Phallen, J., Hruban, C.A., Tokheim, C., Niknafs, N., Nesselbush, M., Lytle, K., Sassi, F., Cottino, F., Migliardi, G., Zanella, E.R., Ribero, D., Russolillo, N., Mellano, A., Muratore, A., Paraluppi, G., Salizzoni, M., Marsoni, S., Kragh, M., Lantto, J., Cassingena, A., Li, Q.K., Karchin, R., Scharpf, R., Sartore-Bianchi, A., Siena, S., Diaz, L.A., Trusolino, L., Velculescu, V.E. 2015. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature*, 526(7572):263–267.
22. Bērziņa, D., Irmejs, A., Kalniete, D., Borošenko, V., Nakazawa-Miklaševiča, M., Rībenieks, K., Trofimovičs, G., Gardovskis, J., Miklaševičs, E. 2012. Novel germline MLH1 and MSH2 mutations in Latvian Lynch syndrome families. *Experimental Oncology*, 34(1):49–52.
23. Bidard, F.C., Tournigand, C., André, T., Mabro, M., Figer, A., Cervantes, A. 2009. Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. *Annals of Oncology*, 20:1042–1047.
24. Bipat, S., van Leeuwen, M.S., Comans, E.F. 2005. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—metaanalysis. *Radiology*, 237:123–131.

25. Blazer 3rd, D.G., Kishi, Y., Maru, D.M., Kopetz, S., Chun, Y.S., Overman, M.J., Fogelman, D., Eng, C., Chang, D.Z., Wang, H., Zorzi, D., Ribero, D., Ellis, L.M., Glover, K.Y., Wolff, R.A., Curley, S.A., Abdalla, E.K. and Vauthey, J.N. 2008. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 25(33):5344–5351.
26. Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Hartmann, J.T., De Braud, F.G., Schuch, G., Zubel, A., Celik, I., Koralewski, P. 2010. Biomarkers predictive for outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line FOLFOX4 plus or minus cetuximab: Updated data from the OPUS study. *2010 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract No:428*.
27. Bokemeyer, C., Bondarenko, I., Makhson, A., Hartmann, J.T., Aparicio, J., de Braud, F., Donea, S., Ludwig, H., Schuch, G., Stroh, C., Loos, A.H., Zubel, A., Koralewski, P. 2009. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(5): 663-671.
28. Bokemeyer, C., Kohne, C.H., Ciardiello, F., Lenz, H.J., Heinemann, V., Klinkhardt, U., Beier, F., Duecker, K., Tejpar, S. 2014. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*, 32 (5s):Abstract 3505.
29. Bu, P., Wang, L., Chen, K.Y., Rakhilin, N., Sun, J., Closa, A., Tung, K.L., King, S., Varanko, A., Xu, Y., Chen, J., Zessin, A.S., Shealy, J., Cummings, B., Hsu, D., Lipkin, S.M., Moreno, V., Gümüş, Z.H., Shen, X. 2015. miR-1269 promotes metastasis and forms a positive feedback loop with TGF- β . *Nature Communication*, 6:6879.
30. Cai, H. 2018. ChromothripsisDB: A Curated Database for the Documentation, Visualization, and Mining of Chromothripsis Data. In: Pellestor, F., ed. *Chromothripsis. Methods in Molecular Biology*, vol 1769, Humana Press, New York, NY: 279-289 <http://cgma.scu.edu.cn/ChromothripsisDB/>
31. Cai, J., Feng, D., Hu, L., Chen, H., Yang, G., Cai, Q., Gao, C., Wei, D. 2015. FAT4 functions as a tumour suppressor in gastric cancer by modulating Wnt/ β -catenin signalling. *British Journal of Cancer*, 113(12):1720-1729.
32. Cancer Genome Atlas Network. 2012. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, 487(7407):330–337.
33. Cancer statistics in Latvia. Globocan 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/428-latvia-fact-sheets.pdf>
34. Cannistra, S.A., Matulonis, U.A., Penson, R.T., Hambleton, J., Dupont, J., Mackey, H., Douglas, J., Burger, R.A., Armstrong, D., Wenham, R., McGuire, W. 2007. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(33):5180-5186.
35. Cappuzzo, F., Finocchiaro, G., Rossi, E., Jänne, P.A., Carnaghi, C., Calandri, C., Bencardino, K., Ligorio, C., Ciardiello, F., Pressiani, T., Destro, A., Roncalli, M., Crino, L., Franklin, W.A., Santoro, A. and Varella-Garcia, M. 2008. EGFR FISH assay predicts for response to cetuximab in chemotherapy refractory colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*, 19: 717–723.
36. Cassidy, J., Clarke, S., Díaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T.S., Rivera, F., Couture, F., Sirzén, F., Saltz, L. 2008. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12):2006-2012.
37. Chalmers, I.J., Höfler, H., Atkinson, M.J. 1999. Mapping of a cadherin gene cluster to a region of chromosome 5 subject to frequent allelic loss in carcinoma. *Genomics*, 57(1):160-163.
38. Charfi, C., Edouard, E., Rassart, E. 2014. Identification of GPM6A and GPM6B as potential new human lymphoid leukemia-associated oncogenes. *Cellular Oncology*, 37(3):179-191.

39. Charnsangavej, C., Clary, B., Fong, Y., Grothey, A., Pawlik, T.M., Choti, M.A. 2006. Selection of Patients for Resection of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Annals of Surgical Oncology*, 13(10): 1261-1268.
40. Chen, H.X., Mooney, M., Boron, M., Vena, D., Mosby, K., Grochow, L. 2006. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *Journal of Clinical Oncology*, 24: 3354–3360.
41. Chessa, A., Civitelli, S., Bernini, A., Tanzini, G., Carraro, F., Pucci, A., Vannoni, D. 2008. Adenosine kinase gene expression in human colorectal cancer. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 27(6):750-754.
42. Chibaudel, B., Maindrault-Goebel, F., Lledo, G., Mineur, L., André, T., Bennamoun, M., Mabro, M., Artru, P., Carola, E., Flesch, M., Dupuis, O., Colin, P., Larsen, A.K., Afchain, P., Tournigand, C., Louvet, C., de Gramont, A. 2009. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(34):5727-5733.
43. Chibaudel, B., Tournigand, C., André, T. and de Gramont, A. 2012. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer. *Therapy Advances in Medical Oncology*, 4(2): 75–89.
44. Choti, M.A. 2009. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Annals of Surgical Oncology*, 16(9):2391-2394.
45. Choti, M.A., Sitzmann, J.V., Tiburi, M.F., Sumetchotimetha, W., Rangsin, R., Schulick, R.D., Lillemoe, K.D., Yeo, C.J. and Cameron, J.L. 2002. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Annals of Surgery*, 235(6):759–766.
46. Chua, H.K., Sondenaa, K., Tsiotos, G.G. 2004. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Diseases of the Colon and Rectum*, 47:1310-1316.
47. Cohen, S.J., Punt, C.J.A., Iannotti, N., Saidman, B.H., Sabbath, K.D., Gabrail, N.Y., Picus, Y., Morse, M., Mitchell, E., Miller, M.C., Doyle, G.V., Tissing, H., Terstappen, W.M.M. and Meropol, N. 2008. Relationship of Circulating Tumor Cells to Tumor Response, Progression-Free Survival, and Overall Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(19):3213-3221.
48. Colorectal cancer statistics. Globocan 2018.
https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
49. Colucci, G., Gebbia, V., Paoletti, G., Giuliani, F., Caruso, M., Gebbia, N., Cartenì, G., Agostara, B., Pezzella, G., Manzione, L., Borsellino, N., Misino, A., Romito, S., Durini, E., Cordio, S., Di Seri, M., Lopez, M., Maiello, E., Montemurro, S., Cramarossa, A., Lorusso, V., Di Bisceglie, M., Chiarenza, M., Valerio, M.R., Guida, T., Leonardi, V., Pisconti, S., Rosati, G., Carrozza, F., Nettis, G., Valdesi, M., Filippelli, G., Fortunato, S., Mancarella, S., Brunetti, C. 2005. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22): 4866-4875.
50. Cortés-Ciriano, I., Lee, J.J., Xi, R., Jain, D., Jung, Y.L., Yang, L., Gordenin, D., Klimczak, L.J., Zhang, C.Z., Pellman, D.S., PCAWG Structural Variation Working Group, Park, P.J., PCAWG Consortium. 2020. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nature Genetics*, 52:331-341.
51. Cunningham, D., Humblet, Y., Siena, S., Khayat, D., Bleiberg, H., Santoro, A. 2004. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 351:337–345.
52. Daneberga, Z., Berzina, D., Borosenko, V., Krumina, Z., Kokaine-Sapovalova, L., Gardovskis, A., Berga-Svitina, E., Gardovskis, J., Miklasevics, E. 2019. Pathogenic APC Variants in Latvian Familial Adenomatous Polyposis Patients. *Medicina*, 55(10):612.

53. de Gramont, A. 2008. Oxaliplatin stop-and-go treatment regimens. United States Patent Application Publication. Pub. No. 2008/0085881 A1.
54. de Gramont, A., Figuer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., Wilson, C., Morvan, F. and Bonetti A. 2000. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18(16):2938-2947.
55. De Gramont, A., Van Cutsem, E., Tabernero, J., Moore, M.J., Cunningham, D., Rivera, F., Im, S., Makrutzki, M., Shang, A., Hoff, P.M. 2011. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(4s): abstr 362.
56. de Haas, R.J., Wicherts, D.A., Flores, E., Ducreux, M., Lévi, F., Paule, B., Azoulay, D., Castaing, D., Lemoine, A., Adam, R. 2010. Tumor marker evolution: comparison with imaging for assessment of response to chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 17(4):1010-1023.
57. De Roock, W., Claes, B., Bernasconi, D., De Schutter, J., Biesmans, B., Fountzilias, G., Kalogeras, K.T., Kotoula, V., Papamichael, D., Laurent-Puig, P., Penault-Llorca, F., Rougier, P., Vincenzi, B., Santini, D., Tonini, G., Cappuzzo, F., Frattini, M., Molinari, F., Saletti, P., De Dosso, S., Martini, M., Bardelli, A., Siena, S., Sartore-Bianchi, A., Tabernero, J., Macarulla, T., Di Fiore, F., Gangloff, A.O., Ciardiello, F., Pfeiffer, P., Qvortrup, C., Hansen, T.P., Van Cutsem, E., Piessevaux, H., Lambrechts, D., Delorenzi, M., Tejpar, S. 2010. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncology*, 11:753–762.
58. De Roock, W., De Vriendt, V., Normanno, N., Ciardiello, F., Tejpar, S. 2011. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncology*, 12:594–603.
59. Desai, D.C., Zervos, E.E., Arnold, M.W., Burak, W.E.Jr., Mantil, J., Martin, E.W.Jr. 2003. Positron emission tomography affects surgical management in recurrent colorectal cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*, 10(1):59-64.
60. Di Nicolantonio, F., Martini, M., Molinari, F., Sartore-Bianchi, A., Arena, S., Saletti, P., De Dosso, S., Mazzucchelli, L., Frattini, M., Siena, S., Bardelli, A. 2008. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26:5705-5712.
61. Diehl, F., Li, M., Dressman, D., He, Y., Shen, D., Szabo, S., Diaz, L.A., Goodman, S.N., David, K.A., Juhl, H., Kinzler, K.W., Vogelstein, B. 2005. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 8;102(45):16368-16373.
62. Diehl, F., Schmidt, K., Choti, M.A., Romans, K., Goodman, S., Li, M., Thornton, K., Agrawal, N., Sokoll, L., Szabo, S.A., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Diaz, L.A. 2008. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nature Medicine*, 14:985-990.
63. Douillard, J., Siena, S., Cassidy, J., Tabernero, J., Burkes, R.L., Barugel, M.E., Humblet, Y., Cunningham, D., Xu, F., Krishnan, K. 2011. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*, 29:abstr 3510.
64. Douillard, J.Y., Cunningham, D., Roth, A.D., Navarro, M., James, R.D., Karasek, P., Jandik, P., Iveson, T., Carmichael, J., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L., Rougier, P. 2000. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 355:1041–1047.

65. Douillard, J.Y., Oliner, K.S., Siena, S., Tabernero, J., Burkes, R., Barugel, M., Humblet, Y., Bodoky, G., Cunningham, D., Jassem, J., Rivera, F., Kocáková, I., Ruff, P., Błasińska-Morawiec, M., Šmakal, M., Canon, J.L., Rother, M., Williams, R., Rong, A., Wiezorek, J., Sidhu, R., Patterson, S.D. 2013. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 369(11):1023-1034.
66. Douillard, J.Y., Siena, S., Cassidy, J., Tabernero, J., Burkes, R., Barugel, M., Humblet, Y., Bodoky, G., Cunningham, D., Jassem, J., Rivera, F., Kocáková, I., Ruff, P., Błasińska-Morawiec, M., Šmakal, M., Canon, J.L., Rother, M., Oliner, K.S., Wolf, M., Gansert, J. 2010. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(31):4697-4705.
67. Ducreux, M., Bennouna, J., Hebbar, M., Ychou, M., Lledo, G., Conroy, T., Adenis, A., Faroux, R., Rebischung, C., Bergougnoux, L., Kockler, L., Douillard, J.Y. GI Group of the French Anti-Cancer Centers. 2011. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 128(3):682-690.
68. Duffy, M.J., van Dalen, A., Haglund, C., Hansson, L., Holinski-Feder, E., Klapdor, R., Lamerz, R., Peltomaki, P., Sturgeon, C., Topolcan, O. 2007. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *European Journal of Cancer*, 43(9):1348-1360
69. Duffy, M.J., vanDalen, A., Haglund, C., van Dalen, A., Haglund, C., Hansson, L., Klapdor, R., Lamerz, R., Nilsson, O., Sturgeon, C., Topolcan, O. 2003. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European Journal of Cancer*, 39:718-727.
70. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of cancer*, 45:228–247.
71. Elias, D., Detroz, B., Lasser, P., Plaud, B., Jerbi, G. 1995. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *American Journal of Surgery*, 169:254-260.
72. Falcone, A., Ricci, S., Brunetti, I., Pfanner, E., Allegrini, G., Barbara, C., Crinò, L., Benedetti, G., Evangelista, W., Fanchini, L., Cortesi, E., Picone, V., Vitello, S., Chiara, S., Granetto, C., Porcile, G., Fioretto, L., Orlandini, C., Andreuccetti, M., Masi, G. Gruppo Oncologico Nord Ovest. 2007. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of Clinical Oncology*, 25(13):1670-1676.
73. Fearon, E.R. and Vogelstein, B. 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5):759-767.
74. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., Bray, F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. 2018. *European Journal of Cancer*, 103:356-387.
75. Ferlay, J., Parkin, D.M., Steliarova-Foucher, E. 2010. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer*, 46(4):765-781.
76. Fessler, E., Drost, J., van Hooff, S.R., Linnekamp, J.F., Wang, X., Jansen, M., De Sousa, E., Melo, F., Prasetyanti, P.R., IJspeert, J.E., Franitza, M., Nürnberg, P., van Noesel, C.J., Dekker, E., Vermeulen, L., Clevers, H., Medema, J.P. 2016. TGFβ signaling directs serrated adenomas to the mesenchymal colorectal cancer subtype. *EMBO Molecular Medicine*, 8(7):745-760.

