



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Elīna Sīviņa

ORCID 0000-0001-5122-8679

Metastātiska kolorektālā vēža klīniskie un ģenētiskie prognostiskie un prediktīvie marķieri

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

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – onkoloģija

Rīga, 2020. gads

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa Universitātes Onkoloģijas Institutā,
P. Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā

Promocijas darba vadītāji:

Dr. biol., profesors **Edvīns Miklaševičs**, Rīgas Stradiņa Universitāte,
Onkoloģijas institūts

Dr. med., profesore **Gunta Purkalne**, Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes
Slimnīca, Onkoloģijas klīnika

Oficiālie recenzenti:

Dr. med., profesore **Simona Doniņa**, Rīgas Stradiņa Universitāte, Latvija

Dr. med., profesors **Jānis Eglītis**, Latvijas Universitāte, Onkoloģijas katedra,
Latvija

Dr. med., profesore **Rasa Janciauskiene**, Lietuvas Medicīnas Universitāte,
Onkoloģijas Institūts, Kauņas, Lietuva

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās medicīnas
promocijas padomes atklātā sēdē 2020. gada 24. septembrī plkst. 15:00 Rīgā,
Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretārs:

Dr. med., profesore Jūta Kroiča

Saturs

Darbā lietotie saīsinājumi.....	5
Ievads.....	6
Darba mērķis.....	7
Darba uzdevumi.....	7
Darba hipotēze.....	7
Pētījuma zinātniskā novitāte.....	8
Sadarbības partneri un materiāli tehniskais nodrošinājums.....	8
Darba struktūra un autora personīgais ieguldījums.....	8
Ētiskie aspekti.....	9
1. Materiāls un metodes.....	10
1.1. Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.....	10
1.2. Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kas saņem FTD/TPI.....	11
1.3. <i>Chromothripsis</i> kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors.....	13
2. Rezultāti.....	16
2.1 Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.....	16
2.2 Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kas saņem FTD/TPI.....	28
2.3 <i>Chromothripsis</i> kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors.....	31
2.4 Delēciju analīze.....	36
3. Diskusija.....	43
3.1. Nerezecējama mKRV analīze P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.....	43
3.2. Klīnisko prognostisko un prediktīvo faktoru analīze pacientiem, kas saņem FTD/TPI.....	47
3.3. <i>Chromothripsis</i> kā metastātiska kolorektālā vēža prediktīvais faktors.....	49
Secinājumi.....	54

Praktiskās rekomendācijas.....	55
Izmantotā literatūra.....	56
Publikācijas un tēzes par darba tēmu.....	62
Pateicības.....	65

Darbā lietotie saīsinājumi

5-FU	5-fluoruracils	
<i>BRAF</i>	<i>B-Raf</i> protoonkogēns	<i>B-Raf</i> proto-oncogene, serine-threonine kinase
CNV	kopiju skaita variācijas	<i>copy number variations</i>
COSMIC	vēža somatisko mutāciju katalogs	<i>catalogue of somatic mutations in cancer</i>
dMMR	nepietiekama gēnu kļūdu labošana	<i>mismatch repair deficient</i>
DT	datortomogrāfija	
EGFR	epidermālā augšanas faktora receptors	<i>epidermal growth factor receptor</i>
FTD/TPI	trifluridīns/tipiracils	<i>Trifluridine/Tipiracil</i>
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse	
<i>KRAS</i>	<i>Kirsten Ras</i> onkogēns	<i>Kirsten ras oncogene homolog</i>
KRV	kolorektāls vēzis	
LPI	lūzumpunktu indekss	<i>breakpoint instability index</i>
mKRV	metastātisks kolorektāls vēzis	
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>
PFS	bezprogresijas izdzīvotība	<i>progression free survival</i>
pMMR	pietiekama gēnu kļūdu labošana	<i>mismatch repair proficient</i>
TNM	audzējs, limfmezgli, metastāzes (klasifikācija)	<i>Tumor, Node, Metastases (staging system)</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 izraisītas 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, sigmveida 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 biomarkķerus.

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 līdzjūtības 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. Pētījums veikts saskaņā ar Helsinku deklarāciju atbilstoši labas klīniskās prakses nolikumam. Visi pētījumā iesaistītie pacienti ir parakstījuši informētās piekrišanas formu divos eksemplāros, no kuriem viens eksemplārs glabājas pie pacienta, bet otrs – P.Stradiņa KUS Onkoloģijas klīnikā.

