

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МЕТАСТАТИЧЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ СЛЕД ГЕНЕТИЧНО ПРОФИЛИРАНЕ



д-р Вяра Захариева,
д-р Божидара
Костова

Комплексен
онкологичен център,
гр. Стара Загора

КОЛОРЕКТАЛНИЯТ КАРЦИНОМ (КРК) Е ТРЕТИЯТ НАЙ-ЧЕСТО СРЕЩАН РАК В СВЕТА. Според най-новите данни смъртността от КРК се нарежда на второ място сред всички пациенти с онкологични заболявания^[1]. Злокачествените заболявания могат да бъдат причинени от ДНК мутации, които включват онкогени или изключват тумор супресорни гени. Необходимо са промени в различни гени, за да се предизвика колоректален рак и такива се наблюдават във вече познатите ни наследствени синдроми като фамилната аденоматозна полипоза (FAP), синдрома на Линч, синдрома на Peutz-Jeghers. През последните години данните от голям брой проекти, целящи изучаване на целия геном, изясниха мутациите в повечето често срещани видове рак и разкриха функционалните и структурни характеристики на генома на рака. Различните мутационни процеси често генерират различни комбинации от видове мутации. Откриването на тези мутационни генни комбинации има добри резултати както в прогностичен план, така и по отношение на прицелното лечение на пациентите. Например KRAS, BRAF и PIK3CA мутациите имат прогностична стойност за отговора към лечение

с EGFR- инхибитори при пациенти с КРК. Микросателитно нестабилните тумори (MSI-High), при които се наблюдава липса на протеини, разпознаващи грешките в ДНК, са подходящи за лечение с имунни чекпойнт инхибитори. Само 3-5% от всички метастатични КРК са с генна амплификация на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2). Въпреки ниските проценти се идентифицира още една подгрупа пациенти, подходящи за анти HER2 терапия, при които инхибицията на този сигнален път води до по-висока преживяемост спрямо системната химиотерапия. Геномното профилиране и субтипизирането на пациентите с метастатичен КРК ни дава все повече възможности да ги лекуваме "прицелно" и да удължим тяхната преживяемост.

Изложение

Колоректалният карцином е третият по честота солиден тумор в световен мащаб. По данни на GLOBOCAN през 2020 г. новодиагностицираните случаи са 1 931 590 (10.0%), а смъртността е 935 173 (9.4%). Азия заема първо място по заболяемост и смъртност, съответно 49.6% и 51.4%, а Европа е на второ място с

28.3% новодиагностицирани и 27.5% смъртни случая. По-често колоректалният карцином засяга мъжете, като е на трето място след рака на белия гроб и простатния карцином. При жените е на второ място по заболяемост след карцинома на млечната жлеза, а по смъртност е на четвърто място^[2].

Между 15 и 30% от пациентите биват диагностицирани в метастатичен стадий, а 20-50% от тези с първоначално локализирано заболяване ще развият метастази в бъдеще. Най-често колоректалният карцином метастазира в черния гроб. Други места за развитие на метастази са белият гроб, перитонеумът и далечни лимфни възли^[3].

При поставяне на хистологична диагноза за метастатичен колоректален карцином, се препоръчва своевременно изследване на генетични биомаркери – KRAS/NRAS, BRAFV600E, dMMR/MSI, HER2, като може да се изследва както туморна тъкан, съхранена в парафин, така и кръвна проба за циркулираща туморна ДНК^[3,4]. Канцерогенезата на колоректалния карцином (КРК) е резултат от натрупването на множество генетични изменения. Тя е следствие на няколко вида генетична нестабилност на базата на промени в трите класа гени – тумор-

Ключови думи:

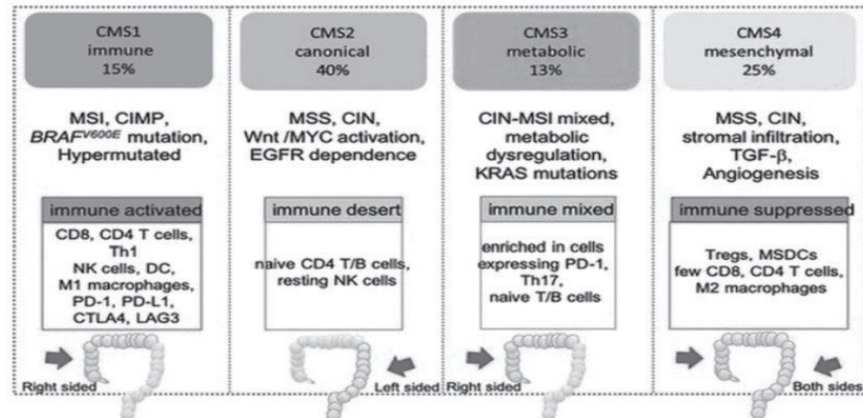
колоректален
карцином (КРК),
генетични
мутации, BRAF,
MSI, KRAS, HER2,
биомаркери,
онкогени

носупресорни, онкогени и гените, отговорни за репарацията на ДНК-увреда^[5].

Международният консорциум за подтипизиране на КПК (Colorectal Cancer Subtyping Consortium) създава четири консенсусни молекулярни подтипа (CMS) на базата на взаимносвързаността на 27 установени подтипа (Фиг. 1)^[5].

Мутациите в семейството на протоонкогена RAS, включващи KRAS/NRAS/HRAS са често срещани при КПК. Рецепторът за епидермален растежен фактор (EGFR) е трансмембранна тирозинкиназа, която трансдуцира сигнали през два паралелни вътреклетъчни пътя за активиране на клетъчната пролиферация и оцеляване^[6]. Епидермалният растежен фактор (EGF), лиганд към EGFR, се свързва с извънклетъчния домейн на EGFR, водещ до димеризация на рецептора. Следствие на това вътреклетъчният тирозинкиназен домейн се автофосфорилира и активира множество белтъци надолу по веригата на сигнални трансдукционни пътища като RAS/RAF/

APK и PI3K/AKT. Сигналите достигат до ДНК в ядрото на клетката и индуцират клетъчната пролиферация, ангиогенеза, клетъчна подвижност и метастазизиране^[6]. KRAS е най-често мутираният член на семейството RAS в КПК – при около 40% мутациите в другите гени от това семейство са редки (3-5%). KRAS е разположен надолу по веригата на MAP-киназия (MAPK) път RAS/RAF/MAPK и се активира от EGFR. Пациенти с мутации в RAS-онкогените са резистентни на терапия с анти-EGFR-инхибитори (cetuximab, panitumumab). Те се асоциират и с по-лоша прогноза. При пациенти с div тип KRAS (без наличие на мутации), свързването на анти-EGFR-антитела към рецептора индуцира конформационни промени, засягащи

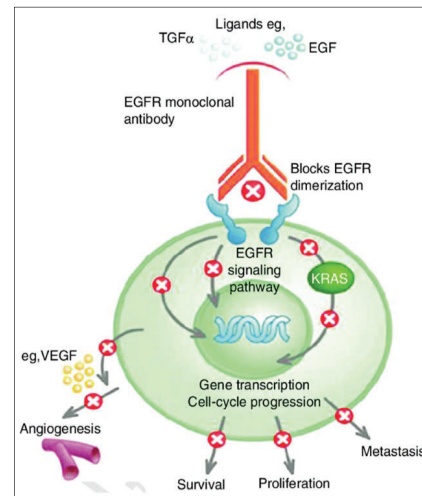


Фигура 1: CIN – хромозомна нестабилност; CMS – консенсусни молекулярни подтипове; DC – дендритна клетка; EGFR – рецептор за епидермален растежен фактор; MSDC – супресорни клетки, получени от миелоиди; MSI – микросателитна нестабилност; MSS – микросателитна стабилност; NK – естествен убиец; PD-1 – програмиран протеин на клетъчна смърт 1; TGF-β – трансформиращ растежен фактор бета; Tregs – регулаторни Т-клетки

неговото интернализирание, директно инхибиране на тирозин-киназната активност и блокиране на RAS/RAF/MEK/ERK сигналния път (Фиг. 2)^[7,8].