77. Filiz, A.I., Sucullu, I., Kurt, Y., Karakas, D.O., Gulec, B., Akin, M.L. 2009. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients- is it important? *Clinics*, 64(4):287-294.
78. Fleischhacker, M. and Schmidt, B. 2007. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer – a survey. *Biochimica and Biophysica Acta*, 1775:181-232.
79. Fleming, N.I., Jorissen, R.N., Mouradov, D., Christie, M., Sakthianandeswaren, A., Palmieri, M., Day, F., Li, S., Tsui, C., Lipton, L., Desai, J., Jones, I.T., McLaughlin, S., Ward, R.L., Hawkins, N.J., Ruskiewicz, A.R., Moore, J., Zhu, H.J., Mariadason, J.M., Burgess, A.W., Busam, D., Zhao, Q., Strausberg, R.L., Gibbs, P., Sieber, O.M. 2013. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. *Cancer Research*, 73(2):725-735.
80. Fong, Y., Cohen, A.M., Fortner, J.G. 1997. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of clinical oncology*, 15:938-946.
81. Fong, Y., Fortner, J., Sun, R.L., Brennan, M.F., Blumgart, L.H. 1999. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery*, 230(3): 309-321.
82. Fontana, M.C., Marconi, G., Feenstra, J.D.M., Fonzi, E., Papayannidis, C., Ghelli Luserna di Rorá, A., Padella, A., Solli, V., Franchini, E., Ottaviani, E., Ferrari, A., Baldazzi, C., Testoni, N., Iacobucci, I., Soverini, S., Haferlach, T., Guadagnuolo, V., Semerád, L., Doubek, M., Steurer, M., Racil, Z., Paolini, S., Manfrini, M., Cavo, M., Simonetti, G., Kralovics, R., Martinelli, G. 2018. Chromothripsis in acute myeloid leukemia: biological features and impact on survival. *Leukemia*, 10, 1038/leu.2017.351.
83. Frattini, M., Saletti, P., Romagnani, E., Martin, V., Molinari, F., Ghisletta, M., Camponovo, A., Etienne, L.L., Cavalli, F., Mazzucchelli, L. 2007. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer*, 97:1139–1145.
84. Fujita, S., Akasu, T., Moriya, Y. 2000. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 30:7-11.
85. Funke, S., Brenner, H., Chang-Claude, J. 2008. Pharmacogenetics in colorectal cancer: a systematic review. *Pharmacogenomics*, 9:1079–1099.
86. Gazzaniga, P., Raimondi, C., Gradilone, A., Di Seri, M., Longo, F., Cortesi, E., Frati, L. 2011. Circulating tumor cells, colon cancer and bevacizumab: the meaning of zero. *Annals of Oncology*, 22(8):1929-1930.
87. Geissler, M., Martens, U.M., Knorrenschild, R., Greeve, J., Florschuetz, A., Tannapfel, A., Wessendorf, S., Seufferlein, T., Kanzler, S., Heinemann, V., Held, S., Reinacher-Schick, A. 2017. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *Annals of Oncology*, 28(5):v158-v208.
88. Giacchetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., Le Bail, N., Faggiuolo, R., Focan, C., Chollet, P., Llory, J.F., Letourneau, Y., Coudert, B., Bertheaut-Cvitkovic, F., Larregain-Fournier, D., Le Rol, A., Walter, S., Adam, R., Misset, J.L., Lévi, F. 2000. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as firstline treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18:136–147.
89. Giantonio, B.J., Catalano, P.J., Meropol, N.J., O'Dwyer, P.J., Mitchell, E.P., Alberts, S.R. 2007. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology*, 25:1539–1544.
90. Giglioni, S., Leoncini, R., Aceto, E., Chessa, A., Civitelli, S., Bernini, A., Tanzini, G., Carraro, F., Pucci, A., Vannoni, D. 2008. Adenosine kinase gene expression in human colorectal cancer. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 27(6):750-754.

91. Goldberg, R.M., Sargent, D.J., Morton, R.F., Fuchs, C.S., Ramanathan, R.K., Williamson, S.K., Findlay, B.P., Pitot, H.C. and Alberts, S.R. 2004. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22:23-30.
92. Goldstein, M.J. and Mitchell, E.P. 2005. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Investigation*, 23:338–351.
93. Grothey, A., Deschler, B., Kroening, H. 2002. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*, 21(129a):3530.
94. Grothey, A., Van Cutsem, E., Sobrero, A., Siena, S., Falcone, A., Ychou, M., Humblet, Y., Bouché, O., Mineur, L., Barone, C., Adenis, A., Tabernero, J., Yoshino, T., Lenz, H.J., Goldberg, R.M., Sargent, D.J., Cihon, F., Cupit, L., Wagner, A., Laurent, D., CORRECT Study Group. 2013. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 381:303-312.
95. Gruenberger, B., Tamandl, D., Schueller, J., Scheithauer, W., Zielinski, C., Herbst, F., Gruenberger, T. 2008. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(11):1830-1835.
96. Guan, M., Xu, C., Zhang, F., Ye, C. 2009. Aberrant methylation of EphA7 in human prostate cancer and its relation to clinicopathologic features. *International Journal of Cancer*, 124(1):88-94.
97. Guinney, J., Dienstmann, R., Wang, X., de Reyniès, A., Schlicker, A., Soneson, C., Marisa, L., Roepman, P., Nyamundanda, G., Angelino, P., Bot, B.M., Morris, J.S., Simon, I.M., Gerster, S., Fessler, E., De Sousa, E., Melo, F., Missiaglia, E., Ramay, H., Barras, D., Homicsko, K., Maru, D., Manyam, G.C., Broom, B., Boige, V., Perez-Villamil, B., Laderas, T., Salazar, R., Gray, J.W., Hanahan, D., Tabernero, J., Bernards, R., Friend, S.H., Laurent-Puig, P., Medema, J.P., Sadanandam, A., Wessels, L., Delorenzi, M., Kopetz, S., Vermeulen, L., Tejpar, S. 2015. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, 21(11):1350-1356.
98. Haigis, K.M., Kendall, K.R., Wang, Y., Cheung, A., Haigis, M.C., Glickman, J.N., Niwa-Kawakita, M., Sweet-Cordero, A., Sebolt-Leopold, J., Shannon, K.M., Settlemann, J., Giovannini, M., Jacks, T. 2008. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nature Genetics*, 40: 600–608.
99. Hamauchi, S., Yamazaki, K., Masuishi, T., Kito, Y., Komori, A., Tsushima, T., Narita, Y., Todaka, A., Ishihara, M., Yokota, T., Tanaka, T., Machida, N., Kadowaki, S., Fukutomi, A., Ura, T., Onozawa, Y., Ando, M., Tajika, M., Muro, K., Yasui, H., Mori, K., Taniguchi, H. 2017. Neutropenia as a Predictive Factor in Metastatic Colorectal Cancer Treated With TAS-102. *Clinical Colorectal Cancer*, 16(1):51-57.
100. Hashimoto, K., Yamada, Y., Semi, K., Yagi, M., Tanaka, A., Itakura, F., Aoki, H., Kunisada, T., Woltjen, K., Haga, H., Sakai, Y., Yamamoto, T., Yamada, Y. 2017. Cellular context-dependent consequences of Apc mutations on gene regulation and cellular behavior. *PNAS*, 114(4):758-763.
101. Hayashi, M., Inoue, Y., Komeda, K., Shimizu, T., Asakuma, M., Hirokawa, F., Miyamoto, Y., Okuda, J., Takeshita, A., Shibayama, Y., Tanigawa, N. 2010. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surgery*, 10:27.
102. He, B., Li, T., Guan, L., Liu, F.E., Chen, X.M., Zhao, J., Lin, S., Liu, Z.Z., Zhang, H.Q. 2016. CTNNA3 is a tumor suppressor in hepatocellular carcinomas and is inhibited by miR-425. *Oncotarget*, 7(7):8078-8089.

103. He, W., Li, X., Xu, S., Ai, J., Gong, Y., Gregg, J.L., Guan, R., Qiu, W., Xin, D., Gingrich, J.R., Guo, Y., Chang, G. 2013. Aberrant methylation and loss of CADM2 tumor suppressor expression is associated with human renal cell carcinoma tumor progression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 435(4):526-532.
104. Hecht, J.R., Mitchell, E., Chidiac, T., Scroggin, C., Hagenstad, C., Spiegel, D., Marshall, J., Cohn, A., McCollum, D., Stella, P., Deeter, R., Shahin, S., Amado, R.G. 2009. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(5):672-680.
105. Hecht, J.R., Trarbach, T., Hainsworth, J.D., Major, P., Jäger, E., Wolff, R.A. 2011. Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 29:1997–2003.
106. Hochster, H.S., Hart, L.L., Ramanathan, R.K., Childs, B.H., Hainsworth, J.D., Cohn, A.L., Wong, L., Fehrenbacher, L., Abubakr, Y., Saif, M.W., Schwartzberg, L., Hedrick, E. 2008. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21):3523-3529.
107. Holland, A.J., Cleveland, D.W. 2012. Chromoanagenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nature Medicine*, 18(11):1630-1638.
108. Hou, L., Chen, M., Zhao, X., Li, J., Deng, S., Hu, J., Yang, H., Jiang, J. 2016. FAT4 functions as a tumor suppressor in triple-negative breast cancer. *Tumour Biology*, 37(12):16337-16343.
109. Houle, A.A., Gibling, H., Lamaze, F.C., Edgington, H.A., Soave, D., Fave, M.J., Agbessi, M., Bruat, V., Stein, L.D., Awadalla, P. 2018. Aberrant *PRDM9* expression impacts the pan-cancer genomic landscape. *Genome Research*, 28(11):1611-1620.
110. Huang, R.S., Johnatty, S.E., Gamazon, E.R., Im, H.K., Ziliak, D., Duan, S., Zhang, W., Kistner, E.O., Chen, P., Beesley, J., Mi, S., O'Donnell, P.H., Fraiman, Y.S., Das, S., Cox, N.J., Lu, Y., Macgregor, S., Goode, E.L., Vierkant, R.A., Fridley, B.L., Hogdall, E., Kjaer, S.K., Jensen, A., Moysich, K.B., Grasela, M., Odunsi, K., Brown, R., Paul, J., Lambrechts, D., Despiere, E., Vergote, I., Gross, J., Karlan, B.Y., Defazio, A., Chenevix-Trench, G. Australian Ovarian Cancer Study Group, Dolan, M.E. 2011. Platinum sensitivity-related germline polymorphism discovered via a cell-based approach and analysis of its association with outcome in ovarian cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 17(16):5490-5500.
111. Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., Cartwright, T., Hainsworth, J., Heim, W., Berlin, J., Baron, A., Griffing, S., Holmgren, E., Ferrara, N., Fyfe, G., Rogers, B., Ross, R., Kabbinavar, F. 2004. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 350: 2335–2342.
112. Hurwitz, H.I., Yi, J., Ince, W., Novotny, W.F., Rosen, O. 2009. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*, 14: 22–28.
113. Iacopetta, B.J., Welch, J., Soong, R., House, A.K., Zhou, X.P., Hamelin, R. 1998. Mutation of the transforming growth factor-beta type II receptor gene in right-sided colorectal cancer: relationship to clinicopathological features and genetic alterations. *Journal of Pathology*, 184(4):390-395.
114. Innocenti, F., Undevia, S.D., Iyer, L., Chen, P.X., Das, S., Kocherginsky, M., Karrison, T., Janisch, L., Ramírez, J., Rudin, C.M., Vokes, E.E., Ratain, M.J. 2004. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *Journal of Clinical Oncology*, 22(8):1382-1388.

115. Jao, T.M., Tsai, M.H., Lio, H.Y., Weng, W.T., Chen, C.C., Tzeng, S.T., Chang, C.Y., Lai, Y.C., Yen, S.J., Yu, S.L., Yang, Y.C. 2014. Protocadherin 10 suppresses tumorigenesis and metastasis in colorectal cancer and its genetic loss predicts adverse prognosis. *International Journal of Cancer*, 135(11):2593-2603.
116. Jasperson, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W., Burt, R.W. Hereditary and familial colon cancer. 2010. *Gastroenterology*, 138(6):2044-2058.
117. Jass, J.R. 2007. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*, 50(1):113-130.
118. Jenkins, L.T., Millikan, K.W., Bines, S.D. 1997. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *American Surgery*, 63:605-610.
119. Jones, S., Chen, W., Parmigiani, G., Diehl, F., Beerenwinkel, N., Antal, T., Traulsen, A., Nowak, M.A., Siegel, C., Velculescu, V.E., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Willis, J., and Markowitz, S.D. 2008. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *PNAS*, 105(11):4283-4288.
120. Jones, S., Wood, L.D., Sjöblom, T., Parsons, D.W., Lin, J., Barber, T.D., Mandelker, D., Leary, R.J., Ptak, J., Silliman, N., Szabo, S., Buckhaults, P., Farrell, C., Meeh, P., Markowitz, S.D., Willis, J., Dawson, D., Willson, J.K., Gazdar, A.F., Hartigan, J., Wu, L., Liu, C., Parmigiani, G., Park, B.H., Bachman, K.E., Papadopoulos, N., Vogelstein, B., Kinzler, K.W., Velculescu, V.E. 2006. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 314:268-74
121. Jonker, D.J., O'Callaghan, C.J., Karapetis, C.S., Zalcberg, J.R., Tu, D., Au, H.J. 2007. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 357:2040-2048.
122. Kabbinavar, F.F., Hambleton, J., Mass, R.D., Hurwitz, H.I., Bergsland, E., Sarkar, S. 2005. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(16):3706-3712.
123. Kabbinavar, F.F., Schulz, J., McCleod, M., Patel, T., Hamm, J.T., Hecht, J.R. 2005. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer. Results of a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 23:3697-3705.
124. Kang, B.W., Kim, T.W., Lee, J.L., Ryu, M.H., Chang, H.M., Yu, C.S. 2009. Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX as third-line or later treatment in patients with metastatic colorectal cancer after failure of 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin: a retrospective analysis. *Medical Oncology*, 26:32-37.
125. Kao, W.T., Wang, Y., Kleinman, J.E., Lipska, B.K., Hyde, T.M., Weinberger, D.R., Law, A.J. 2010. Common genetic variation in Neuregulin 3 (NRG3) influences risk for schizophrenia and impacts NRG3 expression in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(35):15619-15624.
126. Karapetis, C.S., Khambata-Ford, S., Jonker, D.J., O'Callaghan, C.J., Tu, D., Tebbutt, N.C., Simes, R.J., Chalchal, H., Shapiro, J.D., Robitaille, S., Price, T.J., Shepherd, L., Au, H.J., Langer, C., Moore, M.J., Zalcberg, J.R. 2008. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 359(17):1757-1765.
127. Kaufman, B., Laitman, Y., Gronwald, J., Winqvist, R., Irmejs, A., Lubinski, J., Pylkäs, K., Gardovskis, J., Miklasevics, E., Friedman, E. 2009. Haplotypes of the I157T CHEK2 germline mutation in ethnically diverse populations. *Familial Cancer*, 8(4):473-478.
128. Kim, K.P., Kim, J.E., Hong, Y.S., Ahn, S.M., Chun, S.M., Hong, S.M., Jang, S.J., Yu, C.S., Kim, J.C., Kim, T.W. 2017. Paired Primary and Metastatic Tumor Analysis of Somatic Mutations in Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer. *Cancer Research and Treatment*, 49(1):161-167.

129. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D, Motta M, Ravarino N, Risio M, Curley SA, Abdalla EK, Capussotti L, Vauthey JN. 2010. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*, 17(11):2870-2876.
130. Kloosterman, W.P., Coebergh van den Braak, R.R.J., Pieterse, M., van Roosmalen, M.J., Sieuwerts, A.M., Stangl, C., Brunekreef, R., Lalmahomed, Z.S., Ooft, S., van Galen, A., Smid, M., Lefebvre, A., Zwartkruis, F., Martens, J.W.M., Foekens, J.A., Biermann, K., Koudijs, M.J., Ijzermans, J.N.M., Voest, E.E. 2017. A Systematic Analysis of Oncogenic Gene Fusions in Primary Colon Cancer. *Cancer Research*, 77(14):3814-3822.
131. Kohne, C., Bajetta, E., Lin, E., Valle, J.W., Van Cutsem, E., Hecht, J.R. 2007. Final results of CONFIRM 2: a multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo. *Journal of Clinical Oncology*, 25(18): 4033.
132. Kohne, C., Mineur, L., Greil, R., Letocha, H., Thaler, J., Hofheinz, R., Fernebro, E., Gamelin, E., Wright, L., Karthaus, M. 20060314 Study Group. 2010. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *2010 Gastrointestinal Cancers Symposium*. Abstract No:414.
133. Kohne, C.H., Van Cutsem, E., Wils, J.A., Bokemeyer, C., El-Serefi, M., Lutz, M., Lorenz, M., Reichardt, P., Rückle-Lanz, H., Frickhofen, N., Fuchs, R., Mergenthaler, H.G., Langenbuch, T., Vanhoefer, U., Rougier, P., Voigtmann, R., Müller, L., Genicot, B., Anak, O., Nordlinger, B. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. 2003. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: results of EORTC GI Group study 40986. *Proceedings of American Society of Clinical Oncology*, 22:254.
134. Koltsova, A.S., Pendina, A.A., Efimova, O.A., Chiryaeva, O.G., Kuznetzova, T.V., Baranov, V.S. 2019. On the Complexity of Mechanisms and Consequences of Chromothripsis: An Update. *Frontline Genetics*, 10:393.
135. Kopetz, S., Grothey, A., Yaeger, R., Van Cutsem, E., Desai, J., Yoshino, T., Wasan, H., Ciardiello, F., Loupakis, F., Hong, Y.S., Steeghs, N., Guren, T.K., Arkenau, H.T., Garcia-Alfonso, P., Pfeiffer, P., Orlov, S., Lonardi, S., Elez, E., Kim, T.W., Schellens, J.H.M., Guo, C., Krishnan, A., Dekervel, J., Morris, V., Calvo Ferrandiz, A., Tarpgaard, L.S., Braun, M., Gollerkeri, A., Keir, C., Maharry, K., Pickard, M., Christy-Bittel, J., Anderson, L., Sandor, V., Tabernero, J. 2019. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(17):1632-1643.
136. Labianca, R., Sobrero, A., Isa, L., Cortesi, E., Barni, S., Nicolella, D. 2011. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Annals of Oncology*, 22:1236–1242.
137. Langer, C., Kopit, J., Awad, M., Williams, K., Teegarden, P., Xu, L.S., Khambata-Ford. 2008. Mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab in combination with irinotecan: results from the EPIC trial. ESMO 2008, Abstract 385P. *Annals of Oncology*, 19(8): viii133.
138. Laurent-Puig, P., Cayre, A., Manceau, G., Buc, E., Bachet, J.B., Lecomte, T., Rougier, P., Lievre, A., Landi, B., Boige, V., Ducreux, M., Ychou, M., Bibeau, F., Bouché, O., Reid, J., Stone, S. and Penault-Llorca, F. 2009. Analysis of *PTEN*, *BRAF*, and *EGFR* Status in Determining Benefit From Cetuximab Therapy in Wild-Type *KRAS* Metastatic Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35):5924-5930.
139. Le, D.T., Uram, J.N., Wang, H., Bartlett, B.R., Kemberling, H., Eyring, A.D., Skora, A.D., Luber, B.S., Azad, N.S., Laheru, D., Biedrzycki, B., Donehower, R.C., Zaheer, A., Fisher, G.A., Crocenzi, T.S., Lee, J.J., Duffy, S.M., Goldberg, R.M., de la Chapelle, A., Koshiji, M., Bhajee, F., Huebner, T., Hruban, R.H., Wood, L.D., Cuka, N., Pardoll,

- D.M., Papadopoulos, N., Kinzler, K.W., Zhou, S., Cornish, T.C., Taube, J.M., Anders, R.A., Eshleman, J.R., Vogelstein, B., Diaz, L.A. 2015. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*, 372:2509-2520.
140. Leary, R.J., Kinde, I., Diehl, F., Schmidt, K., Clouser, C., Duncan, C., Antipova, A., Lee, C., McKernan, K., De La Vega, F.M., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Diaz, L.A.Jr., Velculescu, V.E. 2010. Development of personalized tumor biomarkers using massively parallel sequencing. *Science Translational Medicine*, 24;2(20):20ra14.
 141. Lee, H.S., Lee, H.K., Kim, H.S., Yang, H.K., Kim, W.H. 2003. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis. *The Journal of Pathology*, 200(1):39-46.
 142. Lee, M.S., Menter, D.G., Kopetz, S. 2017. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*, 15(3):411-419.
 143. Lenz, H.J., Lonardi, S., Zagonel, V., Van Cutsem, E., Limon, M.L., Wong, K.J.M., Hendlisz, A., Aglietta, M., Garcia-Alfonso, P., Neyns, B., Cardin, D.B., Spallanzani, A., Dragovich, T., Shah, U., Atasoy, A., Ledezine, J.M., Overman, M.J. 2019. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update. *Journal of Clinical Oncology*, 37(15): 3521-3521.
 144. Li, H., Fan, X. Houghton, J. 2007. Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 101:805–815.
 145. Li, J., Qin, S., Xu, R., Yau, T.C., Ma, B., Pan, H., Xu, J., Bai, Y., Chi, Y., Wang, L., Yeh, K.H., Bi, F., Cheng, Y., Le, A.T., Lin, J.K., Liu, T., Ma, D., Kappeler, C., Kalmus, J., Kim, T.W., CONCUR Investigators. 2015. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 16:619-629.
 146. Liang, H., Chen, H., Shen, Y., Feng, Q., Jin, W., Huang, W., Zeng, Y. 2004. A rare polymorphism of the COX7B2 gene in a Cantonese family with nasopharyngeal carcinoma. *Science China Life Sciences*, 47(5):449-453.
 147. Lieu, C.H., Renfro, L.A., de Gramont, A., Meyers, J.P., Maughan, T.S., Seymour, M.T., Saltz, L., Goldberg, R.M., Sargent, D.J., Eckhardt, S.G. and Eng, C. 2014. Association of Age With Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Analysis From the ARCAD Clinical Trials Program. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27):2975-2982.
 148. Lievre, A., Bachet, J.B., Boige, V., Cayre, A., Le Corre, D., Buc, E., Ychou, M., Bouche, O., Landi, B., Louvet, C., Andre, T., Bibeau, F., Diebold, M.D., Rougier, P., Ducreux, M., Tomasic, G., Emile, J.F., Penault-Llorca, F., Laurent-Puig, P. 2008. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*, 26(3):374-379.
 149. Lievre, A., Bachet, J.B., Le Corre, D., Boige, V., Landi, B., Emile, J.F., Cote, J.F., Tomasic, G., Penna, C., Ducreux, M., Rougier, P., Penault-Llorca, F., Laurent-Puig, P. 2006. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Research*, 66: 3992–3995.
 150. Locker, G.Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J.M., Kemeny, N., Macdonald, J.S., Somerfield, M.R., Hayes, D.F., Bast, R.C. 2006. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(33):5313-5327.
 151. Lonneux, M., Reffad, A.M., Detry, R., Kartheuser, A., Gigot, J.F., Pauwels, S. 2002. FDG-PET improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29(7):915-921.
 152. López-Saavedra, A., Ramírez-Otero, M., Díaz-Chávez, J., Cáceres-Gutiérrez, R., Justo-Garrido, M., Andonegui, M.A., Mendoza, J., Downie-Ruiz, Á., Cortés-González, C., Reynoso, N., Castro-Hernández, C., Domínguez-Gómez, G., Santibáñez, M., Fabián-Morales, E., Pruefer, F.,

- Luna-Maldonado, F., González-Barrios, R., Herrera, L.A. 2016. MAD2 γ , a novel MAD2 isoform, reduces mitotic arrest and is associated with resistance in testicular germ cell tumors. *Cell Cycle*, 15(15):2066-2076.
153. Luijten, M.N.H., Lee, J.X.T., Crasta, K.C. 2018. Mutational game changer : Chromothripsis and its emerging relevance to cancer. *Mutation Research*, 777:29-51.
 154. Ly, P., Cleveland, D.W. 2017. Rebuilding Chromosomes After Catastrophe: Emerging Mechanisms of Chromothripsis. *Trends in Cell Biology*, 27(12):917-930.
 155. Lyass, S., Zamir, G., Matot, I., Goiten, D., Eid, A., Jurim, O. 2001. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology*, 78:17-21.
 156. Ma, J., Zhao, J., Lu, J., Wang, P., Feng, H., Zong, Y., Ou, B., Zheng, M., Lu, A. 2016. Cadherin-12 enhances proliferation in colorectal cancer cells and increases progression by promoting EMT. *Tumour Biology*, 37(7):9077-9088.
 157. Mabro, M., Artru, P., Andre, T., Flesch, M., Maindrault-Goebel, F., Landi, B. 2006. A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. *British Journal of Cancer*, 94:1287-1292.
 158. Macedo, L.T., da Costa Lima, A.B., Sasse, A.D. 2012. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer*, 12:89.
 159. Magrangeas, F., Avet-Loiseau, H., Munshi, N.C., Minvielle, S. 2011. Chromothripsis identifies a rare and aggressive entity among newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood*, 118(3):675-678.
 160. Maheswaran, S., Sequist, L.V., Nagrath, S., Ulkus, L., Brannigan, B., Collura, C.V., Inserra, E., Diederichs, S., Iafrate, A.J., Bell, D.W., Digumarthy, S., Muzikansky, A., Irimia, D., Settlemann, J., Tompkins, R.G., Lynch, T.J., Toner, M., Haber, D.A. 2008. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *New England Journal of Medicine*, 359:366-377.
 161. Mao, C., Yang, Z.Y., Hu, X.F., Chen, Q., Tang, J.L. 2011. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 23(6):1518-1525.
 162. Martin, R., Paty, P., Fong, Y., Grace, A., Cohen, A., DeMatteo, R., Jarnagin, W., Blumgart, L. 2003. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *Journall of the American College of Surgeons*, 197:233-241.
 163. Masi, G., Salvatore, L., Boni, L., Loupakis, F., Cremolini, C., Fornaro, L., Schirripa, M., Cupini, S., Barbara, C., Safina, V., Granetto, C., Fea, E., Antonuzzo, L., Boni, C., Allegrini, G., Chiara, S., Amoroso, D., Bonetti, A., Falcone, A., BEBYP Study Investigators. 2015. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Annals of Oncology*, 26(4):724-730.
 164. Maughan, T.S., Adams, R.A., Smith, C.G., Meade, A.M., Seymour, M.T., Wilson, R.H., Idziaszczyk, S., Harris, R., Fisher, D., Kenny, S.L., Kay, E., Mitchell, J.K., Madi, A., Jasani, B., James, M.D., Bridgewater, J., Kennedy, M.J., Claes, B., Lambrechts, D., Kaplan, R., Cheadle, J.P. 2011. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 377:2103-2114.
 165. Mayer, R.J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., Yamazaki, K., Shimada, Y., Tabernero, J., Komatsu, Y., Sobrero, A., Boucher, E., Peeters, M., Tran, B., Lenz, H.J., Zaniboni, A., Hochster, H., Cleary, J.M., Prenen, H., Benedetti, F., Mizuguchi, H., Makris, L., Ito, M., Ohtsu, A., RECURSE Study Group. 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(20):1909-1919.