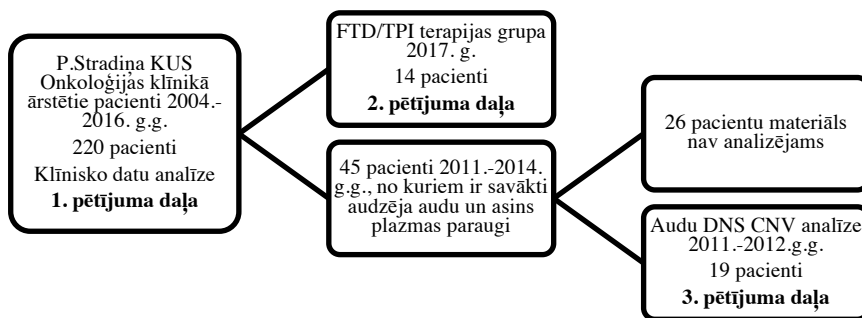
Visi pacienti, kas piedalījās FTD/TPI pirmsreģistrācijas pacientu atbalsta programmā, ir parakstījuši pētāmā informētās rakstveida piekrišanas formu.

1. Materiāls un metodes

Pētnieciskais darbs sastāv no 3 daļām (1.1. 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.



1.1. att. Promocijas darba uzbūve

1.1. 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.

1.2. 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 neitrofilo leikocītu 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.

1.3. *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. līdz 2012. gadam.

Iekļaušanas kritēriji:

1. Histoloģiski pierādīta metastātiska resnās vai taisnās zarnas adenokarcinoma;
2. Radioloģiski mērāmi lielumi, atbilstoši RECIST v1.1 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. Pacientiem ir indicēta FOLFOX tipa pirmās līnijas ķīmijterapija;
7. Apmierinoša orgānu un kaulu smadzeņu darbība: absolūtais neitrofīlo leukocītu 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 (1.1. tab.).

1.1. 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.

2. Rezultāti

2.1. 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 $63 \pm SD10,2$ (22–78, 95 %KI 62–65) gadi. 28 pacienti (12,7 %) bija jaunāki par 50 gadiem.

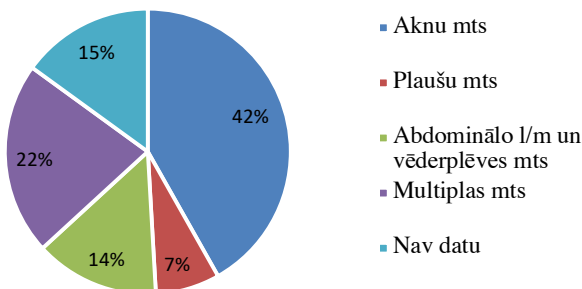
106 pacientiem (48,2 %) mKRV diagnosticēts laika posmā no 2004. līdz 2011. gadam, bet 114 pacientiem (51,8 %) – no 2012. līdz 2016. gadam.

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 (2.1. att.).

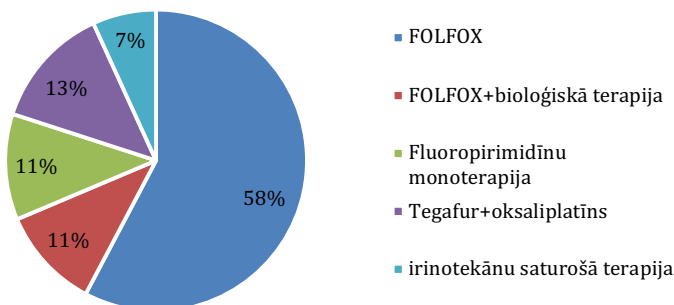


2.1. att. **Metastāžu lokalizācija pētījumā iekļautajiem pacientiem**

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 %) (2.2. att.).



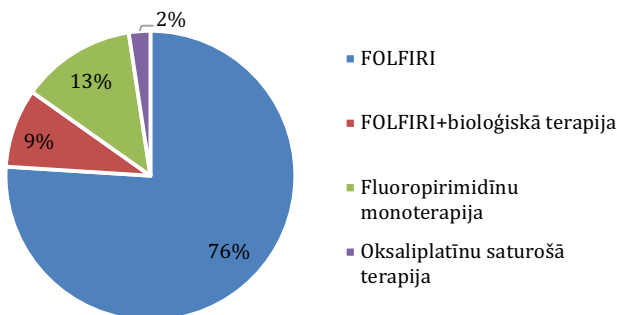
2.2. att. **Pirmās līnijas ķīmijterapija**

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 %.

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 %), (2.3.att.).



2.3. 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.

Izdzīvotības analīze

Kopējā izdzīvotība un bezprogresijas izdzīvotība visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem (n = 220) atspoguļota 2.1. tabulā. Vidējā kopējā izdzīvotība (mOS) bija 17 mēneši, bet vidējā bezprogresijas izdzīvotība (mPFS) – 8 mēneši. 5 gadu kopējā izdzīvotība bija 3,1 %.

2.1. 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 (2.2. tabula).

2.2. 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 2.3. 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.