На базата на изследваните биомаркери, както и на позицията на първичния тумор (ляв, десен колон), Европейското дружество по медицинска онкология (ESMO) препоръчва включването на анти-EGFR терапия, при RAS-WT (div тип) тумори (Фиг. 3)^[9]. Към момента за употреба са одобрени и се използват в рутинната практика два медикамента – cetuximab и panitumumab.

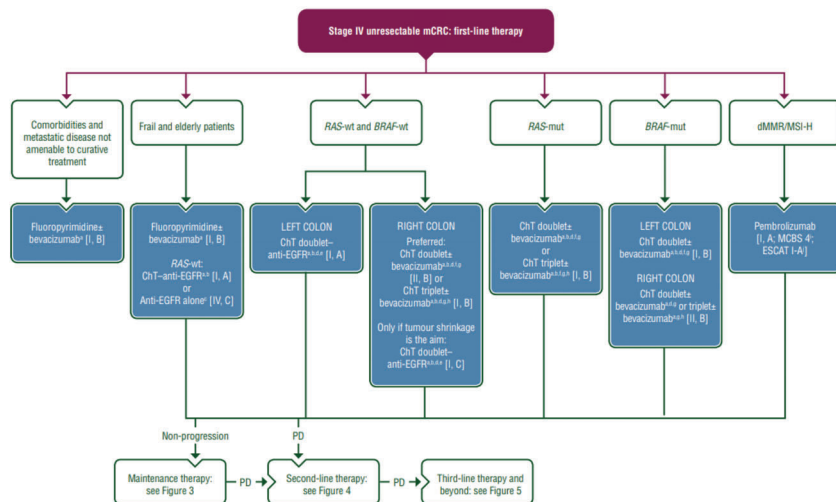
Cetuximab и panitumumab са моноклонални антитела, насочени срещу EGFR. Двамата медикамента са проучени в комбинация с FOLFIRI и FOLFOX в рамките на първа линия терапия при мКПК. Специфична токсичност на двата медикамента е развитието на макуло-папулозен обрив с различен интензитет, като степенна на токсичност е показател за по-добър отговор и по-добра преживяемост при лечението. Ползата от включването на cetuximab към стандартната химиотерапия е оценена в проучванията CRYSTAL (FOLFIRI + cetuximab/FOLFIRI + пла-



Фигура 2: Механизъм на действие на анти-EGFR инхибиторите

цебо) и OPUS (FOLFOX4 + cetuximab/FOLFOX4 + плацебо). Проучването PRIME доказва, че добавянето на panitumumab към FOLFOX4 значително увеличава свободната от прогресия преживяемост (PFS) спрямо лечението с FOLFOX4 самостоятелно (10.0 срещу 8.6 месеца)^[10]. От голямо значение за лечението е и възможността при добра поносимост и липса на прогресия на заболяването пациентите да останат на поддържащо лечение със съответния анти-EGFR медикамент, след свършване на химиотерапевтичните цикли.

Фигура 3:
Препоръки на ESMO за първа линия лечение на мКРК



Напредналият КРК с мутации в BRAF-гена е сравнително малка (10%), но критична прогностична подгрупа на този тип тумори. Промените на BRAF при КРК се класифицират в три функционални категории на базата на сигнални механизми. Мутацията в клас I BRAF V600E се среща най-често при КРК. Въз основа на скорошни клинични изпитвания настоящите стандартни терапии за пациенти с метастазирал КРК с мутация на BRAFV600E включват първа линия химиотерапия в комбинация с bevacizumab, а при прогресия на заболяването последваща терапия с BRAF инхибитора encorafenib в комбинация с EGFR инхибитора cetuximab. Схемите на лечение, които понастоящем се проучват при BRAFV600E мутантния метастатичен колоректален рак, включват комбинаторни възможности за различни, насочени към пътя терапии, цитотоксична химиотерапия и/или блокада с имунни чекпойнт инхибитори наред с други. Заобикалянето на адаптивната и придобитата резистентност към терапии, насочени към BRAF, е значително предизвикателство, което трябва да бъде преодоляно при напреднал колоректален рак с мутация на BRAF. Въз основа на резултатите

от проучването BEACON encorafenib + cetuximab е одобрен в САЩ и ЕС за лечение на BRAF V600E-мутантен мКРК след прогресия на предходна терапия^[11].