166. McBride, D.J., Orpana, A.K., Sotiriou, C., Joensuu, H., Stephens, P.J., Mudie, L.J., Hämäläinen, E., Stebbings, L.A., Andersson, L.C., Flanagan, A.M., Durbecq, V., Ignatiadis, M., Kallioniemi, O., Heckman, C.A., Alitalo, K., Edgren, H., Futreal, P.A., Stratton, M.R., Campbell, P.J. 2010. Use of cancer-specific genomic rearrangements to quantify disease burden in plasma from patients with solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 49:1062-1069.
167. Mekenkamp, J.M., Koopman, M., Teerenstra, S., van Krieken, J.H.J.M., Mol, L., Nagtegaal, I.D., Punt, C.J.A. 2010. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *British Journal of Cancer*, 103(2):159–164.
168. Meric-Bernstam, F., Hurwitz, H., Raghav, K.P.S., McWilliams, R.R., Fakih, M., VanderWalde, A., Swanton, C., Kurzrock, R., Burris, H., Sweeney, C., Bose, R., Spigel, D.R., Beattie, M.S., Blotner, S., Stone, A., Schulze, K., Cuchelkar, V., Hainsworth, J. 2019. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncology*, 20:518-530.
169. Mitry, E., Fields, A.L., Bleiberg, H., Labianca, R., Portier, G., Tu, D., Nitti, D., Torri, V., Elias, D., O'Callaghan, C., Langer, B., Martignoni, G., Bouché, O., Lazorthes, F., Van Cutsem, E., Bedenne, L., Moore, M.J., Rougier, P.J. 2008. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Clinical Oncology*, 20;26(30):4906-4911.
170. Moriawaki T., Fukuoka S., Masuishi T., Takashima A., Kumekawa Y., Kajiwarra T., Yamazaki K., Esaki T., Makiyama A., Denda T., Hatachi Y., Suto T., Sugimoto N., Enomoto M., Ishikawa T., Kashiwada T., Oki E., Komatsu Y., Tsuji A., Tsuchihashi K., Sakai D., Ueno H., Tamura T., Yamashita K., Shimada Y. 2020. Prognostic scores for evaluating the survival benefit of regorafenib or trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer: an exploratory analysis of the REGOTAS study. *International Journal of Clinical Oncology*, 25(4):614-621.
171. Moroni, M., Veronese, S., Benvenuti, S., Marrapese, G., Sartore-Bianchi, A., Di Nicolantonio, F., Gambacorta, M., Siena, S., Bardelli, A. 2005. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncology*, 6: 279–286.
172. Morrison, C.D., Liu, P., Woloszynska-Read, A., Zhang, J., Luo, W., Qin, M., Bshara, W., Conroy, J.M., Sabatini, L., Vedell, P., Xiong, D., Liu, S., Wang, J., Shen, H., Li, Y., Omilian, A.R., Hill, A., Head, K., Guru, K., Kunnev, D., Leach, R., Eng, K.H., Darlak, C., Hoeflich, C., Veeranki, S., Glenn, S., You, M., Pruitt, S.C., Johnson, C.S., Trump, D.L. 2014. Whole-genome sequencing identifies genomic heterogeneity at a nucleotide and chromosomal level in bladder cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(6):E672-E681.
173. Nakamura, S., Suzuki, S., Konno, H. 1999. Resection of hepatic metastases of colorectal carcinoma: 20 years' experience. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery*, 6(1):16-22.
174. National cancer institute. Cancer stat facts: colorectal cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
175. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 4.2019 – Nov 8, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
176. Ng, E.K., Chong, W.W., Jin, H., Lam, E.K., Shin, V.Y., Yu, J., Poon, T.C., Ng, S.S., Sung, J.J. 2009. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: A potential marker for colorectal cancer screening. *Gut*, 58:1375–1381.
177. Nielsen, M., Moreau, H., Vasen, H.F., Hes, F.J. 2011. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, 79:1–16.
178. Nikolaev, S.I., Sotiriou, S.K., Pateras, I.S., Santoni, F., Sougioultzis, S., Edgren, H., Almusa, H., Robyr, D., Guipponi, M., Saarela, J., Gorgoulis, V.G., Antonarakis, S.E., Halazonetis, T.D.

2012. A single-nucleotide substitution mutator phenotype revealed by exome sequencing of human colon adenomas. *Cancer Research*, 72(23):6279-6289.
179. Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G.J., Schlag, P.M., Rougier, P., Bechstein, W.O., Primrose, J.N., Walpole, E.T., Finch-Jones, M., Jaeck, D., Mirza, D., Parks, R.W., Collette, L., Praet, M., Bethé, U., Van Cutsem, E., Scheithauer, W., Gruenberger, T. 2008. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371:1007–1016.
 180. Nordlinger, B., Sorbye, H., Glimelius, B., Poston, G.J., Schlag, P.M., Rougier, P., Bechstein, W.O., Primrose, J.N., Walpole, E.T., Finch-Jones, M., Jaeck, D., Mirza, D., Parks, R.W., Collette, L., Praet, M., Bethé, U., Van Cutsem, E., Scheithauer, W., Gruenberger, T. 2008. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 22(371):1007-1016.
 181. Nosho, K., Kawasaki, T., Ohnishi, M., Suemoto, Y., Kirkner, G.J., Zepf, D., Yan, L., Longtine, J.A., Fuchs, C.S., Ogino, S. 2008. PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations. *Neoplasia*, 10:534–541.
 182. Ogino, S., Nosho, K., Kirkner, G.J., Kawasaki, T., Meyerhardt, J.A., Loda, M., Giovannucci, E.L., Fuchs, C.S. 2009. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut*, 58(1):90-96.
 183. Okamura, R., Boichard, A., Kato, S., Sicklick, J. K., Bazhenova, L., Kurzrock, R. 2018. Analysis of *NTRK* Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for *NTRK*-Targeted Therapeutics. *JCO precision oncology*, 2:1-20.
 184. Ooi, A., Takehana, T., Li, X. Suzuki, S., Kunitomo, K., Iino, H., Fujii, H., Takeda, Y., Dobashi, Y. 2004. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Modern Pathology*, 17:895–904.
 185. Overman, M.J., McDermott, R., Leach, J.L., Lonardi, S., Lenz, H.J., Morse, M.A., Desai, J., Hill, A., Axelson, M., Moss, R.A., Goldberg, M.V., Cao, Z.A., Ledezine, J.M., Maglinte, G.A., Kopetz, S., André, T. 2017. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability- high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncology*, 18:1182-1191.
 186. Palles, C., Cazier, J.B., Howarth, K.M., Domingo, E., Jones, A.M., Broderick, P., Kemp, Z., Spain, S.L., Guarino, E., Salguero, I., Sherborne, A., Chubb, D., Carvajal-Carmona, L.G., Ma, Y., Kaur, K., Dobbins, S., Barclay, E., Gorman, M., Martin, L., Kovac, M.B., Humphray, S., CORGI Consortium, WGS500 Consortium, Lucassen, A., Holmes, C.C., Bentley, D., Donnelly, P., Taylor, J., Petridis, C., Roylance, R., Sawyer, E.J., Kerr, D.J., Clark, S., Grimes, J., Kearsey, S.E., Thomas, H.J., McVean, G., Houlston, R.S., Tomlinson, I. 2013. Germline mutations affecting the proofreading domains of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nature Genetics*, 45(2):136-144.
 187. Pantel, K., Brakenhoff, R.H., Brandt, B. 2008. Detection, clinical relevance and specific biological properties of disseminating tumour cells. *Nature Reviews. Cancer*, 8:329–340.
 188. Patzold, L.A., Berzina, D., Daneberga, Z., Gardovskis, J., Miklaševičs, E. 2017. Detection of Allelic Variants of the *POLE* and *POLD1* Genes in Colorectal Cancer Patients. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 20(2):83–88.
 189. Pawlik, T.M., Scoggins, C.R., Zorzi, D., Abdalla, E.K., Andres, A., Eng, C., Curley, S.A., Loyer, E.M., Muratore, A., Mentha, G., Capussotti, L., and Vauthey J.N. 2005. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgery*, 241(5):715–722.
 190. Peeters, M., Price, T.J., Cervantes, A., Sobrero, A.F., Ducreux, M., Hotko, Y. 2010. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan

- (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28:4706–4713.
191. Pellon-Cardenas, O., Sirihorachai, V.R., Warder, B.N., Kothari, O.A., Perekatt, A.O., Fokas, E.E., Fullem, R.L., Zhou, A., Thackray, J.K., Tran, H., Zhang, L., Xing, J., Verzi, M.P. 2017. Degree of Tissue Differentiation Dictates Susceptibility to BRAF-Driven Colorectal Cancer. *Cell Report*, 21(13):3833-3845.
 192. Perez-Villamil, B., Romera-Lopez, A., Hernandez-Prieto, S., Lopez-Campos, G., Calles, A., Lopez-Asenjo, J.A., Sanz-Ortega, J., Fernandez-Perez, C., Sastre, J., Alfonso, R., Caldes, T., Martin-Sanchez, F., Diaz-Rubio, E. 2012. Colon cancer molecular subtypes identified by expression profiling and associated to stroma, mucinous type and different clinical behavior. *BMC Cancer*, 12:260.
 193. Personeni, N., Fieuws, S., Piessevaux, H., De Hertogh, G., De Schutter, J., Biesmans, B., De Roock, W., Capoen, A., Debiec-Rychter, M., Van Laethem, J.L., Peeters, M., Humblet, Y., Van Cutsem, E. and Tejpar, S. 2008. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. *Clinical Cancer Research*, 14:5869–5876.
 194. Phelps, R.A., Chidester, S., Dehghanizadeh, S., Phelps, J., Sandoval, I.T., Rai, K., Broadbent, T., Sarkar, S., Burt, R.W., Jones, D.A. 2009. A two-step model for colon adenoma initiation and progression caused by APC loss. *Cell*, 137(4):623-634.
 195. Phipps, A.I., Limburg, P.J., Baron, J.A., Burnett-Hartman, A.N., Weisenberger, D.J., Laird, P.W., Sinicrope, F.A., Rosty, C., Buchanan, D.D., Potter, J.D., Newcomb, P.A. 2015. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*, 148(1):77-87.
 196. Pinheiro, M., Pinto, C., Peixoto, A., Veiga, I., Lopes, P., Henrique, R., Baldaia, H., Carneiro, F., Seruca, R., Tomlinson, I., Kovac, M., Heinimann, K., Teixeira, M.R. 2015. Target gene mutational pattern in Lynch syndrome colorectal carcinomas according to tumour location and germline mutation. *British Journal of Cancer*, 113(4):686-692.
 197. Prenen H, De Schutter J, Jacobs B, De Roock W, Biesmans B, Claes B, Lambrechts D, Van Cutsem E, Tejpar S. 2009. PIK3CA mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 2009; 15:3184–3188.
 198. Press, R.D., Love, Z., Tronnes, A.A., Yang, R., Tran, T., Mongoue-Tchokote, S., Mori, M., Mauro, M.J., Deininger, M.W., Druker, B.J. 2006. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood*, 107:4250-4256.
 199. Przybytkowski, E., Lenkiewicz, E., Barrett, M.T. 2014. Chromosome-breakage genomic instability and chromothripsis in breast cancer. *BMC Genomics*, 15(1):579.
 200. Purcell, R.V., Visnovska, M., Biggs, P.J., Schmeier, S., Frizelle, F.A. 2017. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Scientific Reports*, 7(1):11590.
 201. Qiu, C., Bu, X., Jiang, Z. 2016. Protocadherin-10 acts as a tumor suppressor gene, and is frequently downregulated by promoter methylation in pancreatic cancer cells. *Oncology Reports*, 36(1):383-389.
 202. Rad, R., Cadiñanos, J., Rad, L., Varela, I., Strong, A., Kriegl, L., Constantino-Casas, F., Eser, S., Hieber, M., Seidler, B., Price, S., Fraga, M.F., Calvanese, V., Hoffman, G., Ponstingl, H., Schneider, G., Yusa, K., Grove, C., Schmid, R.M., Wang, W., Vassiliou, G., Kirchner, T., McDermott, U., Liu, P., Saur, D., Bradley, A. 2013. A genetic progression model of Braf(V600E)-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for therapeutic intervention. *Cancer Cell*, 24(1):15-29.
 203. Ranpura, V., Hapani, S., Wu, S. 2011. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*, 305(5):487-494.

204. Reddy, S.K., Morse, M.A., Hurwitz, H.I., Bendell, J.C., Gan, T.J., Hill, S.E., Clary, B.M. 2008. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *Journal of American College of Surgeons*, 206(1):96-106.
205. Resch, G., Schaberl-Moser, R., Kier, P., Kopetzky, G., Scheithauer, W., Sliwa, T., Greil, R., Nösslinger, T., Mayrbäurl, B., Thaler, J. 2011. Infusion reactions to the chimeric EGFR inhibitor cetuximab-change to the fully human anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab is safe. *Annals of Oncology*, 22(2):486-487.
206. Richman, S. D. Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, Taylor G, Barrett JH, Quirke P. 2009. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27:5931–5937.
207. Roth, A.D., Tejpar, S., Delorenzi, M., Yan, P., Fiocca, R., Klingbiel, D., Dietrich, D., Biesmans, B., Bodoky, G., Barone, C., Aranda, E., Nordlinger, B., Cisar, L., Labianca, R., Cunningham, D., Van Cutsem, E., Bosman, F. 2010. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28: 466–474.
208. Rustin, G.J., van der Burg, M.E., Griffin, C.L., Guthrie, D., Lamont, A., Jayson, G.C., Kristensen, G., Mediola, C., Coens, C., Qian, W., Parmar, M.K., Swart, A.M., MRC OV05, EORTC 55955 investigators. 2010. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*, 376(9747):1155-1163.
209. Sadanandam, A., Lyssiotis, C.A., Homicsko, K., Collisson, E.A., Gibb, W.J., Wullschleger, S., Ostos, L.C., Lannon, W.A., Grotzinger, C., Del Rio, M., Lhermitte, B., Olshen, A.B., Wiedenmann, B., Cantley, L.C., Gray, J.W., Hanahan, D.A. 2013. Colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nature Medicine*, 19(5):619-625.
210. Safaee Ardekani, G., Jafarnejad, S.M., Tan, L., Saeedi, A., Li, G. 2012. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 7(10):e47054.
211. Sakamoto, N., Feng, Y., Stolfi, C., Kurosu, Y., Green, M., Lin, J., Green, M.E., Sentani, K., Yasui, W., McMahon, M., Hardiman, K.M., Spence, J.R., Horita, N., Greenson, J.K., Kuick, R., Cho, K.R., Fearon, E.R. 2017. BRAFV600E cooperates with CDX2 inactivation to promote serrated colorectal tumorigenesis. *eLife*, 6:e20331.
212. Salazar, R., Roepman, P., Capella, G., Moreno, V., Simon, I., Dreezen, C., Lopez-Doriga, A., Santos, C., Marijnen, C., Westerga, J., Bruin, S., Kerr, D., Kuppen, P., van de Velde, C., Morreau, H., Van Velthuysen, L., Gals, A.M., Van't Veer, L.J., Tollenaar, R. 2011. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(1):17-24.
213. Salem, M.E., Weinberg, B.A., Xiu, J., El-Deiry, W.S., Hwang, J.J., Gatalica, Z., Philip, P.A., Shields, A.F., Lenz, H.J., Marshall, J.L. 2017. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget*, 8(49):86356-86368.
214. Saltz, L.B., Clarke, S., Díaz-Rubio, E., Scheithauer, W., Figer, A., Wong, R., Koski, S., Lichinitser, M., Yang, T.S., Rivera, F., Couture, F., Sirzén, F., Cassidy, J. 2008. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(12):2013-2019.
215. Saltz, L.B., Cox, J.V., Blanke, C., Rosen, L.S., Fehrenbacher, L., Moore, M.J., Maroun, J.A., Ackland, S.P., Locker, P.K., Pirotta, N., Elfring, G.L., Miller, L.L. 2000. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *New England Journal of Medicine*, 343:905–914.

