

Молекулярно-генетические аспекты рецидива гепатоцеллюлярного рака

Научный руководитель – Трифанов Владимир Сергеевич

Камалова Миляуша Анасовна

Студент (специалист)

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

E-mail: milyausha.kamalova.97@mail.ru

Цель: изучить влияние молекулярно-генетического портрета на прогноз, течение и лечение заболевания, определив молекулярно-генетические маркеры гепатоцеллюлярного рака.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 55 пациентов, которым проведено хирургическое лечение, медиана возраста пациентов составила 66 лет. У 55 пациентов изучено влияние ширины края резекции на рецидив заболевания, и только у 39 пациентов был изучен мги- статус. Был проведен биоинформатический анализ полученных данных для выявления факторов рецидива ГЦР. Соматическую ДНК выделяли из FFPE-образцов опухолевой ткани с использованием набора Qiagen QIAamp DNA FFPE Tissue Kit в соответствии с инструкцией производителя. Библиотеки для секвенирования подготавливали с использованием набора VANTIS Universal Plus DNA Library Prep Kit v2 с ферментативной фрагментацией и последующим size-selection. После лигирования адаптеров проводили PCR-амплификацию и нормализацию библиотек. Таргетное обогащение выполняли с помощью панели Nanodigmbio NanOnco Plus Panel v3.0 (637 генов). Секвенирование проводили на платформе MGI в режиме парных чтений 2×100 п.н.

Результаты. В когорте из 39 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой были проанализированы мутации в панели из 637 онкогенов. В результате секвенирования и биоинформационного анализа выявлены соматические изменения в 95 различных генах. По типам вариантов распределение оказалось следующим: миссенс-мутации 290 случаев, сдвиги рамки считывания 16 случаев; мутации, приводящие к преждевременному стоп-кодону 10 случаев, варианты в донорных сайтах сплайсинга 9 случаев; варианты в акцепторных сайтах сплайсинга 4 случая, инфрейм-делеции 6 случаев.

Биоинформатический анализ показал, что увеличение ширины края резекции (ширина края резекции варьировала от 0,1 см до 7,5 см, которая была определена у всех наблюдений) резекции положительно, но недостоверно коррелировало как с общей выживаемостью, так и с выживаемостью без рецидива. При медиане наблюдения 66 месяцев у 46 из 55, которым проведено хирургическое лечение развился рецидив. Коэффициент корреляции Спирмена между шириной края и общей выживаемостью составил $\rho=0,25$ ($p=0,31$), а между шириной края и выживаемостью без рецидива — $\rho=0,26$ ($p=0,29$). Таким образом, пациенты с более широкими краями имели тенденцию к увеличению продолжительности жизни и времени до рецидива, однако статистически значимых различий выявлено не было. подтверждена в группе сравнения безрецидивной выживаемости ($p=0,048$ по критерию Манна–Уитни).

Сравнение пациентов без мутаций и с наличием мутации в гене RAD17 показало различия в медианах общей выживаемости (12 против 36 месяцев) и выживаемости без рецидива (12 против 42 месяцев). Отмечено выраженное снижение медианных значений в группе без мутаций, статистическая значимость различий подтверждена в группе сравнения общей выживаемости ($p=0,022$ по критерию Манна–Уитни).

Заключение. Биоинформатический анализ полученных данных при исследовании наличия мутаций в панели из 637 онкогенов. в когорте из 39 пациентов с гепатоцеллюлярной

карциномой выявлены соматические изменения в 95 различных генах. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие мутаций в ряде генов, выявленные методом NGS влияют на показатели общей и безрецидивной выживаемости, а именно: наличие мутации в гене FAT1 является благоприятным, а наличие мутаций в генах RAD1, IRS4 является неблагоприятным фактором прогноза при гепатоцеллюлярной карциноме.

Источники и литература

- 1) 1. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7:6 Erratum in: *Nat Rev Dis Primers* 2024; 10:10. 2. Danpanichkul P, Suparan K, Tothanarungroj P, Dejvajara D, Rakwong K, Pang Y, et al. Epidemiology of gastrointestinal cancers: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Gut* 2024; 74:26-34. 3. Huang DQ, Singal AG, Kanwal F, Lampertico P, Buti M, Sirlin CB, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance - utilization, barriers and the impact of changing aetiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20:797-809. 4. Weischenfeldt, J.; Dubash, T.; Drainas, A.P.; Mardin, B.R.; Chen, Y.; Stütz, A.M.; Waszak, S.M.; Bosco, G.; Halvorsen, A.R.; Raeder, B.; et al. Pan-cancer analysis of somatic copy-number alterations implicates IRS4 and IGF2 in enhancer hijacking. *Nat. Genet.* 2017, 49, 65–74. 5. Weischenfeldt, J.; Dubash, T.; Drainas, A.P.; Mardin, B.R.; Chen, Y.; Stütz, A.M.; Waszak, S.M.; Bosco, G.; Halvorsen, A.R.; Raeder, B.; et al. Pan-cancer analysis of somatic copy-number alterations implicates IRS4 and IGF2 in enhancer hijacking. *Nat. Genet.* 2017, 49, 65–74. 6. Sanmartín-Salinas, P.; Toledo-Lobo, M.V.; Noguerales-Fraguas, F.; Fernández-Contreras, M.E.; Guijarro, L.G. Overexpression of insulin receptor substrate-4 is correlated with clinical staging in colorectal cancer patients. *J. Mol. Histol.* 2018, 49, 39–49. 7. Hao, P.; Huang, Y.; Peng, J.; Yu, J.; Guo, X.; Bao, F.; Dian, Z.; An, S.; Xu, T.R. IRS4 promotes the progression of non-small cell lung cancer and confers resistance to EGFR-TKI through the activation of PI3K/Akt and Ras-MAPK pathways. *Exp. Cell Res.* 2021, 21, 112615. 8. Zhou, Zhuan et al. Regulation of Rad17 Protein Turnover Unveils an Impact of Rad17-APC Cascade in Breast Carcinogenesis and Treatment. *Journal of Biological Chemistry*, Volume 288, Issue 25, 18134 – 18145. 9. Ahn SM, Jang SJ, Shim JH, Kim D, Hong SM, Sung CO, et al. Genomic portrait of resectable hepatocellular carcinomas: implications of RB1 and FGF19 aberrations for patient stratification. *Hepatology* 2014; 60:1972-1982. 24798001. 10. Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, Ueda H, Creighton CJ, Kato M, et al. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet* 2014; 46:1267-1273. 25362482.