2.3. tabula

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

Pac. grupa	FOLFOX	FOLFOX + bio terapija	Fluoro-pirimidīnu mono	Tegafur + ox	Iri	p
mPFS (mēneši)						
Visi	8 mēn.	10 mēn.	8 mēn.	7 mēn.	5 mēn.	0,28
Sinhr mKRV	9 mēn.	10 mēn.	8 mēn.	6 mēn.	6 mēn.	0,327
Metahr mKRV	8 mēn.	8 mēn.	5 mēn.	7 mēn.	5 mēn.	0,617
mOS (mēneši)						
Visi	18 mēn.	16 mēn.	13 mēn.	18 mēn.	14 mēn.	0,415
Sinhr mKRV	18 mēn..	24 mēn.	13 mēn.	18 mēn.	14 mēn.	0,09
Metahr 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 – irinotekānu saturošā terapija; sinhr – sinhrons; metahr – metahrons; pac – pacienti; bio – bioloģiskā; mono - monoterapija

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.

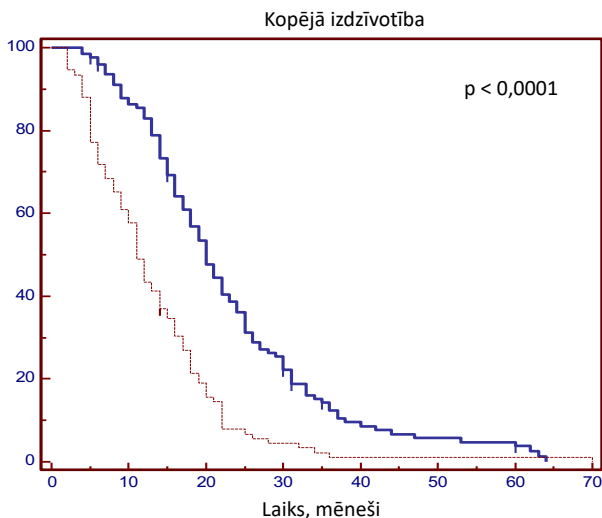
Kopējā izdzīvotība bija labāka pacientiem, kas saņēma otrās līnijas ķīmijterapiju – gan sinhrona mKRV, gan metahrona mKRV apakšgrupā (2.4. tabula). Pacientiem, kas bija saņēmuši otrās līnijas ķīmijterapiju (n = 125), mOS bija 20 mēn., salīdzinot ar mOS 11 mēn. pacientiem, kas terapiju neturpināja (HR 0,36, p < 0,0001) (2.4. att.). 5 gadu OS bija 3,8 % vs 0 %.

2.4. tabula

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)



2.4. att. **Kapšana-Meijera 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 2.5. 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 ($p = 0,03$).

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

Grupa	FOLFIRI	FOLFIRI + mab	Fluoropirimidīni mono	Ox	Nav 2. līn. ter.	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

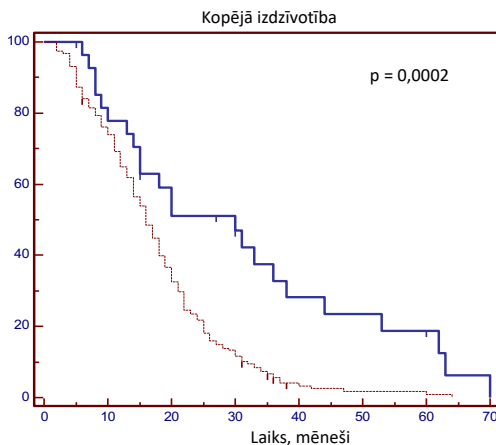
mOS – median overall survival (vidējā kopējā izdzīvotība); mPFS2 – median progression free survival (vidējā bezprogresijas izdzīvotība); ox – oksaliplatīnu saturoša terapija

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 (2.6. 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).

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)



2.5. 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 zila līnija – < 50 gadiem, sarkanā līnija – ≥ 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 (2.7. tabula).

2.7. tabula

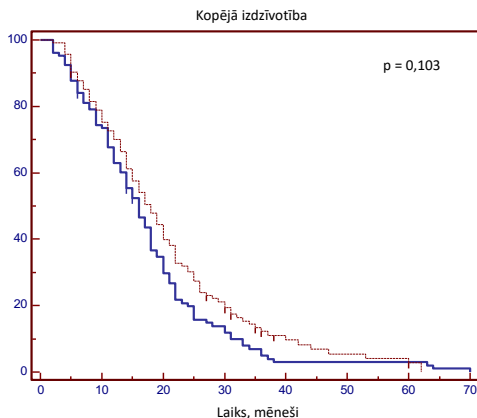
Dzīvildzes rādītāji atkarībā no diagnosticēšanas gada

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 12mPFS	63,5 % 17,1 %	57,6 % 24 %			
mOS	16 mēn.	18 mēn.	0,1036	1,2679	0,9527– 1,6873
1yOS 2yOS 5yOS	63 % 19,8 % 2,9 %	70 % 30,1 % 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)

Labāka mOS, 1 gada OS un 2 gadu OS bija pacientiem, kas terapiju saņēma pēc 2012. gadā, bet statistiskā ticamība netika sasniegta (2.6. attēls).