216. Salvatore, L., Niger, M., Bellu, L., Tamburini, E., Garcia-Alfonso, P., Amellal, N., Delmas, A.S., Wahba, M., Prager, G. 2016. Compassionate use program for trifluridine/tipiracil (TAS-102) in metastatic colorectal cancer: A real-life overview. *Annals of Oncology*, 27(6s):512.
217. Sartore-Bianchi, A., Martini, M., Molinari, F., Veronese, S., Nichelatti, M., Artale, S., Di Nicolantonio, F., Saletti, P., De Dosso, S., Mazzucchelli, L., Frattini, M., Siena, S., Bardelli, A. 2009. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Research*, 69:1851–1857.
218. Sartore-Bianchi, A., Moroni, M., Veronese, S., Carnaghi, C., Bajetta, E., Luppi, G., Sobrero, A., Barone, C., Cascinu, S., Colucci, G., Cortesi, E., Nichelatti, M., Gambacorta, M. and Siena, S. 2007. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *Journal of Clinical Oncology*, 25:3238–3245.
219. Sartore-Bianchi, A., Trusolino, L., Martino, C., Bencardino, K., Lonardi, S., Bergamo, F., Zagonel, V., Leone, F., Depetris, I., Martinelli, E., Troiani, T., Ciardiello, F., Racca, P., Bertotti, A., Siravegna, G., Torri, V., Amatu, A., Ghezzi, S., Marrapese, G., Palmeri, L., Valtorta, E., Cassingena, A., Lauricella, C., Vanzulli, A., Regge, D., Veronese, S., Comoglio, P.M., Bardelli, A., Marsoni, S., Siena, S. 2016. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 17:738-746.
220. Scappaticci, F.A., Fehrenbacher, L., Cartwright, T., Hainsworth, J.D., Heim, W., Berlin, J., Kabbinavar, F., Novotny, W., Sarkar, S., Hurwitz, H. 2005. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Journal of Surgical Oncology*, 91(3):173-180.
221. Scarpati, G.D.V., Carlomagno, C., Marchini, S., Ubezio, P., Falcetta, F., D'Incalci, M., De Placido, S., Sabbatino, F., Fusciello, C., Pepe, S. 2011. A specific miRNA signature correlates with complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29: abstr 3610.
222. Schetter, A.J., Leung, S.Y., Sohn, J.J., Zanetti, K.A., Bowman, E.D., Yanaihara, N., Yuen, S.T., Chan, T.L., Kwong, D.L., Au, G.K., Liu, C.G., Calin, G.A., Croce, C.M., Harris, C.C. 2008. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA*, 299:425-436.
223. Schlag, P., Hohenberger, P., Herfarth, C. 1990. Resection of liver metastases in colorectal cancer—competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *European Journal of Surgical Oncology*, 16:360-365.
224. Schmoll, H.J., Cunningham, D., Sobrero, A., Karapetis, C.S., Rougier, P., Koski, S.L. 2010. mFOLFOX6 + cediranib vs mFOLFOX6 + bevacizumab in previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): a randomized, double-blind, phase II/III study (HORIZON III). *Annals of Oncology*, 21(8): viii188.
225. Schou, J.V., Andersen, K.K., Jensen, B.V., Nielsen, D.L., Pfeiffer, P., Høgdall, E.V., Yilmaz, M., Kruhoffer, M., Johansen, J.S. 2011. Prediction of survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with third-line cetuximab and irinotecan through changes in microRNA expression in whole blood during treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 29:abstr 3532.
226. Seymour, M.T., Maughan, T.S., Ledermann, J.A., Topham, C., James, R., Gwyther, S.J., Smith, D.B., Shepherd, S., Maraveyas, A., Ferry, D.R., Meade, A.M., Thompson, L., Griffiths, G.O., Parmar, M.K., Stephens, R.J., FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. 2007. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor-prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): A randomised controlled trial. *Lancet*, 370:143-152.
227. Shen, L., Yang, M., Lin, Q., Zhang, Z., Zhu, B., Miao, C. 2016. COL11A1 is overexpressed in recurrent non-small cell lung cancer and promotes cell proliferation, migration, invasion and drug resistance. *Oncology Reports*, 36(2):877-885.

228. Shia, J., Klimstra, D.S., Li, A.R., Qin, J., Saltz, L., Teruya-Feldstein, J., Akram, M., Chung, K.Y., Yao, D., Paty, P.B., Gerald, W., Chen, B. 2005. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Modern Pathology*, 18:1350–1356.
229. Shirota, Y., Stoecklacher, J., Brabender, J., Xiong, Y.P., Uetake, H., Danenberg, K.D., Groshen, S., Tsao-Wei, D.D., Danenberg, P.V., Lenz, H.J. 2001. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 19:4298–4304.
230. Sinicrope, F.A., Shi, Q., Smyrk, T.C., Thibodeau, S.N., Dienstmann, R., Guinney, J., Bot, B.M., Tejpar, S., Delorenzi, M., Goldberg, R.M., Mahoney, M., Sargent, D.J., Alberts, S.R. 2015. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology*, 148(1):88-99.
231. Slimību kontroles un profilakses centrs, 2017. <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika>.
232. Smith, D.I., Zhu, Y., McAvoy, S., Kuhn, R. 2006. Common fragile sites, extremely large genes, neural development and cancer. *Cancer Letters*, 232(1):48-57.
233. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, Perez-Carrión R, Chiara S, Gapski J, Mainwaring P, Langer B, Young S; AVIRI Trial investigators. 2009. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology*, 77(2):113-119.
234. Soda, M., Choi, Y.L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., Fujiwara, S., Watanabe, H., Kurashina, K., Hatanaka, H., Bando, M., Ohno, S., Ishikawa, Y., Aburatani, H., Niki, T., Sohara, Y., Sugiyama, Y., Mano, H. 2007. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448:561–566.
235. Sonuga-Barke, E., Lasky-Su, J., Neale, B., Oades, R., Chen, W., Franke, B., Buitelaar, J., Banaschewski, T., Ebstein, R., Gill, M., Anney, R., Miranda, A., Mulas, F., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Steinhausen, H.C., Thompson, M., Asherson, P., Faraone, S.V. 2000. Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan. *American journal of medical genetics*, 147B:1359–1368.
236. Sorbye, H., Dahl, O. 2003. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: Implications for tumor marker monitoring and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 21:4466-4467.
237. Sorbye, H., Dahl, O. 2004. Transient CEA increase at start of oxaliplatin combination therapy for metastatic colorectal cancer. *Acta Oncologica*, 43:495-498.
238. Sorich, M.J., Wiese, M.D., Rowland, A., Kichenadasse, G., McKinnon, R.A., Karapetis, C.S. 2015. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Oncology*, 26(1):13-21.
239. Sottoriva, A., Kang, H., Ma, Z., Graham, T.A., Salomon, M.P., Zhao, J., Marjoram, P., Siegmund, K., Press, M.F., Shibata, D., Curtis, C. 2015. A Big Bang model of human colorectal tumor growth. *Nature Genetics*, 47(3):209-216.
240. Souglakos, J., Androulakis, N., Syrigos, K., Polyzos, A., Ziras, N., Athanasiadis, A., Kakolyris, S., Tsousis, S., Kouroussis, Ch., Vamvakas, L., Kalykaki, A., Samonis, G., Mavroudis, D., Georgoulas, V. 2006. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *British Journal of Cancer*, 27;94(6):798-805.
241. Souglakos, J., Philips, J., Wang, R., Marwah, S., Silver, M., Tzardi, M., Silver, J., Ogino, S., Hooshmand, S., Kwak, E., Freed, E., Meyerhardt, J.A., Saridaki, Z., Georgoulas, V., Finkelstein, D., Fuchs, C.S., Kulke, M.H., Shivdasani, R.A. 2009. Prognostic and predictive

- value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 2009;101:465-472.
242. Stephens, P.J., Greenman, C.D., Fu, B., Yang, F., Bignell, G.R., Mudie, L.J., Pleasance, E.D., Lau, K.W., Beare, D., Stebbings, L.A., McLaren, S., Lin, M.L., McBride, D.J., Varela, I., Nik-Zainal, S., Leroy, C., Jia, M., Menzies, A., Butler, A.P., Teague, J.W., Quail, M.A., Burton, J., Swerdlow, H., Carter, N.P., Morsberger, L.A., Iacobuzio-Donahue, C., Follows, G.A., Green, A.R., Flanagan, A.M., Stratton, M.R., Futreal, P.A., Campbell, P.J. 2011. Massive Genomic Rearrangement Acquired in a Single Catastrophic Event during Cancer Development. *Cell*, 144(1):27-40.
 243. Stintzing, S., Tejpar, S., Gibbs, P., Thiebach, L., Lenz, H.J. 2017. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *European Journal of Cancer*, 84:69-80.
 244. Sun, C., Huo, D., Southard, C., Nemesure, B., Hennis, A., Cristina Leske, M., Wu, S.Y., Witonsky, D.B., Olopade, O.I., Di Rienzo, A. 2011. A signature of balancing selection in the region upstream to the human UGT2B4 gene and implications for breast cancer risk. *Human Genetics*, 130(6):767-775.
 245. Sun, M., Srikantan, V., Ma, L., Li, J., Zhang, W., Petrovics, G., Makarem, M., Strovel, J.W., Horrigan, S.G., Augustus, M., Sesterhenn, I.A., Moul, J.W., Chandrasekharappa, S., Zou, Z., Srivastava, S. 2006. Characterization of frequently deleted 6q locus in prostate cancer. *DNA and Cell Biology*, 25(11):597-607.
 246. Tabernero, J., Yoshino, T., Cohn, A.L., Obermannova, R., Bodoky, G., Garcia-Carbonero, R., Ciuleanu, T.E., Portnoy, D.C., Van Cutsem, E., Grothey, A., Prausová, J., Garcia-Alfonso, P., Yamazaki, K., Clingan, P.R., Lonardi, S., Kim, T.W., Simms, L., Chang, S.C., Nasroulah, F. RAISE Study Investigators. 2015. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncology*, 16:499-508.
 247. Takezawa, K., Okamoto, I., Yonesaka, K., Hatashita, E., Yamada, Y., Fukuoka, M., Nakagawa, K. 2009. Sorafenib inhibits non-small cell lung cancer cell growth by targeting B-RAF in KRAS wild-type cells and C-RAF in KRAS mutant cells. *Cancer Research*, 69:6515–6521.
 248. Tebbutt, N.C., Wilson, K., GebSKI, V.J., Cummins, M.M., Zannino, D., van Hazel, G.A. 2010. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *Journal of Clinical Oncology*, 28:3191–3198.
 249. Teijeira, L., Viúdez, A., Arrazubi, V., Verdun, J., Uriz, M.J., Antelo, M.L., Tarifa, A., Zazpe, C. and Vera, R. 2011. Evolution of circulating tumor cells (CTCs) during neoadjuvant treatment and radical surgery in patients (pts) with liver-only metastases of colorectal cancer (L-CRC). *Journal of Clinical Oncology*, 29(15),suppl 2011:e14146.
 250. Testa, U., Pelosi, E., Castelli, G. 2018. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Medical Sciences*, 6(2):31.
 251. Tol, J., Koopman, M., Cats, A., Rodenburg, C.J., Creemers, G.J., Schrama, J.G., Erdkamp, F.L., Vos, A.H., van Groenigen, C.J., Sinnige, H.A., Richel, D.J., Voest, E.E., Dijkstra, J.R., Vink-Börger, M.E., Antonini, N.F., Mol, L., van Krieken, J.H., Dalesio, O., Punt, C.J. 2009. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 360(6):563-572.
 252. Tomlins, S.A., Laxman, B., Dhanasekaran, S.M., Helgeson, B.E., Cao, X., Morris, D.S., Menon, A., Jing, X., Cao, Q., Han, B., Yu, J., Wang, L., Montie, J.E., Rubin, M.A., Pienta, K.J., Roulston, D., Shah, R.B., Varambally, S., Mehra, R., Chinnaiyan, A.M. 2007. Distinct classes of chromosomal rearrangements create oncogenic ETS gene fusions in prostate cancer. *Nature*, 448:595–599.

253. Tomlins, S.A., Rhodes, D.R., Perner, S., Dhanasekaran, S.M., Mehra, R., Sun, X.W., Varambally, S., Cao, X., Tchinda, J., Kuefer, R., Lee, C., Montie, J.E., Shah, R.B., Pienta, K.J., Rubin, M.A., Chinnaiyan, A.M. 2005. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 310:644–648.
254. Tournigand, C., Andre, T., Achille, E., Lledo, G., Flesh, M., Mery-Mignard, D., Quinaux, E., Couteau, C., Buyse, M., Ganem, G., Landi, B., Colin, P., Louvet, C., de Gramont, A. 2004. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 22(2):229-237.
255. Tsai, M.S., Su, Y.H., Ho, M.C., Liang, J.T., Chen, T.P., Lai, H.S. and Lee, P.H. 2007. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Annals of Surgical Oncology*, 14(2):786–794.
256. Tveit, K., Guren, T., Glimelius, B., Pfeiffer, P., Sorbye, H., Pyrhonen, S., Kure, E., Ikeda, T., Skovlund, E., Christoffersen, T. 2011. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinic acid/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (4s): abstr 365.
257. United states cancer statistics. Data visualisation. 2016. <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
258. Van Cutsem, E., Lang, I., Folprecht, G., Nowacki, M., Barone, C., Shchepotin, I., Maurel, J., Cunningham, D., Celik, I. and Kohne, C. 2010. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 28(15): 3570.
259. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J.H., Aderka, D., Aranda Aguilar E., Bardelli, A., Benson, A., Bodoky, G., Ciardiello, F., D'Hoore, A., Diaz-Rubio, E., Douillard, J.Y., Ducreux, M., Falcone, A., Grothey, A., Gruenberger, T., Haustermans, K., Heinemann, V., Hoff, P., Köhne, C.H., Labianca, R., Laurent-Puig, P., Ma, B., Maughan, T., Muro, K., Normanno, N., Österlund, P., Oyen, W.J.G., Papamichael, D., Pentheroudakis, G., Pfeiffer, P., Price, T.J., Punt, C., Ricke, J., Roth, A., Salazar, R., Scheithauer, W., Schmoll, H.J., Tabernero, J., Taïeb, J., Tejpar, S., Wasan, H., Yoshino, T., Zaanan, A., Arnold, D. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 27(8):1386–1422.
260. Van Cutsem, E., Huijberts, S., Grothey, A., Yaeger, R., Cuyle, P.J., Elez, E., Fakih, M., Montagut, C., Peeters, M., Yoshino, T., Wasan, H., Desai, J., Ciardiello, F., Gollerkeri, A., Christy-Bittel, J., Maharry, K., Sandor, V., Schellens, J.H.M., Kopetz, S., Tabernero, J. 2019. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37:1460-1469.
261. Van Cutsem, E., Köhne, C.H., Hitre, E., Zaluski, J., Chang Chien, C.R., Makhson, A., D'Haens, G., Pintér, T., Lim, R., Bodoky, G., Roh, J.K., Folprecht, G., Ruff, P., Stroh, C., Tejpar, S., Schlichting, M., Nippgen, J., Rougier, P. 2009. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 360(14):1408-1417.
262. Van Cutsem, E., Köhne, C.H., Lang, I., Folprecht, G., Nowacki, M.P., Cascinu, S., Shchepotin, I., Maurel, J., Cunningham, D., Tejpar, S., Schlichting, M., Zubel, A., Celik, I., Rougier, P., Ciardiello, F. 2011. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15):2011-2019.
263. Van Cutsem, E., Lang, I., Folprecht, G. 2010. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): the influence of KRAS and BRAF biomarkers on