Микросателитната нестабилност (MSI) е следствие от недостатъчност в системата за възстановяване на несъответствия (dMMR). Тази система е отговорна за коригиране на грешки в нуклеотидната база, възникващи по време на репликацията на ДНК. Най-често засегнатите несъответстващи протеини включват MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 и PMS2. Микросателитна нестабилност с висок статус (MSI-H) се наблюдава в 15% от пациентите с КРК, като 3% от тях са свързани със синдрома на Lynch, а останалите 12% са спорадични случаи^[12]. Най-честата причина за наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC, Lynch syndrome) са мутациите в MLH1 (42%), MSH2 (33%), MSH6 (18%) и PMS2 (7%), които се унаследяват хромозомно доминантно^[7].

За доказване на MSI се използва молекулярно-генетичен анализ, който представлява PCR тест на панел от пет микросателитни маркера – панел на Bethesda. Той включва два мононуклеотида (BAT25, BAT26) и

три динуклеотида (D2S123, D5S346, D17S250). Има лаборатории, които изследват и по-голям брой маркери. Сравнението се прави с нормална и туморна тъкан от пациента. В зависимост от резултатите се определят три нива на микросателитна нестабилност – MSI-H (висока), когато два или повече от изследваните маркери са нестабилни (>30% от маркерите); MSI-L (ниска), когато само един маркер е нестабилен (10-30% от маркерите) и MSS – микросателитна стабилност, ако всички маркери са стабилни (<10% при по-голям брой изследвани маркери).

Друг метод за анализ на MSI е имунохистохимичният. Разработени са антитела срещу четирите MMR протеина (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), като липсата на експресия на един или повече от тези протеини доказва дефицит в MMR системата. Недостатък на този метод е възможността загубата на експресия да се дължи на техническа грешка, затова е препоръчително да се извършва и молекулярно изследване^[13].

Най-сигурният метод за доказване на MSI е секвенирането от следващо поколение (NGS), но поради високата си стойност е труднодостъпен и все още не се използва рутинно.

Пациентите с dMMR/MSI-H е възможно да отговорят по-добре на лечение с имунни чекпойнт инхибитори (ICI) – анти-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) и анти-CTLA4 (ipilimumab) антитела. Първоначалният анализ на пациенти с dMMR/MSI-H CRC, лекувани с pembrolizumab, показва ниво на обективен отговор (OR) 40% и преживяемост без прогресия (PFS) 78%. Проучването KEYNOTE-177 демонстрира медиана на PFS от 16.5 месеца в рамките с pembrolizumab срещу 8.2 месеца в рамките с химиотерапия. Това превърна pembrolizumab в нов стандарт за лечение на пациенти с dMMR/MSI-H

колоректален карцином, одобрен от FDA (Агенция по храни и лекарства на САЩ)^[14]. Към момента това е единственият чекпойнт инхибитор, влизаш в препоръките на ESMO с ниво на препоръчителност и достоверност I/A (Фиг. 3) и одобрен в България за първа линия лечение на метастатичен КРК.

Erb-B2 рецепторната тирозинкиназа 2, известна още като HER2, е протоонкоген, който се намира в хромозома 17q21 и кодира трансмембранен гликопротеинов рецептор с тирозинкиназна активност. HER2 е единственият член на семейството на EGFR, който не свързва лиганди, но неговата хомо- или хетеродимеризация с други членове на семейството на EGFR (HER1/EGFR, HER3, HER4), индуцира трансфосфорилирането на интрацитоплазмения тирозинкиназен домейн и активирането на различни пътища на сигнална трансдукция надолу по веригата (напр. RAS/RAF/ERK, PIK3K/AKT/mTOR, JAK/STAT3). Амплификацията на HER2 онкогена или свръхекспресията на неговия протеин води до хиперактивиране на митогенни сигнали, дори в отсъствието на лиганди, свързани с други рецептори, което води до неконтролирана клетъчна пролиферация и туморогенеза^[15].