Izdzīvotības rādītāji bija sliktāki pacientiem, kuriem diagnosticēšanas brīdī bija multiplas metastāzes vairākos orgānos: mPFS 8 mēn un mOS 14,5 mēn (2.8. tabula). Vislielākā grupa bija pacienti ar aknu metastāzēm (n = 92), šajā grupā mPFS bija 8 mēn., bet mOS – 17 mēn.



2.6. 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.

2.8. 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)

2.2. 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 2.9. tabulā.

2.9. tabula

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 %)
KRAS 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 – 1 III stadija – 5	8 (57,2 %) 6 (42,8 %) 22 mēneši (8–36)
Vidējais laiks no pirmās ķīmijterapijas līnijas uzsākšanai līdz iekļaušanai pētījumā > 18 mēneši ≤ 18 mēneši	32,2 mēneši (8–90) 9 (64,3 %) 5 (35,7 %)
Iepriekš saņemto ķīmijterapijas līniju skaits	2,7 (2–4)

2.9.tabulas turpinājums

Parametrs	Biežums (%)
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.

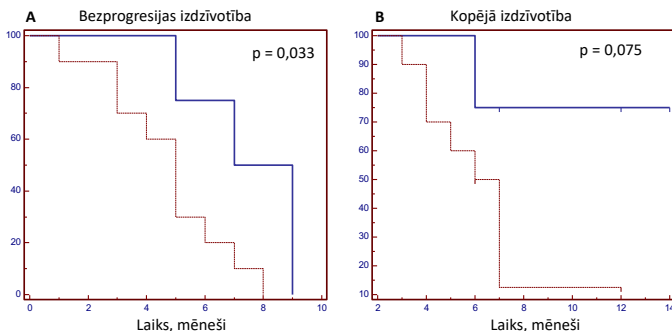
4 (28,5 %) pacientiem terapijas laikā attīstījās 3.–4. pakāpes neutropēnija, vienam pacientam (7,1 %) caureja, bet šķebināšana novērota 5 (35,7 %) pacientiem.

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 neutrofilo 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; $p = 0,075$) (2.7. attēls).

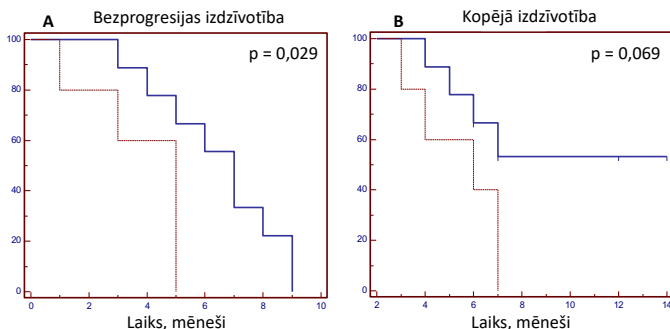
Analizējot iepriekš saņemtās terapijas ilgumu, tika konstatēts, ka pacientiem, kuri pētījumā tika iekļauti > 18 mēnešus no metastātiska kolorektālā vēža diagnosticēšanas brīža, bija garāks PFS un OS. mPFS bija 7 mēneši pacientiem ar garo intervālu, bet pacientiem ar intervālu ≤ 18 mēnešiem līdz

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; $p = 0,069$) (2.8. attēls).



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

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



2.8. 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; $p = 0,069$)

2.3. *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 2.10. 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.

Pacientu klīnisko rādītāju raksturojums (n = 19)

Parametrs	Biežums (%)
Vecums	63,15 gadi (38–78)
Dzimums: Vīrieši Sievietes	11 (57,89 %) 8 (42,11 %)
Audzēja lokalizācija: Kreisā puse – lejupejošās, sigmoidveida zarnas un taisnās zarnas vēzis Labā puse – augšupejošās un šķērszarnas vēzis	11 (57,89 %) 8 (42,11 %)
Diferenciācijas pakāpe: Nezināma G2 G3	1 (5,26 %) 13 (68,42 %) 5 (26,32 %)
Metastāzes: Sinhronas Metahronas vidējais laiks līdz metastāžu diagnosticēšanai 12,25 mēneši (9–18) II stadija – 3 pacienti III stadija – 1 pacients	15 (78,95 %) 4 (21,05 %)
Metastāzes: Tikai aknās Vairākos orgānos	10 (52,63 %) 9 (47,37 %)
KRAS mutācija: Wild type (mutācijas nav) Mutācija 12. kodonā Mutācija 13. kodonā Nav datu	10 (52,64 %) 7 (36,84 %) 1 (5,26 %) 1 (5,26 %)
Seruma KEA līmenis pirms ārstēšanas: KEA ≤ 5,5 ng/ml KEA > 5,5 ng/ml KEA līmenis, ng/ml	7 (36,84 %) 12 (63,16 %) 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) (2.11. 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).