- outcome: updated data from the CRYSTAL trial. *Program and abstracts of the 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium*: Abstr 281.
264. Van Cutsem, E., Lenz, H.J., Köhne, C.H., Heinemann, V., Tejpar, S., Melezínek, I., Beier, F., Stroh, C., Rougier, P., van Krieken, J.H., Ciardiello, F. 2014. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33:692–700.
 265. Van Cutsem, E., Nordlinger, B., Adam, R. 2006. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer*, 42: 2212–2221.
 266. Van Cutsem, E., Peeters, M., Siena, S., Humblet, Y., Hendlisz, A., Neyns, B. 2007. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25:1658–1664.
 267. Van Cutsem, E., Tabernero, J., Lakomy, R., Prausova, J., Ruff, P., Van Hazel, P. 2011. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a multinational phase III trial (EFC10262- VELOUR). *Annals of Oncology*, 22(5):v10–v18.
 268. van den Broek, E., Dijkstra, M.J.J., Krijgsman, O., Sie, D., Haan, J.C. 2015. High Prevalence and Clinical Relevance of Genes Affected by Chromosomal Breaks in Colorectal Cancer. *PLoS ONE*, 10(9):e0138141.
 269. van Poppelen, N.M., Yavuziyigitoglu, S., Smit, K.N., Vaarwater, J., Eussen, B., Brands, T., Paridaens, D., Kiliç, E., de Klein, A. 2018. Chromosomal rearrangements in uveal melanoma: Chromothripsis. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 57(9):452–458.
 270. van Vledder, M.G., de Jong, M.C. Pawlik, T.M. Schulick, R.D., Diaz, L.A., Choti M.A. 2010. Disappearing Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Should we be Concerned? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 14:1691–1700.
 271. Vauthey, J.N., Pawlik, T.M., Ribero, D., Wu, T.T., Zorzi, D., Hoff, P.M., Xiong, H.Q., Eng, C., Lauwers, G.Y., Mino-Kenudson, M., Risio, M., Muratore, A., Capussotti, L., Curley, S.A., Abdalla, E.K. 2006. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13):2065–2072.
 272. Venkatachalam, R., Verwiel, E.T., Kamping, E.J., Hoenselaar, E., Görgens, H., Schackert, H.K., van Krieken, J.H., Ligtenberg, M.J., Hoogerbrugge, N., van Kessel, A.G., Kuiper, R.P. 2011. Identification of candidate predisposing copy number variants in familial and early-onset colorectal cancer patients. *International Journal of Cancer*, 129(7):1635–1642.
 273. Vermeulen, J., Ballet, S., Oberlin, O., Peter, M., Pierron, G., Longavanne, E., Laurence, V., Kanold, J., Chastagner, P., Lejars, O., Blay, J.Y., Marec-Berard, P., Michon, J., Delattre, O., Schleiermacher, G. 2006. Incidence and prognostic value of tumour cells detected by RT-PCR in peripheral blood stem cell collections from patients with Ewing tumour. *British Journal of Cancer*, 95:1326–1333.
 274. Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., Zhou, S., Diaz, L.A., Kinzler, K.W. 2013. Cancer genome landscapes. *Science*, 339:1546–1558.
 275. Walther, A., Johnstone, E., Swanton, C., Midgley, R., Tomlinson, I., Kerr, D. 2009. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 9(7):489–499.
 276. Wang, F., Bai, L., Liu, T.S., Yu, Y.Y., He, M.M., Liu, K.Y., Luo, H.Y., Zhang, D.S., Jin, Y., Wang, F.H., Wang, Z.Q., Wang, D.S., Qiu, M.Z., Ren, C., Li, Y.H., Xu, R.H. 2015. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chinese Journal of Cancer*, 34(9):384–393.
 277. Weren, R.D., Ligtenberg, M.J., Kets, C.M., de Voer, R.M., Verwiel, E.T., Spruijt, L., van Zelst-Stams, W.A., Jongmans, M.C., Gilissen, C., Hehir-Kwa, J.Y., Hoischen, A., Shendure, J.,

- Boyle, E.A., Kamping, E.J., Nagtegaal, I.D., Tops, B.B., Nagengast, F.M., Geurts van Kessel, A., van Krieken, J.H., Kuiper, R.P., Hoogerbrugge, N. 2015. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nature Genetics*, 47(6):668-671.
278. Wood, L.D., Parsons, D.W., Jones, S., Lin, J., Sjöblom, T., Leary, R.J., Shen, D., Boca, S.M., Barber, T., Ptak, J., Silliman, N., Szabo, S., Dezso, Z., Ustyanksky, V., Nikolskaya, T., Nikolsky, Y., Karchin, R., Wilson, P.A., Kaminker, J.S., Zhang, Z., Croshaw, R., Willis, J., Dawson, D., Shipitsin, M., Willson, J.K., Sukumar, S., Polyak, K., Park, B.H., Pethiyagoda, C.L., Pant, P.V., Ballinger, D.G., Sparks, A.B., Hartigan, J., Smith, D.R., Suh, E., Papadopoulos, N., Buckhaults, P., Markowitz, S.D., Parmigiani, G., Kinzler, K.W., Velculescu, V.E., Vogelstein, B. 2007. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 318:1108-1113.
 279. Yaeger, R., Chatila, W.K., Lipsyc, M.D., Hechtman, J.F., Cercek, A., Sanchez-Vega, F., Jayakumaran, G., Middha, S., Zehir, A., Donoghue, M.T.A., You, D., Viale, A., Kemeny, N., Segal, N.H., Stadler, Z.K., Varghese, A.M., Kundra, R., Gao, J., Syed, A., Hyman, D.M., Vakiani, E., Rosen, N., Taylor, B.S., Ladanyi, M., Berger, M.F., Solit, D.B., Shia, J., Saltz, L., Schultz, N. 2018. Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, 33(1):125-136.
 280. Yamamoto, K., Gandin, V., Sasaki, M., McCracken, S., Li, W., Silvester, J.L., Elia, A.J., Wang, F., Wakutani, Y., Alexandrova, R., Oo, Y.D., Mullen, P.J., Inoue, S., Itsumi, M., Lapin, V., Haight, J., Wakeham, A., Shahinian, A., Ikura, M., Topisirovic, I., Sonenberg, N., Mak, T.W. 2014. Lagen: a molecular regulator of mammalian cell size control. *Molecular Cell*, 53(6):904-915.
 281. Yamauchi, M., Morikawa, T., Kuchiba, A., Imamura, Y., Qian, Z.R., Nishihara, R., Liao, X., Waldron, L., Hoshida, Y., Huttenhower, C., Chan, A.T., Giovannucci, E., Fuchs, C., Ogino, S. 2012. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*, 61(6):847-854.
 282. Yang, S., Yan, H.L., Tao, Q.F., Yuan, S.X., Tang, G.N., Yang, Y., Wang, L.L., Zhang, Y.L., Sun, S.H., Zhou, W.P. 2014. Low CADM2 expression predicts high recurrence risk of hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(1):109-116.
 283. Yang, X.W., Shen, G.Z., Cao, L.Q., Jiang, X.F., Peng, H.P., Shen, G., Chen, D., Xue, P.L.Q. 2014. MicroRNA-1269 promotes proliferation in human hepatocellular carcinoma via downregulation of FOXO1. *BMC Cancer*, 14:909.
 284. Ychou, M., Bouche, O., Thézenas, S., Francois, E., Adenis, A., Bennouna, J., Taïeb, J., Desseigne, F., Seitz, J., Conroy, T., Galais, M., Crapez, E., Poujol, S., Bibeau, F., Laurent-Puig, P., Samalin E. 2011. Final results of a multicenter phase II trial assessing sorafenib (S) in combination with irinotecan (i) as second- or later-line treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) with KRAS-mutated tumors (mt; NEXIRI). *Clinical Oncology*, 29:abstr e14002.
 285. Yoo, P.S., Lopez-Soler, R.I., Longo, W.E., Cha, C.H. 2006. Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in the Age of Neoadjuvant Chemotherapy and Bevacizumab. *Clinical Colorectal Cancer*, 6(3): 202-207.
 286. Yoshino, T., Mizunuma, N., Yamazaki, K., Nishina, T., Komatsu, Y., Baba, H., Tsuji, A., Yamaguchi, K., Muro, K., Sugimoto, N., Tsuji, Y., Moriwaki, T., Esaki, T., Hamada, C., Tanase, T., Ohtsu, A. 2012. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 13(10):993-1001.
 287. Yu, J., Wu, W.K., Li, X., He, J., Li, X.X., Ng, S.S., Yu, C., Gao, Z., Yang, J., Li, M., Wang, Q., Liang, Q., Pan, Y., Tong, J.H., To, K.F., Wong, N., Zhang, N., Chen, J., Lu, Y., Lai, P.B., Chan, F.K., Li, Y., Kung, H.F., Yang, H., Wang, J., Sung, J.J. 2015. Novel recurrently mutated genes and a prognostic mutation signature in colorectal cancer. *Gut*, 64(4):636-645.

288. Yung, T.K., Chan, K.C., Mok, T.S., Tong, J., To, K.F., Lo, Y.M. 2009. Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 15:2076–2084.
289. Yurgelun, M.B., Kulke, M.H., Fuchs, C.S., Allen, B.A., Uno, H., Hornick, J.L., Ukaegbu, C.I., Brais, L.K., McNamara, P.G., Mayer, R.J., Schrag, D., Meyerhardt, J.A., Ng, K., Kidd, J., Singh, N., Hartman, A.R., Wenstrup, R.J., Syngal, S. 2017. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(10):1086-1095.
290. Zhao, J., Li, P., Feng, H., Wang, P., Zong, Y., Ma, J., Zhang, Z., Chen, X., Zheng, M., Zhu, Z., Lu, A. 2013. Cadherin-12 contributes to tumorigenicity in colorectal cancer by promoting migration, invasion, adhesion and angiogenesis. *Journal of Translation Medicine*, 11:288.
291. Zhong, X., Shen, H., Mao, J., Zhang, J., Han, W. 2017. Epigenetic silencing of protocadherin 10 in colorectal cancer. *Oncology letters*, 13(4):2449–2453.
292. Zhou, D., Tang, W., Su, G., Cai, M., An, H.X., Zhang, Y. 2017. PCDH18 is frequently inactivated by promoter methylation in colorectal cancer. *Scientific Reports*, 7(1):2819.
293. Zlobec, I., Bihl, M.P., Foerster, A., Ruffe, A., Terracciano, L., Lugli, A. 2012. Stratification and Prognostic Relevance of Jass's Molecular Classification of Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, 2:7.

Publikācijas un ziņojumi par darba tēmu

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datu bāzēs:

1. Skuja, E., Butane, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Purkalne, G., Miklasevics, E. 2019. Deletion in metastatic colorectal cancer with chromothripsis. *Experimental Oncology*, 41(4):323-327. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-4.13841 (PubMed; SCOPUS).
2. Skuja, E., Gerina-Berzina, A., Hegmane, A., Zvirbule, Z., Vecvagare, E., Purkalne, G. 2018. Duration of previous treatment as a prognostic factor in mCRC treated with Trifluridin/Tipiracil (TAS102). *Molecular and clinical oncology*, 8:699-702N. DOI: 10.3892/MCO.2018.1600 (PubMed; Web of Science).
3. Skuja, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Abolins, A., Purkalne, G., Miklasevics, E. 2017. Chromothripsis and progression free survival in metastatic colorectal cancer. *Molecular and clinical oncology*, 6:182-186. DOI: 10.3892/MCO.2017.1123 (PubMed, Web of Science).
4. Skuja, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Purkalne, G., Miklasevics, E. 2018. Multiple deletions as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer with chromothripsis. *European Journal of Cancer*, 103S1:e31 (Web of Science).
5. Skuja, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Abolins, A., Purkalne, G., Miklasevics, E. 2016. Chromosomal instability and chromothripsis as a prognostic factor for metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 69(1):S120-S121. DOI:10.1016/S0959-8049(16)32959-8 (Web of science).

Zinātniski raksti Latvijā izdotos recenzējamās izdevumos:

1. Daneberga, Z., Broka, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Ustinova, M., Skuja, E., Purkalne, G., Miklasevics, E. 2015. Plasma miR-21 and miR-31 as predictive biomarkers for evaluation of therapeutic efficacy in metastatic colorectal cancer. *Acta Chirurgica Latviensis*, 15/1:3-7. DOI: 10.1515/chilat-2016-0001 (CrossRef).
2. Eglite, I., Nakazawa-Miklasevica, M., Purkalne, G., Skuja, E., Daneberga, Z., Gardovskis, J., Miklasevics, E. 2013. Comparative Study of Overall Survival of Hereditary (HNPCC) and Other Forms of Colorectal Cancer according to Family History. *RSU Collection of Scientific Papers: Research articles in medicine & pharmacy*, 2013:12-21.
3. Skuja, E., Purkalne, G., Miklaševičs, E. 2012. Unresectable metastatic colorectal cancer treatment and survival – Pauls Stradins Clinical University Hospital experience. *Acta Chirurgica Latviensis*, 12:15-18. DOI:10.2478/v10163-012-0003-y (CrossRef).

Zinātniski raksti ārvalstīs izdotos recenzējamās izdevumos:

1. Skuja, E., Āboliņš, A., Priedīte, I., Purkalne, G., Štrumfa, I., Vilmanis, J., Kalniete, D., Miklaševičs, E., Gardovskis, J. 2012. Pathological Complete Response in Young Colon Cancer Patient with a Large Liver Metastasis after FOLFOX-4/Bevacizumab Treatment. *International Journal of Clinical Medicine*, 3:307-310. DOI:10.4236/ijcm.2012.34061. (CrossRef).

Uzstāšanās starptautiskās konferencēs:

1. Skuja, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Purkalne, G., Miklasevics, E. Multiple deletions as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer with chromothripsis. 30th EORTC-NCI-AACR symposium, 13.11.18-16.11.18, Dublin. Abstract nr 69, Poster PB-020.
2. Skuja, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Abolins, A., Purkalne, G., Miklasevics, E. Chromosomal instability and chromothripsis as a prognostic factor for metastatic colorectal cancer. 28th EORTC-NCI-AACR symposium, 29.11.16-2.12.16, Munich. Abstract nr 366, Poster P045.
3. Skuja, E., Irmejs, A., Purkalne, G., Gardovskis, J., Miklaševičs, E. 2012. Survival of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) in Latvia. 1st International Baltic Hereditary Cancer Conference, Vilnius, Lithuania, 5.10. 2012:8.

