

KRAS un CEA kā metastātiska kolorektālā vēža prognostiskie marķieri

Elīna Skuja, Dagnija Kalniete, Gunta Purkalne, Edvīns Miklaševičs

Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija

Ievads. Kolorektālais vēzis ir heterogēna ģenētiska slimība. Viens no biežāk izmantotajiem prognostiskajiem un prediktīvajiem ģenētiskajiem faktoriem ir KRAS gēns, kas nosaka anti-EGFR antivielu terapijas efektivitāti un pacientu bezrecidīva un kopējo dzīvildzi. Ikdienas praksē slimības gaitas monitorēšanā tiek izmantots vēža marķieris karcinoembrionālais antigēns (CEA), kas ir lēta, bet mazjūtīga izmeklēšanas metode un nav izmantojama visiem pacientiem.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Analizēti 27 pacienti ar metastātisku kolorektālo vēzi, kas ārstējās P. Stradiņa KUS laikposmā no 2011. gada augusta līdz 2012. gada septembrim. Visiem pacientiem tika noteikts CEA līmenis pirms ārstēšanas uzsākšanas un pirms katra ķīmijterapijas kursa. Audzēja progresija tika noteikta, izmantojot radioloģiskus izmeklējumus (datortomogrāfiju). KRAS gēna 12. un 13. kodona mutāciju klātbūtni noteica 25 metastātiska kolorektāla vēža slimnieku audzēju audu paraugos. DNS izdalīja no formālīnā fiksētiem un parafīna blokos ieguldītiem audzēju audu paraugiem ar *QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen)*, vadoties pēc ražotāja instrukcijām. KRAS gēna 12. un 13. kodona mutāciju klātbūtni noteica ar sekvenēšanas analīzi, izmantojot *3130 ABI PRISM* ģenētisko analizatoru (*Applied Biosystems*). Iegūtos datus analizēja, izmantojot *Sequencing Analysis 5.3.1* datu analīzes programmu.

Rezultāti. 21 no 27 pacientiem izmeklējums bija kvalitatīvs un interpretējams KRAS rezultāts. Pieciem pacientiem rezultāts bija šaubīgs, bet vienam pacientam bija niecīgs audzēja šūnu saturs materiālā (15%), šie pacienti no tālākās analīzes tika izslēgti.

Astoņiem (38,1%) pacientiem konstatēja KRAS gēna 12. un 13. kodona mutācijas, bet pārējiem 13 (61,9%) KRAS mutācija netika konstatēta (KRAS wt). Sešos (75%) gadījumos konstatēja 12. kodona (3 Gly12Asp, 2Gly12Cys un 1 Gly12Arg) aminoskābju maiņu mutācijas, 2 (25%) gadījumos konstatēja 13. kodona mutācijas, abas ir Gly13Asp maiņa mutācijas.

Divdesmit pieci pacienti piedalījās prospektīvā pētījumā, saņēma ķīmijterapiju, un viņiem tika noteikts CEA līmenis asinīs (viens patients ķīmijterapiju nesāka, bet viens patients atteicās no dalības projektā pēc 3 ķīmijterapijas kursiem). Septiņpadsmit pacientiem (68%) pirms ķīmijterapijas uzsākšanas bija paaugstināts karcinoembrionālā antigēna (CEA) līmenis. Viena gada bezrecidīva dzīvildze kopējā pacientu grupā (n = 25) bija 60,2%. Pacientiem ar KRAS mutāciju vidējais laiks līdz progresijai bija 8 mēneši. Pacientiem ar KRAS wt tipa audzēju bezrecidīva dzīvildzes dati bija labāki: viena gada bezrecidīva dzīvildze KRAS wt pacientiem bija 76%, bet pacientiem ar KRAS mutāciju – 37,5% (HR 0,41; 95% CI 0,08–2,00; p = 0,27).

Pacientiem ar normālu CEA līmeni asinīs (n = 8) viena gada bezrecidīva dzīvildze bija 70,0%, salīdzinot ar 55,1% pacientu, kuriem bija paaugstināts CEA līmenis (HR 0,56; 95% CI 0,12–2,50; p = 0,45). Deviņiem pacientiem (52,9%) CEA līmenis bija paaugstināts visu terapijas laiku, bet 8 pacientiem (47,1%) tas normalizējās ķīmijterapijas rezultātā. Pacientiem, kuriem CEA līmenis nesasniedza normas augšējo robežu (5,5 ng/ml), ķīmijterapijas laikā vidējā bezrecidīva dzīvildze bija 6 mēneši, bet viena gada bezrecidīva dzīvildze bija 37%, salīdzinot ar 66,7% pacientu, kuriem CEA līmenis normalizējās (HR 5,23; 95% CI 1,00–27,27; p = 0,04).

Secinājumi.

1. KRAS mutāciju sastopamības biežums pētījuma grupā atbilst literatūras datiem.
2. Pacientiem ar apstiprinātu KRAS mutāciju ir nelabvēlīgāka bezrecidīva dzīvildze.
3. Pacientiem, kuriem ir paaugstināts CEA līmenis visu terapijas laiku, ir ievērojami nelabvēlīgāka bezrecidīva dzīvildze.