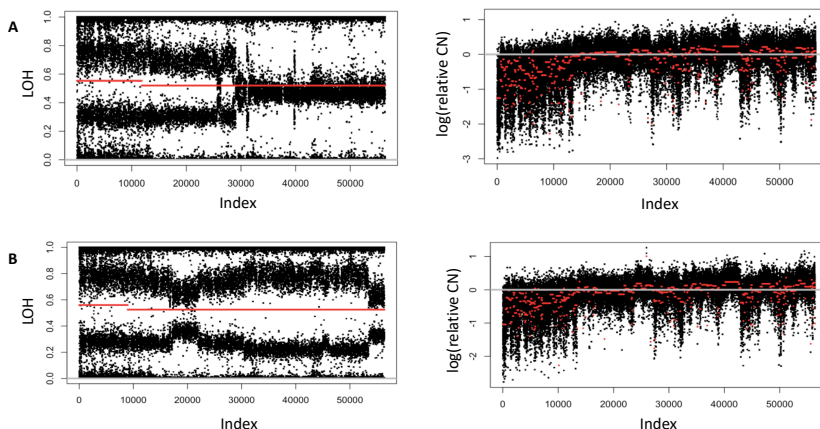
2.11. tabula

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)
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. Pacientam nr. 14 tika konstatēts *chromothripsis* 20 hromosomās. Katra pacienta vēža audos tika analizētas visas hromosomas un atainotas grafiski 2.9. attēlā.



2.9. att. Kopiju skaita variāciju analīze

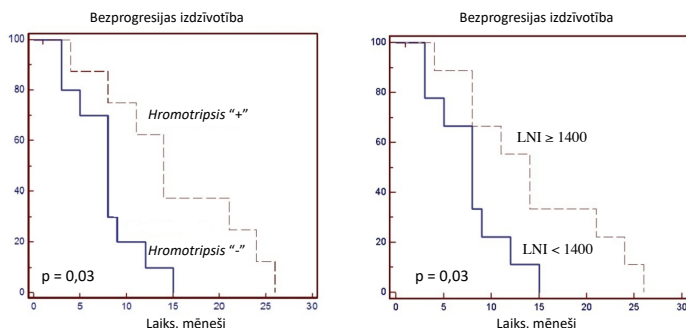
A – 1. hromosoma ar *chromothripsis* fenomenu (pacients nr. 14), BPI 365. B – 8. pacienta hromosoma 1 ar *chromothripsis* fenomenu, BPI 349

Chromothripsis ietekme uz izdzīvotību

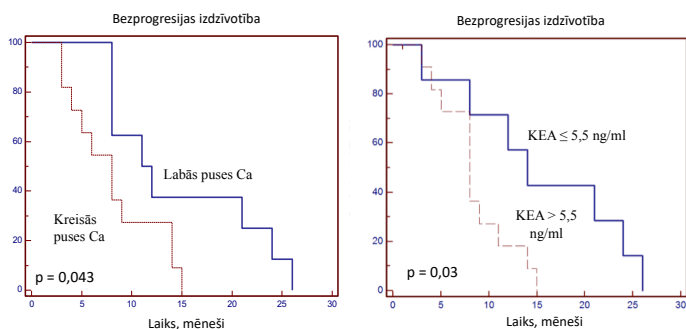
Kopējā pētāmo pacientu grupā aprēķinātā vidējā bezprogresijas izdzīvotība (mPFS) bija 8 mēneši, 1 gada PFS – 33,3 %, bet 2 gadu PFS – 5,6 %. Vidējā kopējā izdzīvotība (mOS) bija 21 mēnesis, 1 gada OS – 78,9 %, 2 gadu OS – 42,1 %, 3 gadu OS 21,1 %.

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 pacientiem ar augstu lūzumpunktu nestabilitātes indeksu. Pacientiem ar $LPI \geq 1400$ mPFS bija 14 mēneši, bet pacientiem ar $LPI < 1400$ mPFS bija 8 mēneši (HR 3,43; $p = 0,03$) (2.10. attēls).

Pacientiem, kuriem pirms terapijas uzsākšanas KEA nebija paaugstināts ($\leq 5,5$ ng/ml), mPFS bija 14 mēneši, bet pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu KEA līmeni mPFS bija 8 mēn. (HR 0,29; $p = 0,03$) (2.11. attēls). Savukārt pacientiem ar metastātisku taisnās zarnas vai sigmoidveida zarnas vēzi mPFS bija 8 mēneši, salīdzinot ar pacientiem ar metastātisku resnās zarnas vēzi, kuriem mPFS bija 11,5 mēneši (HR 0,33; 95 %KI 0,11-0,97; $p = 0,043$).