Uzstāšanās vietējās nozīmes konferencēs:

1. Skuja, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Purkalne, G., Miklasevics, E. 2019. Chromothripsis as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer. RSU International Conference on medical and health care sciences. 1.04.19-3.04.19, Rīga. Stenda referāts P96. Tēzes - *RSU 10th scientific conferences abstract book* 2019, Supp.1:21.
2. Skuja, E., Kalniete, D., Nakazawa-Miklasevica, M., Daneberga, Z., Abolins, A., Purkalne, G., Miklasevics, E. 2017. Chromothripsis kā metastātiska kolorektāla vēža prognostiskais faktors. RSU zinātniskā konference, 2017:123.
3. Skuja, E., Kalniete, D., Purkalne, G., Miklaševičs, E. 2013. *KRAS* un CEA kā metastātiska kolorektālā vēža prognostiskie marķieri. RSU zinātniskā konference, 2013:279.
4. Skuja, E., Kalniete, D., Purkalne, G., Āboliņš, A., Priedīte, I., Gardovskis, J., Miklaševičs, E. 2012. Metastātiska resnās zarnas vēža genoma struktūras analīze. RSU zinātniskā konference, 2012:273.
5. Skuja, E., Āboliņš, A., Priedīte, I., Purkalne, G., Štrumfa, I., Vilmanis, J., Kalniete, D., Miklaševičs, E., Gardovskis, J. 2012. Pilna patoloģiska remisija pacientam ar metastātisku resnās zarnas vēzi. RSU zinātniskā konference, 2012:274.
6. Skuja, E., Geriņa-Bērziņa, A., Kozirovskis, V., Purkalne, G. 2012. Ķīmijterapijas raksturojums un efektivitāte pacientiem ar primāru metastātisku nerezecējamu kolorektālo vēzi P. Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā. RSU zinātniskā konference, 2012:27.
7. Skuja, E., Āboliņš, A., Priedīte, I., Purkalne, G., Štrumfa, I., Vilmanis, J., Kalniete, D., Miklaševičs, E., Gardovskis, J. 2011. Complete pathological response of colorectal liver metastasis after neoadjuvant chemotherapy – a case report. 5th Latvian Gastroenterology Congress, Riga. 12.11.2011.

Pateicības

Izsaku lielu pateicību promocijas darba vadītājam, RSU Onkoloģijas institūta vadītājam prof. Edvīnam Miklaševičam par doto iespēju izstrādāt un aizstāvēt disertācijas darbu viņa vadībā. Paldies par atbalstu, ticību, pacietību un uzticēšanos, kā arī par iespēju gūt jaunas zināšanas molekulārajā ģenētikā un izmantot tās klīniskajā praksē.

Patiesā cieņā pateicos promocijas darba vadītājai prof. Guntai Purkalnei par motivāciju, profesionālo virzību un atbalstu. Prof. Gunta Purkalne ir onkoloģijas ķīmijterapijas nozares virzītāja Latvijā un ar savu piemēru ir pierādījusi, ka viss ir sasniedzams ar neatlaidīgu darbu un pacietību.

Paldies Miki Nakazawa-Miklaševičai par nenovērtējamo palīdzību statistisko datu apstrādē un datu analīzē. Izsaku pateicību RSU Onkoloģijas institūta kolēģiem, īpaši Dagnijai Butānei par ieguldījumu pētnieciskā darba izstrādē.

Paldies prof. Arnim Āboliņam par palīdzību audzēja paraugu sagatavošanas procesā, par atbalstu un uzmundrinājumu.

Pateicos P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikas kolēģiem – *dr. med.* Aijai Geriņai-Bērziņai un *dr.* Viktoram Kozirovskim par atbalstu un atsaucību ikdienas darbā. Paldies RAKUS Latvijas Onkoloģijas centra kolēģēm – *asoc. prof.* Alintai Hegmanei, *dr.* Žanetei Zvirbulei un *dr.* Evai Vecvagarei par līdzdalību publikācijas tapšanas procesā.

Visbeidzot, izsaku visdziļāko pateicību savam vīram *dr. med.* Armandam Sīviņam par mīlestību, atbalstu un rūpēm.

PIELIKUMI

Ētikas komisijas atļauja

Veidlapa Nr. E-9 (2)

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.67409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Elīna Skuja
RSU struktūrvienības Paula Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikas onkoloģe

Pētījuma nosaukums: „Vēža specifiskās hromosomālās aberācijas kā metastātiska kolorektāla vēža prognoze un ārstēšanas efektivitātes prediktīvie biomarkieri”

Iesniegšanas datums: 01.09.2011.

Pētījuma protokols: Nav iebildumu
(X) Pētījuma veids: Literatūras izpēte, datu iegūšana un analīze, jaunas metodes izstrāde ķīmijterapijas efektivitātes monitorēšanai, secinājumi.
(X) Pētījuma populācija: Pacienti, kuriem diagnosticēts metastātisks kolorektāls audzējs un iegūti audi no operācijas materiāla (n = 20)
(X) Informācija par pētījumu: Ir
(X) Piekrišana dalībai pētījumā: Ir

Citi dokumenti:
1.atļauja veikt pētījumu

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., asoc. prof.

Paraksts

Ētikas komitejas sēdes datums: 06.10.2011.



Pacienta informācijas un piekrišanas veidlapa**PACIENTA INFORMĀCIJAS UN PIEKRIŠANAS VEIDLAPA**

PĒTĪJUMA NOSAUKUMS: Vēža specifiskās hromosomālās izmaiņas kā metastātiska kolorektālā vēža prognozes un ārstēšanas efektivitātes prediktīvie biomarkieri

PROJEKTA REALIZĒTĀJS:

P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas CL Molekulārās bioloģijas un ģenētikas nodaļa, VSIA Paula Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnika.

Lūdzu rūpīgi izlasiet esošo informāciju un, ja vēlaties, apspriediet to ar draugiem un radniekiem. Lūdziet ārstam paskaidrot nesaprotamos vārdus vai sniegt papildu informāciju.

Kas ir šis dokuments?

Jūs tiek ataicināts/-a piedalīties zinātniskajā pētījumā, kas izvērtē ģenētiskās izmaiņas asinīs resnās un taisnās zarnas vēža ārstēšanas gaitā. Pētījumā plānots izpētīt ģenētiskās mutācijas audzēja šūnās, kā arī kontrolēt vēža šūnu DNS asinīs ārstēšanas laikā un pēc tās.

Šis dokuments tiek dēvēts par informētas piekrišanas veidlapu. Tajā tiks sniegta informācija par šo pētījumu. Ja Jūs nesaprotat kādu vārdu šajā piekrišanas veidlapā, lūdzu, jautāiet pētījuma ārstam, lai Jums informāciju izskaidro.

Ja piekritīsiet piedalīties šajā zinātniskajā pētījumā, pirms parakstāt šo informētās piekrišanas veidlapu, pārliecinieties, ka esat saņēmis/-usi atbildes uz visiem saviem jautājumiem. Jums izsniegs parakstītu šīs veidlapas eksemplāru.

Kāpēc mani lūdz piedalīties šajā pētījumā?

Jūs lūdz piedalīties šajā pētījumā, jo Jums pirmo reizi ir atklāts ļaundabīgs zarnu audzējs un ir iespējams novērtēt ģenētiskās izmaiņas audzēja šūnās un regulāri noteikt asinīs ārstēšanas laikā vēža DNS. Tas sniegs vērtīgu informāciju zinātniekiem, lai labāk izprastu slimību, dotu pilnīgāku ieskatu par nozīmētās ārstēšanas efektivitāti un, iespējams, attīstītu jaunus diagnostikas un ārstēšanas līdzekļus.

Kādā veidā es piedalīšos šajā pētījumā?

Ja piekritīsiet piedalīties šajā pētījumā, medicīnas māsa Jums no vēnas paņems 20 ml asiņu tāpat kā jebkurai citai analīzei. Jums tiks lūgta atļauja izmantot pētījuma mērķiem nelielu gabaliņu no operācijas laikā vai diagnostiskās kolonoskopijas laikā izņemtā audzēja materiāla.

Jums nepieciešamo ārstēšanu Jūs saņemsiet neatkarīgi no Jūsu izvēles piedalīties vai nepiedalīties pētījumā.

Iespējamie ieguvumi:

Piedalīšanās projektā nedos Jums tūlītēju labumu, bet gan kalpos jaunu zināšanu iegūšanai par resnās un taisnās zarnas vēzi un nākotnē, iespējams, var palīdzēt tiem cilvēkiem, kas slimos ar šo slimību.

Tiks ievēroti Helsinku deklarācijas pamatprincipi un pacientu datu aizsardzības likuma prasības. Pēc Jūsu vēlēšanās, projekta vadītājs sniegs informāciju par iegūtajiem izmeklējumu rezultātiem.

Pētījumam nepieciešamie izmeklējumi būs bezmaksas. Tāpat Jums nebūs tiesību pieprasīt maksu par audzēja paraugu nodošanu izpētei, kā arī par izpētes rezultātu izmantošanu.

Iespējamie riski:

Piedalīšanās pētījumā Jūsu veselībai nenodarīs ļaunumu. Medicīnas māsa Jums no vēnas paņems 20 ml asiņu tāpat kā jebkurai citai analīzei. Asins parauga ņemšanas vietā retos gadījumos var rasties neliels asins izplūdums, vai vēl retāk – neliels ādas lokāls iekaisums. Audzēja audu paraugs tiks ņemts no audu materiāla, kas iepriekš ticis izņemts operācijas vai diagnostiskas kolonoskopijas laikā. Audu parauga paņemšana nerada draudus Jūsu veselībai un neietekmē diagnostisko procedūru un ārstēšanas kvalitāti.

Ja pētījuma dēļ Jums attīstīsies kāda no komplikācijām, pētnieks nodrošinās, ka Jūs saņemat nepieciešamo ārstēšanu.

Konfidencialitāte:

Publicējot pētījuma rezultātus, Jūsu identitāte netiks atklāta. Jūsu dati un analīžu rezultāti tiks glabāti vietā ar ierobežotu pieejamību un netiks izsniegti ne Jūsu ģimenes locekļiem, ne apdrošinātājiem, ne darba devējiem.

Brīvprātīga piedalīšanās:

Jūsu piedalīšanās ir brīvprātīga un Jūs jebkurā laikā varat pārtraukt dalību resnās zarnas vēža izpētes projektā. Jūsu atteikšanās piedalīties šajā projektā neradīs Jums nekādas nevēlamas sekas.

Kontaktpersona:

Jūs jebkurā laikā varat uzdot jautājumus par šo pētījumu ārstam, kas Jūs uzaicināja piedalīties šajā pētījumā.

Kontakti: Dr. Elīna Skuja – darba tālrunis 67069218

Paraksti:

Esmu saņēmis/-usi un iepazīsies/-usies ar rakstisku informāciju par šī projekta mērķi, saturu un iespējamiem riskiem. Uz visiem maniem jautājumiem esmu saņēmis saprotamas un izsmeļošas atbildes. Man bija pietiekami daudz laika, lai pārdomātu savu lēmumu piedalīties pētījumā.

Parakstot šo dokumentu, Jūs apstiprināt, ka piekrītat piedalīties pētījumā un, ka esat saņēmis vienu šī dokumenta eksemplāru.

Pacienta vārds, uzvārds

Datums

Pacienta paraksts

DRUKĀTIEM BURTIEM

Pētnieka vārds, uzvārds

Datums

Pētnieka paraksts

DRUKĀTIEM BURTIEM

Pacienta piekrišanas veidlapa TAS-102 līdzjūtības zāļu lietošanai

Pierīšanas veidlapa līdzjūtības zāļu lietošanai – TAS-102 (trifluridīns-tipiracils)
Kods: LVA-95005

PIEKRIŠANAS VEIDLAPA TAS-102 (TRIFLURIDĪNS-TIPIRACILS) LĪDZJŪTĪBAS ZĀĻU LIETOŠANAI

Ieteikums pacientam (vai likumīgajam pārstāvim)

Ārsts Jums ir piedāvājis lietot TAS-102 (trifluridīnu-tipiracilu), jo Jums ir diagnosticēts metastātisks kolorektālais vēzis. Šīs zāles, ko ražo TAIHO Pharmaceutical Co, Ltd (Kitajima rūpnīca), Japāna, Jums tiek piedāvātas "līdzjūtības zāļu lietošanas" programmas ietvaros. Tas nozīmē, ka tās vēl nav reģistrētas Latvijas Republikas Zāļu valsts aģentūrā, taču tās tika apstiprinātas Japānā pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir neoperējams progresējis vai recidivējošs kolorektālais vēzis, un ASV FDA tās apstiprināja, lai ārstētu progresējušu kolorektālo vēzi.

Ārsts Jūs ir informējis par šo zāļu lietošanu un to darbību, iespējamām blakusparādībām un risku. Veltiet laiku, lai pārrunātu ar ārstu visus neskaidos jautājumus, kā arī gadījumā, ja vēlaties uzzināt vairāk informācijas. Ja Jūs piekritīsiet lietot šīs zāles, Jums pirms zāļu lietošanas lūgs aizpildīt, datēt un parakstīt 2 šīs piekrišanas veidlapas eksemplārus, no kuriem vienu vajadzēs saglabāt.

Blakusparādību, riska un drošuma monitoringa apzināšanās

Parakstot šo veidlapu, es apzinos, ka (lūdzam atzīmēt tālākos lodziņus):

- ☐ Es piekrītu lietot zāles TAS-102 (trifluridīnu-tipiracilu), ko Latvijas Zāļu valsts aģentūra vēl nav apstiprinājusi.
- ☐ Mans ārsts man ir pilnībā izskaidrojis šo zāļu lietošanu un sniedzis informāciju arī par to iedarbību, paredzamajiem riskiem, blakusparādībām un ieguvumiem, un es zinu, ka gadījumā, ja turpmāk man radīsies jautājumi, es varu uzdot tos savam ārstam.
- ☐ Man ir bijusi iespēja uzdot jautājumus par jebkādu iespējamo kaitējumu, kas man varētu rasties ārstēšanas rezultātā, un esmu saņēmis apmierinošas atbildes.
- ☐ Es piekrītu regulāriem radioloģiskiem un bioloģiskiem izmeklējumiem vai jebkādiem citiem mana ārsta ieteiktiem izmeklējumiem, lai pārliecinātos par TAS-102 (trifluridīna-tipiracila) drošumu un/vai efektivitāti manā organismā.
- ☐ Man ir sniegta pieejamā informācija par TAS-102 (trifluridīnu-tipiracilu; skatīt 1. pielikumu).

Personiskās medicīniskās dokumentācijas un personas datu izmantošanas akceptēšana

Parakstot šo veidlapu, es apzinos, ka (lūdzam atzīmēt tālākos lodziņus):

- ☐ Es piekrītu manu personas datu apstrādei. Es esmu informēts, ka jebkuri mani personas dati, kas būs apkopoti manas ārstēšanas laikā, būs kodēti, ka mana identitāte nekādā gadījumā netiks izpausta un ka jebkāda apkopotā informācija paliks konfidenciāla. Es piekrītu, ka manu medicīnisko informāciju un citus ar manu ārstēšanu saistītos personas datus var aplūkot un apstrādāt Servier grupas pārstāvji un cilvēki, kas ir tieši vai netieši iesaistīti jebkāda veida līdzjūtības zāļu lietošana Servier grupas uzdevumā vai sadarbībā ar to, ētikas komitejas dalībnieki un kompetento iestāžu pārstāvji.
- ☐ Es esmu informēts un piekritis, ka mani personas dati var tikt nosūtīti ārpus ES un ka tos var apstrādāt:
 - Cilvēki, kuri tieši vai netieši ir iesaistīti jebkāda veida līdzjūtības zāļu lietošanā Servier grupas uzdevumā.

