

## **Chromothripsis kā metastātiska kolorektāla vēža prognostiskais faktors**

*Elīna Skuja<sup>1</sup>, Dagnija Kalniete<sup>1</sup>,  
Miki Nakazawa-Miklaševiča<sup>1</sup>, Zanda Daneberga<sup>1</sup>,  
Arnīs Āboliņš<sup>2</sup>, Gunta Purkalne<sup>1</sup>, Edvīns Miklaševičs<sup>1</sup>*

*Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija*

<sup>1</sup> *Onkoloģijas institūts*

<sup>2</sup> *Patoloģijas katedra*

**Ievads.** Kolorektālā vēža mirstība pasaulē samazinās, bet joprojām ir vērojamas pacientu izdzīvotības atšķirības, ko ietekmē pacientu demogrāfiskie rādītāji, audzēju heterogenitāte un ārstēšanas stratēģija. Diagnosticēšanas brīdī 24 % kolorektālā vēža slimnieku ir attālas metastāzes, bet ap 50 % pacientu attīstās metastāzes piecu gadu laikā pēc radikālas II-III stadijas vēža ārstēšanas. Dažādu ģenētisko izmaiņu ietekme uz vēža patoģenēzi, prognozi un terapijas rezistenci ir plaši pētīta un aprakstīta pēdējās desmitgadēs. Kancerogēnēzes laikā šūnas uzkrāj ģenētiskās izmaiņas (mutācijas, hromosomālās aberācijas, epigenētiskās izmaiņas), kas piešķir tām audzēja specifiskās īpašības, tostarp neierobežotu dalīšanās spēju, izvairīšanos no apoptozes, neovaskularizāciju, spēju migrēt un veidot metastāzes. *Chromothripsis* ir multipla hromosomāla fragmentācija, kas ietver multiplas tumora supresorgēnu delēcijas un palielinātu onkogēnu kopiju skaitu, tā biežums kolorektālā vēža slimniekiem un ietekme uz prognozi ir neskaidra.

**Darba mērķis, materiāls un metodes.** Pētījumā tika iekļauti 19 pacienti ar metastātisku kolorektālo vēzi, kuri bija saņēmuši ķīmijterapiju Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā no 2011. līdz 2012. gadam. Pacienti tika novēroti 25,5 mēnešus (3-48 mēn.). 18 pacienti saņēma FOLFOX tipa pirmās līnijas ķīmijterapiju, pēc progresijas 15 pacienti saņēma otrās līnijas terapiju. Vēža DNS tika iegūta no formalinā fiksētiem un parafīna blokos ieguldītiem audzēja audu paraugiem ar *QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen)*, DNS restaurācija tika veikta ar *Illumina DNA Restoration Kit (ASV)*, SNP analīze – ar *Infinium HumanOmniExpress- 12 v1.0 FFPE BeadChip Kit* un *HiScan (ASV)*. Datu apstrāde veikta ar *GenomeStudio (ASV)* programmu. Kopējā un bezrecidīva izdzīvotība tika aprēķināta, izmantojot *Kaplan-Meier* metodi un *log-rank* testu. Statistiskajai analīzei izmantota programma *MedCalc*.

**Rezultāti.** Kopējais DNS lūzumpunktu skaits (jeb lūzumpunktu nestabilitātes indekss – LNI) vēža audos pētāmajā grupā bija 368-4009. Lielākais lūzumpunktu skaits novērots 1. hromosomā (27-365) un 2. hromosomā (25-315), vismazākais lūzumpunktu skaits novērots 21. hromosomā (7-99). Desmit paraugos (52,6 % paraugu) tika novērota multipla hromosomāla fragmentācija jeb *chromothripsis* (> 100 lūzumpunkti vienā hromosomā), tā visbiežāk konstatēta 1., 2. un 6. hromosomā. Netika konstatēta LNI un *chromothripsis* sakarība ar klīniskajiem datiem – vēža lokalizāciju un stadiju, CEA līmeni asinīs, KRAS gēna stāvokli.

Zemāki bezrecidīva izdzīvotības rādītāji novēroti pacientiem ar paaugstinātu CEA līmeni, KRAS mutāciju un vēža lokalizāciju sigmveida un taisnajā zarnā. Augstāki bezrecidīva izdzīvotības rādītāji novēroti pacientiem ar *chromothripsis* fenomenu un augstu LNI (> 1400). Vidējā bezrecidīva izdzīvotība (mPFS) šādiem pacientiem ir 14 mēneši, bet bez *chromothripsis* – 8 mēneši (HR 3,43, 95 % TI 1,07-10,99, p = 0,03). Statistiski nozīmīgi kopējās izdzīvotības (OS) rādītāji netika sasniegti. Tika analizēta LNI un *chromothripsis* ietekme uz pacientiem ar atšķirīgiem klīniskajiem rādītājiem (piemēram, CEA, KRAS stāvokli, primārā audzēja lokalizāciju), bet pacientu skaits grupās bija pārāk mazs, lai sasniegtu statistisko ticamību. Pacientiem ar *chromothripsis* un CEA ≤ 5,5 ng/ml mPFS bija 22,5 mēneši, bet pacientiem bez *chromothripsis* un CEA > 5,5 ng/ml – 8 mēneši (p = ns).

### **Secinājumi.**

1. *Chromothripsis* 52,6 % pacientu tika konstatēts > 3 hromosomās, kas ir biežāk nekā literatūrā aprakstītajos pētījumos.
2. Augsts lūzumpunktu nestabilitātes indekss un *chromothripsis* ir saistīts ar labāku bezrecidīva izdzīvotību.