2.10. att. **Chromothripsis un LNI ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību**
mPFS pacientiem bez *chromothripsis*: 8 mēneši; mPFS pacientiem ar *chromothripsis*: 14 mēneši; HR 3,43; 95 %KI 1,07–10,99; $p = 0,03$. mPFS pacientiem ar LNI ≥ 1400 : 14 mēneši, mPFS pacientiem ar LNI < 1400 ir 8 mēneši, HR 3,43, $p = 0,03$. LNI – lūzumpunktu nestabilitātes indekss



2.11. att. **Klīnisko faktoru ietekme uz bezprogresijas izdzīvotību**
Vidējā bezrecidīva izdzīvotība (mPFS) pacientiem ar labās puses audzēju (resnā zarna): 11,5 mēneši; mPFS pacientiem ar kreisās puses audzēju: 8 mēneši; HR 0,33, $p = 0,043$. mPFS pacientiem ar paaugstinātu KEA: 8 mēneši; mPFS pacientiem ar KEA $\leq 5,5$ ng/ml: 14 mēneši; HR 0,29, $p = 0,03$. KEA – karcinoembrionālais antigēns, Ca – karcinoma

Pacientiem 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. Pacientiem, 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; $p = 0,69$).

2.4. 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 2.12. 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).

2.12. tabula

Pacientu klīnisko rādītāju raksturojums (n = 10)

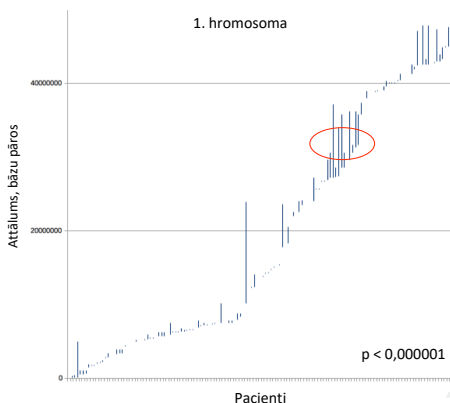
#	PFS, mēn	Vecums	G	KEA ng/ml	Primārā audzēja lokalizācija	Metastāžu lokalizācija	KRAS
21	4	74	2	343,6	taisnā zarna	plaušas, aknas	mut
14	6	74	2	19,5	resnā zarna	aknas, vēderplēve	-
3	8	38	2	7,1	resnā zarna	vēderplēve	wt

2.12. tabulas turpinājums

#	PFS, mēn	Vecums	G	KEA ng/ml	Primārā audzēja lokalizācija	Metastāžu lokalizācija	KRAS
6	8	68	3	644,4	resnā zarna	aknas, virsnieres, retro- peritoneālie 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); G – 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 2.12. attēlā.



2.12. 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 epigēnētiskajā regulācijā un 5) gēni ar neskaidru lomu onkoģenēzē. Biežāk konstatētās gēnu delēcijas ir apkopotas 2.13. tabulā.

2.13. tabula

Identificētās gēnu delēcijas 10 pacientiem ar *chromothripsis*

1. Gēni, kas ir iesaistīti šūnas proliferācijā, medikamentu rezistences veidošanās procesā		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC
COL11A1	COL11A1 ir pārekspresēts recidivējoša nesīkšūnu plaušu vēža gadījumos. Tas veicina šūnu proliferāciju, migrāciju, invāziju un medikamentu rezistenci (Shen et al., 2016).	1174/41930
MAD2L1	Iespējama saistība ar rezistences veidošanos pret ķīmijterapiju (Lopez-Saavedra et al., 2016).	70/32840
ADAM29	ADAM29 ekspresija un gēna patogēnie varianti būtiski ietekmē krūts un kolorektālā vēža šūnu proliferāciju, migrāciju un invāziju (Ashktobar et al., 2010).	510/33364
GPM6A	Potenciāls cilvēka limfoleikozes asociētais onkogēns (Charfi et al., 2014).	167/32746
EPHA7	Samazināta EphA7 mRNS ekspresija konstatēta prostatas vēža šūnās (Guan et al., 2009).	616/34447
ADK	ADK ekspresija ir ievērojami augstāka kolorektālā vēža šūnās, salīdzinot ar audzēja stromas šūnām (Giglioni et al., 2008).	81/32840
NRG3	Neiroregulīnu gēnu saimes loceklis, kas kodē tirozīnkināzes receptoru ERBB3 un ERBB4 ligandus (epidermālā augšanas faktora receptoru saimes pārstāvji).	458/33190
2. Iespējamie audzēja nomācējgēni		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC
ROBO2	Samazināta ROBO2 ekspresija ir konstatēta prostatas vēža audos (Lopez-Saavedra et al., 2016).	753/42092