Informācija pacientam

Pierīšanas veidlapa līdzjutības zāļu lietošanai – TAS-102 (trifluridīns-tipiracils)
Kods: LVA-95005

1. pielikums – INFORMĀCIJA PACIENTAM

Jūs vēlaties saņemt metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanai paredzētas zāles TAS-102, kas nav apstiprinātas Jūsu valstī.

Pirms piekrist šai ārstēšanai, ir svarīgi, lai Jūs izlasītu un izprastu tālāk sniegto informāciju par TAS-102. Ja Jums ir jautājumi par šo ārstēšanu, lūdz, konsultējieties ar ārstu un raugieties, lai pirms lēmuma pieņemšanas par turpmākajām darbībām, būtu saņemtas atbildes uz visiem Jūsu jautājumiem.

TAS-102 ir pētāmās zāles, kuras izstrādājis uzņēmums *Taiho*. No 2015. gada 24. jūlija klīniskajos pētījumos (Taiho sponsorētos vai Pētnieka sāktos) ārstēti kopumā 2212 pacienti. Pašlaik TAS-102 ir apstiprināts un pieejams tirgū Japānā un ASV. Uzņēmums Taiho ir iesniedzis pieteikumu reģistrācijai Eiropas Savienībā (ES)/ Eiropas Ekonomikas zonā.

Ārstēšana ar šīm zālēm

Jūs saņemsiet TAS-102 divas reizes dienā 5 dienas ar 2 dienu pārtraukumu 2 nedēļu garumā. Pēc tam seko 14 dienas, kad šīs zāles nelieto. Šāds ārstēšanas cikls tiek atkārtots ik pēc 28 dienām. TAS-102 daudzums, kādu Jūs saņemsiet, ir atkarīgs no Jūsu auguma garuma un ķermeņa masas.

TAS-102 jālieto kopā ar glāzi ūdens 1 stundas laikā pēc ēdienreizes pabeigšanas (no rīta un vakarā).

Jūs varat turpināt lietot TAS-102, kamēr vien Jūsu ārsts uzskata, ka Jums ir labums no tā, vai līdz brīdim, kad Jūs izvēlaties pārtraukt lietot šīs zāles.

Viens cikls (28 dienas) ir veidots šādi.

- | | |
|---------------------|--|
| 1. līdz 5. diena: | TAS-102 iekšķīgi 2 reizes dienā, pirmo devu lietojot no rīta katra cikla 1. dienā un pēdējo devu lietojot 5. dienas vakarā. |
| 6. līdz 7. diena: | Atgūšanās (TAS-102 nelieto) |
| 8. līdz 12. diena: | TAS-102 iekšķīgi 2 reizes dienā, pirmo devu lietojot no rīta katra cikla 8. dienā un pēdējo devu lietojot 12. dienas vakarā. |
| 13. līdz 28. diena: | Atgūšanās (TAS-102 nelieto) |

Atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu ārsts var lemt samazināt Jums lietojamo devu. Tādā gadījumā ārsts paskaidros, kāpēc tā ir noticis, un arī sniegs informāciju par jauno devu, kas Jums jālieto nākamajā ārstēšanas ciklā.

Blakusparādības vai risks

Tiks rūpīgi vērots, vai Jums nerodas kādas blakusparādības. Tomēr ārsti nezina visas blakusparādības, kādas var rasties. Daudzas blakusparādības izzūd, pārtraucot pētījuma zāļu lietošanu, taču dažos gadījumos blakusparādības var būt smagas, ilgstošas vai neizzūdošas, vai arī tas var pastiprināties, izraisot nāves iestāšanos. Ārsts Jums var lietot zāles, kas nav daļa no pētījuma, lai palīdzētu mazināt blakusparādības; šīs zāles uzskata par atbalstošo aprūpi. Tomēr par visām blakusparādībām, kas Jums rodas, Jums jāziņo pētījuma ārstam.

SERVIER – PHARMA-FORM-018-2.0-EN 95005 - LVA

Innovation Therapeutic Pole 1. redakcija, 12/01/2016 – vietējā redakcija nr. 1/ 18.01.2016.

3

a) Kādas ir iespējamās TAS-102 blakusparādības?

No 2015. gada 24. jūlija klīniskajos pētījumos (Taiho sponsorētos vai Pētnieka sāktos) ārstēti kopumā 2212 pacienti. Tālāk minētās blakusparādības ietver blakusparādības, kas novērotas šiem pacientiem. Tomēr tālāk nav uzskaitītas visas blakusparādības, jo nav uzskaitītas nebūtiskas retas blakusparādības, bet ir minētas smagas retas blakusparādības. Sarakstā iekļautās blakusparādības gan var būt saistītas ar TAS-102, gan var nebūt saistītas ar šīm zālēm, un Jums var būt arī dažas citas neminētas blakusparādības.

Lai gan daudzas no blakusparādībām, par kurām ziņoja, bija vieglas līdz vidēji smagas, dažas blakusparādības var kļūt smagas un dzīvībai bīstamas, un tās var arī pastiprināties, un rezultātā var iestāties nāve.

i) Liela iespējamība, rodas > 20% dalībnieku (jebkuras pakāpes blakusparādības)

- Kuņģa-zarnu trakts: slikta dūša, vemšana, caureja.
- Asinis: samazināts leukocītu/ neitrofilo leukocītu skaits (leikocīti ir svarīgi, palīdzot cilvēkiem cīnīties ar infekcijām vai novēršot tās); samazināts eritrocītu skaits (anēmija). Eritrocīti ir svarīgi, lai asinīs tiktu pārnēsāts skābeklis, un samazināts to skaits var izraisīt tādas simptomus kā nogurums vai elpas trūkums
- Vispārēji: nogurums.
- Vielmaiņa: ēstgribas zudums.
- Infekcija: infekcijas, piemēram, asins infekcija (var būt letāls iznākums), plaušu, iegurņa, acu, urīnceļu, zarnu trakta, ādas, aknu/žultsceļu, ar medicīnas ierīci saistītas infekcijas.

i) Biežas, rodas 3–20 % dalībnieku (jebkuras pakāpes blakusparādības)

- Kuņģa-zarnu trakts: Čūlas mutē (stomatīts), aizcietējums, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi
- Asinis: samazināts trombocītu skaits (trombocīti ir svarīgi, palīdzot asinīm sarecēt, kad ir asiņošana).
- Āda: matu izkrišana, izsitumi (ādas krāsas vai audu izmaiņas, iespējama tūlzu veidošanās un ādas lobīšanās)
- Nieres: olbaltumvielu noplūde urīnā
- Nervi: garšas sajūtas pārmaiņas, galvassāpes
- Balsta un kustību aparāts: muguras sāpes, locītavu sāpes.
- Vispārēji: drudzis, nespēks.
- Vielmaiņa: samazināts olbaltumvielu daudzums asinīs.
- Psihe: trauksmainība
- Aknas: patoloģisks augsts enzīmu, kas veidojas aknās, līmenis (kas nozīmē, ka ir traucēta aknu darbība)

iii) Retas, bet smagas blakusparādības, kas rodas < 3 % dalībnieku (3. vai augstāka pakāpe):

- Sirds: sirdslēkme, sirds muskuļa bojājums, sāpes krūškurvī, pārkā strauja vai pārkā lēna sirdsdarbība
- Aknas: aknu bojājums, dzeltena ādas vai acu krāsa (dzelte).
- Nieres: nieru bojājums, asinis urīnā.
- Galvas smadzenes: ietekme uz galvas smadzeņu vai nervu darbību, krampji, pazemināts apziņas līmenis, asins trombs.
- Kuņģa-zarnu trakts: Resnās zarnas iekaisums (simptomi ir sāpes vēderā, caureja un izkārnījumi ar asinīm), patoloģisks savienojums starp kuņģa-zarnu traktu un citām ķermeņa daļām (fistula), tievās vai resnās zarnas nosprostošanās, šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, asiņošana, zarnu čūla, aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Plaušas: asins trombs plaušās, apgrūtināta elpošana vai elpošanas apstāšanās, plaušu iekaisums, deguna asiņošana.
- Vielmaiņa: podagra (augsts urīnskābes līmenis ar tādiem simptomiem kā sarkanās jutīgas, karstas un pietūkušas locītavas, dehidratācija
- Asinsvadi: samazas zaudēšana, asins trombs kājā, pazemināts asinsspiediens, asins recēšanas traucējumi, karstuma viļņi.
- Nervi: reibonis, notirpums un tirpšana.
- Balsta un kustību aparāts: muskuļu sāpes.
- Vispārēji: gripai līdzīgi simptomi, vispārējās fiziskās veselības pasliktināšanās, kāju pietūkums

Pēcregistrācijas dati

- TAS-102 ar nosaukumu Lonsurf® kopš 2014. gada 26. maija ir bijis pieejams Japānas tirgū. Āzijā klīniskajos pētījumā un klīniskajā praksē Lonsurf saņēmuši 7000 pacientu. Šiem pacientiem novērotas šādas blakusparādības.
- Asinis: drudzis ar samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu (var būt letāls iznākums); asins recēšanas traucējumi (var būt letāls iznākums); kaulu smadzeņu darbības nomākums un nespēja veidot pietiekamu skaitu eritrocītu, leukocītu vai trombocītu (var būt letāls iznākums); samazināts trombocītu skaits (var būt letāls iznākums); samazināts eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaits vienlaikus; samazināts eritrocītu un leukocītu/neitrofilo leukocītu skaits.
- Gremošanas sistēma: inficēta fistula; caureja; asiņojoša GI čūla; tievās vai resnās zarnas nosprostošanās; slikta dūša; tievās zarnas plīsums; vemšana.
- Acis: radzenes bojājums.
- Vispārēji: drudzis; noguruma sajūta; nāve.
- Sirds: sirds mazspēja, pātrināta sirdsdarbība.
- Infekcija: infekcija; infekcija asinīs; šoks; urīnceļu infekcija
- Nieres: pārvājināta nieru darbība.
- Aknas: dzeltena ādas vai acu krāsa (dzelte); žultspūšļa infekcija, aknu darbības traucējumi

- Metabolisms: elektrolītu līdzsvara traucējumi.
- Nervu sistēma: asins trombs galvas smadzenēs (var būt letāls iznākums).
- Elpošanas sistēma: pneimonija (var būt letāls iznākums); intersticiāla pneimonija (var būt letāls iznākums); respiratorā distresa sindroms (var būt letāls iznākums); asins trombs plaušās.

b) Ar grūtniecību saistītais risks

Laikā, kamēr lietošanas humānu apsvērumu dēļ programmā lietojat TAS-102 un vēl 6 mēnešus pēc pēdējā ārstēšanas cikla Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, un Jūs nedrīkstat kļūt par tēvu bērnam. Nav zināms, kā TAS-102 ietekmē augļa attīstību vai zīdāini, kuru baro ar krūti. Sievietes TAS-102 lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Ja Jums var būt bērni (gan vīriešiem, gan sievietēm), Jums jāpiekrīt lietot efektīvu kontracepcijas metodi TAS-102 lietošanas laikā un vēl 6 mēnešus pēc TAS-102 pēdējās devas lietošanas. Jūsu ārsts ar Jums pārrunās, kāda ir efektīvākā kontracepcijas metode.

Kas notiek, ja kļūst pieejama jauna informācija?

Dažos gadījumos var kļūt pieejama jauna informācija par zālēm, ar kurām Jūs ārstē. Tādā gadījumā ārsts Jums darīs to zināmu, vai arī, ja to pirmais uzziniet Jūs, lūds, informējiet ārstu, lai Jūs kopīgi varat pārrunāt, ko tas nozīmē Jūsu ārstēšanai. Ārsts Jūs konsultēs, lai noskaidrotu, vai vēlaties turpināt ārstēties. Tādā gadījumā Jums lūgs parakstīt jaunu, mainītu šīs piekrišanas veidlapas versiju. Ja izlemsiet pārtraukt ārstēšanu, tas neietekmēs aprūpi, kādu Jūs saņemat, un ārsts nodrošinās, lai Jūs tiktu ārstēti Jums piemērotākajā veidā.

Pamatojoties uz jauno informāciju, ārsts var arī lemt, ka Jūsu labākajās interesēs ir pārtraukt Jūsu ārstēšanu. Ārsts paskaidros šāda lēmuma iemeslus un arī nodrošinās to, ka Jūs ārstē Jums vislabākajā veidā.

Brīvprātīga piekrišana/ tiesības pārtraukt ārstēšanu

Jūs pieņemat lēmumu, vai vēlaties saņemt šo ārstēšanu. Arī tad, ja izlemjat sākt šo ārstēšanu, Jūs jebkurā brīdī varat izlemt pārtraukt ārstēšanu. Jums tas jāpārrunā ar savu ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana lēmums neietekmēs Jūsu turpmāko medicīnisko aprūpi.

Jūsu ārsts var pārtraukt ārstēšanu, ja uzskata, ka tas ir Jūsu labākajās interesēs vai ja Jūs ārstēšanas laikā nevarat ievērot norādījumus.

Kas notiek pēc ārstēšanas?

Ārstēšanas ilgums būs atkarīgs no Jūsu reakcijas uz TAS-102. Jūs varat turpināt ārstēšanos tik ilgi, kamēr ārsts uzskata, ka gūstat no tās labumu. Ārstēšanu arī bez Jūsu piekrišanas var pārtraukt, ja pasliktinās Jūsu veselības stāvoklis, ja nepieņemamu blakusparādību dēļ izrādās, ka zāles netiek labi panestas, vai ja Jūs neievērojat norādījumus par ārstēšanu, ja kļūst pieejama jauna informācija, kas liecina, ka Jūs vairs negūstat labumu no ārstēšanas, vai ja Jūs neesat devis brīvprātīgu informēto piekrišanu.

Jautājumi

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo lietošanas humānu apsvērumu dēļ programmu, tās procedūrām, ar to saistītajiem riskiem un ieguvumiem vai alternatīviem ārstēšanas veidiem, lūdzam sazināties ar Jūsu ārstēšanā iesaistīto ārstu vai personālu.

Ja Jums vai Jūsu radniekiem ir kādi jautājumi par ārstēšanu vai ja rodas ar ārstēšanu saistīts kaitējums veselībai, Jums jāsaazinās ar ārstu.

Ja Jums nepieciešama neatliekamā palīdzība vai ja Jūs nonākat slimnīcā, lūdzu, informējiet ārstu, ka piedalāties programmā, kura tiek veikta ārstēšana ar TAS-102.

Lūdzu, parakstiet šo piekrišanas veidlapu tikai pēc tam, kad Jums ir bijusi iespēja uzdot jautājumus un kad esat saņēmis pieņemamas atbildes uz visiem saviem jautājumiem.