Пациентите с HER2-позитивен КРК имат специфични клинично-патологични характеристики. Добре установено е, че проксималното и дисталното дебело черво имат различен ембриологичен произход. Ето защо туморите, възникващи в дясната или лявата страна на дебелото черво, показват различна чувствителност към лекарствените средства и са с различна прогноза. Дисталният КРК се проявява по-често с HER2 или EGFR амплификация, отколкото проксималния КРК. В различни серии от пациенти с HER2-положителен мКРК, които

са били включени в проучвания с анти-HER2 терапии, 65 до 90% са били с леви дебелочревни или ректални тумори. В ретроспективен анализ на HER2-позитивен мКРК, *Sartore-Bianchi* и колеги наблюдават, че десните мКРК са с 50% по-малка вероятност да бъдат HER2-позитивни, отколкото левостранните мКРК. Освен това, HER2-амплифицираните тумори са свързани с по-голям брой метастатични места, най-често белодробни метастази. При тази популация също се съобщава за по-голяма честота на мозъчни метастази. Такива се срещат при 20% от HER2-позитивните пациенти, което е четири пъти по-често, отколкото обикновено се съобщава при мКРК^[15].

Моноклоналните антитела като trastuzumab или pertuzumab, както и конюгатите антитяло-лекарство показват ниска способност да проникнат през интактната кръвно-мозъчна бариера поради високото си молекулно тегло. Въпреки това сред конюгатите антитяло-лекарство, trastuzumab-deruxtecan изглежда способен да проникне през централната нервна система и да предизвика отговор към лечението (при рак на гърдата). От молекулярна гледна точка, HER2-амплифицираните или мутирани тумори са свързани с различни генни изменения. Въпреки че амплификацията корелира с пониска честота на KRAS мутации в сравнение с неамплифицираната популация (17 срещу 50%), HER2-активиращите мутации са свързани с MSI-H тумори. Въпреки че прогностичната роля на амплификацията на HER2 все още е спорна, нейната прогностна роля при определяне на резистентността към EGFR-инхибитора е много по-ясна. HER2-амплификацията очевидно ще бъде новият биомаркер, предсказващ липсата на отговор към анти-EGFR медикаменти при мКРК и ще идентифицира нова подгрупа от пациенти, които

ще могат да се възползват от анти-HER2 насочени терапии. Ранният HER2 скрининг може да помогне на клиницистите да изберат най-добрите възможности за лечение и да насочат тези пациенти към налични клинични изпитвания. Дори ако амплификацията на HER2 присъства само в 5% от мКРК, оценката на статуса на HER2 си заслужава, тъй като анти-HER2 лекарствата показват висока ефикасност и поносим профил на безопасност при пациенти с химиорефрактерно заболяване. Продължават много клинични изпитвания с различни HER2-таргетни агенти, които досега са показали обещаващи и вълнуващи резултати. Тези опити ще помогнат за по-добро определяне на ролята на HER2-таргетната терапия при КРК^[15].

Заклучение

През последното десетилетие се отбелязва тласък в развитието на субтипизирането на КРК. Геномното профилиране на пациентите с това заболяване изясни гостата картината за така разнообразното му протичане на това заболяване. Различните терапевтични възможности, които ни биват предоставяни според мутационния статус на пациента, заболял от КРК, са огромна стъпка към прецизно прицелно лечение, което води до значително по-големи успехи по отношение на преживяемост и отговор към съответната терапия при конкретния индивид. В бъдеще предстоят все повече научни и изследователски доказателства за нови генетични изменения и съответно терапии, блокиращи сигналните пътища, водещи до развитието на КРК. ■

Книгопус:

Книгописът е на разположение в редакцията.