2.13.tabulas turpinājums

Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC
CADM2	Gēna metilēšana un samazināta CADM2 audzēja nomācējgēna ekspresija ir asociēta ar nieru šūnu audzēja progresiju. Pazemināta CADM2 ekspresija saistīta ar augstu hepatocelulārās karcinomas recidīva risku pēc radikāli veiktas aknu operācijas (He et al., 2013; Yang et al., 2014).	297/41801
FAT4	FAT4 funkcionē kā kuņģa, krūts un kolorektālā vēža audzēja nomācējgēns (Cai et al., 2015; Hou et al., 2016; Yu et al., 2015).	1907/33867
TSG1	TSG ekspresija korelē ar kuņģa vēža izdzīvotību. TSG1 delēcija atklāta prostatas vēža šūnās (Lee et al., 2003; Sun et al., 2006).	109/32746
CTNNA3	CTNNA3 ir hepatocelulārās karcinomas audzēja nomācējgēns. Ekspresijas zudums konstatēts daudzu ļaundabīgu audzēju šūnās (He et al., 2016; Smith et al., 2006).	504/32927
3. Epiģenētiskie regulatori		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC
MIR4275	miR-4275 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	
MIR1269A	miR-1269 veicina KRV metastāžu rašanos. miR-1269a ir paaugstināts vēlīna KRV gadījumā. Veicina hepatocelulārās karcinomas proliferāciju, nomācot FOXO1 (Yang et al., 2014; Bu et al., 2015).	
MIR2054	miR-2054 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	
MIR4643	miR-4643 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	
MIR4490	miR-4490 ir īsa nekodējošā RNS daļa. Nav zināma funkcija.	
LINC02549	Nav zināma funkcija.	
PRDM9	Gēna kodētais proteīns piedalās mejozē. Palielināta ekspresija ir konstatēta vairāku veidu malignos audzējos (Houle et al., 2018).	701/32967
4. Neskaidras nozīmes gēni		
Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC
GABRG1	Membrānas proteīns, kas inhibē neirotransmisiju, saistoties ar benzodiazepīna receptoriem.	403/41616

2.13.tabulas turpinājums

Gēns	Apraksts, gēna nozīme	COSMIC
<i>COX7B2</i>	Citohromoksidāze. 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 glukuronsiltransferāze, 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-endomannoizidāzi, Goldži kompleksa proteīnu. Nav zināma saistība ar audzējiem.	123/32809
<i>FUT9</i>	Glikoziltransferāžu saimes loceklis – fukoziltransferāze 9. FUT9 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 trofoblasta 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

2.13. tabulas turpinājums

5.Prokadherīnu/kadherīnu saime		
Gēns	Apraksts	COSMIC
PCDH10	PCDH10 inhibē aizkuņģa dziedzera vēža šūnu proliferāciju, invāziju un migrāciju (Qiu et al., 2016). PCDH10 epigēnētiska inaktivācija ir nozīmīga kolorektālā vēža onkoģenēzē, vēža invāzijā un metastazēšanās procesā. Tas tiek uzskatīts par nozīmīgu audzēja nomācējgēnu (Zhong et al., 2017). PCDH10 funkcijas zudums veicina aknu metastāžu veidošanos. PCDH10 delēcija ir nelabvēlīgs KRV prognostisks marķieris (Jao et al., 2014).	763/32849
PCDH18	PCDH18 ir bieži inaktivēts KRV šūnās promotera metilācijas rezultātā (Zhou et al., 2017).	563/32837
CDH18	CDH18 ir saistīts ar KRV attīstību (Venkatachalam et al., 2011; Chalmers et al., 1999). Gēna mutācija vai inaktivācija var veicināt audzēja proliferāciju.	670/33085
CDH12	Kadherīns-12 veicina kolorektālā vēža šūnu proliferāciju un veicina progresiju. Augsta CDH12 ekspresija asociēta ar audzēja invāzijas dziļumu un sliktāku prognozi. CDH12 ir jauns kolorektālā vēža diagnostisks un prognostisks marķieris (Ma et al., 2016).	560/32970
CDH10	CDH10 mutācija var inaktivēt šūnu adhēziju. Mutācija aprakstīta MSI-H kolorektālā vēža un kuņģa vēža gadījumos (An et al., 2015).	799/33400
PCDH15	PCDH15 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 onkoģēnu (*CDH12*, *GPM6A*, *ADAM29*, *COL11A1*) delēcijas. 60 % pacientu konstatēta *COL11A1* delēcija. Pacienti 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.

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

2.14. tabula

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
<i>ROBO2</i>										
<i>ROBO1</i>										
<i>CADM2 GBE1</i>										
<i>PROS1 NSUN3 DHFRL1 EPHA6</i>										
<i>PRKAA2 C1orf168</i>										
<i>NEGR1</i>										
<i>LRRIQ3 TNNI3K FPGT-TNNI3K</i>										
<i>ELTD1</i>										
<i>COL11A1</i>										
<i>MIR4275</i>										
<i>GABRG1 GABRA2 GABRA4 COX7B2</i>										
<i>ADGRL3</i>										
<i>TECRL</i>										
<i>miR-1269</i>										
<i>UGT2B4</i>										
<i>MAD2</i>										
<i>FAT4</i>										
<i>PCDH10</i>										
<i>PCDH18</i>										
<i>DCLK2 LRBA</i>										
<i>FSTL5</i>										
<i>GALNTL6</i>										
<i>ADAM29</i>										
<i>GPM6A</i>										
<i>CDH18</i>										
<i>CDH12 PRDM9 CDH10</i>										
<i>FAM174A ST8SIA4 SLCO4C1</i>										
<i>PRR16 FTMT</i>										
<i>KHDRBS2</i>										
<i>EYS</i>										
<i>LINC02549</i>										
<i>BAI3</i>										
<i>MIR-4643 LOC101929083</i>										
<i>EPHA7 TSG1 MANEA FUT9</i>										
<i>GRIK2</i>										
<i>mir-4465</i>										
<i>SSPO</i>										
<i>SGCZ</i>										
<i>PCDH15 MTRNR2L5</i>										
<i>CTNNA3</i>										
<i>ADK</i>										
<i>NRG3</i>										
<i>MIR-4490 miR-1261</i>										
<i>CNTN5</i>										

Dzeltenā krāsā - delēcija

3. 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, neitrofilo leukocītu 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 molekulārajam ģenētikai un jauniem medikamentiem, aizvien vairāk tiek atklāti jauni prediktīvi un prognostiski marķieri.

3.1. 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 atsiļāti 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 analizē 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 analizē 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. līdz 2011. gadam (*Skuja et al.*, 2012). Interesanti, ka metahrona mKRV pacientiem bija labāka mPFS un mOS, bet mūsu kopējā pacientu analizē, 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.

3.2. 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, dubultklā, 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 leikopēnija, 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.

3.3. *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 patogēnēzi, 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 dažādu lokalizāciju audzēju analīzē, kurā iekļauti tikai divi kolorektālā vēža pētījumi. Mūsu publikācijas datus piemin arī *van Poppelen et al.* (2018) uveālās melanomas pētījuma publikācijā. Autori piemin varbūtību, ka audzējs ar *chromothripsis* ir biežāk metastātisks un tiek diagnosticēts vēlīni, kas izskaidro publikāciju datus par šīs genomiskās izmaiņas saistību ar sliktu prognozi, kā arī pieņem to, ka metastāzes ar *chromothripsis* varētu labāk reaģēt uz medikamentozu terapiju.

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.

Mūsu pētījumā tika pierādīta *chromothripsis* saistība ar garāku laiku līdz pirmajai progresijai pēc ķīmijterapijas saņemšanas, bet netika novērota kopējās dzīvildzes pagarināšanās. Kopējo dzīvildzi ietekmē daudzi faktori – gan pacienta vispārējais stāvoklis, blakusslimības un vecums, gan pielietotās ķīmijterapijas veids un secība, gan paša audzēja molekulāri ģenētiskās īpašības.

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 ģēnu delēcija. Pētījums parāda, ka *MIR1269A* pārekspresija veicina hepatocelulārās karcinomas proliferāciju un metastāžu formēšanos (*Yang et al.*, 2014). Mūsu pētījumā konstatētas *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 neitropēnija 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. Pacienti 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 neutropēnijas 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. 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.
2. 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.
3. 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., Rupp, E. 2017. An integrated computational and experimental study uncovers FUT9 as a metabolic driver of colorectal cancer. *Molecular Systems Biology*, 13(12):956.
4. 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., Zube, 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.
5. Bu, P., Wang, L., Chen, K.Y., Rakhilin, N., Sun, J., Clossa, 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Colucci, G., Gebbia, V., Paoletti, G., Giuliani, F., Caruso, M., Gebbia, N., Carteni, 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. He, B., Li, T., Guan, L., Liu, F.E., Chen, X.M., Zhao, J., Lin, S., Liu, Z.Z., Zhang, H.Q. CTNNA3 is a tumor suppressor in hepatocellular carcinomas and is inhibited by miR-425. *Oncotarget*, 7(7):8078-89
16. 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. *Biochem Biophys Res Commun*, 435(4) ;526-532.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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. Largin: a molecular regulator of mammalian cell size control. *Molecular Cell*, 53(6):904-915.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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 Academia of Sciences of the United States of America*, 107(35):15619-15624.
 27. 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.
 28. 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.

29. 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.
30. López-Saavedra, A., Ramírez-Otero, M., Díaz-Chávez, J., Cáceres-Gutiérrez, R., Justo-Garrido, M., Andonegui, M.A., Mendoza, J., Downie-Ruíz, 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.
31. López-Saavedra, A., Ramírez-Otero, M., Díaz-Chávez, J., Cáceres-Gutiérrez, R., Justo-Garrido, M., Andonegui, M.A., Mendoza, J., Downie-Ruíz, 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Moriwaki, T., Fukuoka, S., Masuishi, T., Takashima, A., Kumekawa, Y., Kajiwara, 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. 2019. 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.

37. Przybytkowski, E., Lenkiewicz, E., Barrett, M.T. 2014. Chromosome-breakage genomic instability and chromothripsis in breast cancer. *BMC Genomics*, 15(1):579.
38. 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.
39. 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(suppl_6):512P.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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*, 15;22(2):229-237.
48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.

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., Zvirbulis, 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 recenzējamajos 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 kolorektālā 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.