

# СКРИНИНГ, ТУМОРНИ МАРКЕР И НОВОСТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА КОЛОРЕКТАЛНИЯ КАРЦИНОМ



г-р Ростислав  
Манев, гм

Клиника по  
медицинска  
онкология,  
УМБАЛ „Света  
Марина“, Катедра  
по онкология,  
Медицински  
университет  
„Проф. д-р Параскев  
Стоянов“, гр. Варна

**В ПОСЛЕДНИТЕ ДЕСЕТИЛИТИЯ БРОЯТ НА РЕГИСТРИРАНИТЕ СЛУЧАИ НА КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ (КРК) се увеличават драстично, но развитието на диагностичните методи, хирургичното лечение и прилагането на индивидуални алгоритми за противотуморно лечение, значително подобряват качеството на живот и общата преживяемост при болните с КРК. Приблизително 22% от пациентите с КРК имат метастази още при поставянето на диагнозата. Въвеждането на скринингови програми, включващи както инвазивни, така и неинвазивни методи и непрекъснато оптимизиращите се методи на лечение на КРК, ще доведат до значително намаляване на заболяемостта и смъртността, причинени от това заболяване.**

## Въведение

Според данните на GLOBOCAN 2020 към Световната здравна организация (СЗО) ракът на дебелото черво е четвъртият най-често срещан рак в света, докато карциномът на ректума е осмият в тази класация. Заедно със случаите на КРК, те са третата най-често диагностицирана форма на рак в световен мащаб, обхващаща 11% от всички новодиагностицирани

злокачествени заболявания<sup>[1]</sup>. По данни на Националния статистически институт (НСИ) на България (доклад „Здравеопазване 2018 г.“) регистрираните случаи на рак на дебелото черво са 19 307, като в това число не влизат локализациите ректо-сигмоидална област, ректум, анален канал и анус, които са 13 581. В последните десетилетия броят на регистрираните случаи на КРК се увеличава драстично, но развитието на диагностичните методи, хирургичното лечение и прилагането на индивидуални алгоритми за противотуморно лечение значително подобряват качеството на живот и общата преживяемост при болните с КРК.

В зависимост от клиничния стадий на заболяването преживяемостта при тази група болни варира. Петгодишната релативна преживяемост при пациенти с КРК в стадий I е около 92%. Процентът за стадий II A и II B е 87 и 65% съответно. Интересен факт е, че 5-годишната преживяемост за стадий III A е 90%, а за стадий III B е 72%. Стадий III C има преживяемост от около 53%, докато стадий IV има 5-годишна преживяемост от едва само 12%. Логично в развиващите се страни 5-годишната преживяемост е значително по-ниска за разлика от държавите с по-висок ИЧР<sup>[2]</sup>.

Основен демографски фактор, който влияе на честотата на КРК пове-

че от всеки друг, е възрастта. Това е причината броят на случаите на това онкологично заболяване да нараства драстично при хора на възраст над 50 години, като дялът на жените е по-слабо засегнат спрямо този на мъжете. Липсата на скрининг при лицата в тази възрастова група увеличава вероятността за развитие на инвазивен КРК между 0.5 до 2.0% на годишна база<sup>[3]</sup>.

## Скрининг

Скринингът и методите за ранно диагностициране, като премахване на полипи чрез прилагане ендоскопии, развитието на образните диагностични методи (компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс), имунохистохимия, туморни маркери и непрекъснато оптимизиращите се методи на лечение на КРК, доведоха до намаляване на смъртността, причинена от това заболяване<sup>[4]</sup>. В последните години откриването на биомаркери за различни солидни злокачествени тумори се превърна в основен фокус в изследванията на редица учени в сферата на онкологията.

Съществуват различни дефиниции на понятието биомаркер, но Американският национален онкологичен институт (NCI) дефинира молекулярния биомаркер като „биологична молекула, открита в кръв или други те-

### Ключови думи:

скрининг,  
туморни маркери,  
колоректален  
карцином,  
таргетна  
терапия,  
имунотерапия

лесни течности и тъкани, която е признак за нормален или абнормален процес, състояние или заболяване<sup>[5]</sup>. Идеалните биомаркери при злокачествени заболявания биха имали приложение в определянето на генетична предразположеност, ранно откриване, оценка на прогнозата и фармакотерапевтичен отговор. Съществуват различни видове групи биомаркери, които се класифицират в различни категории.

## Биомаркери

### Фекални биомаркери

Откриването на КРК въз основа на изпражненията е доста прост, евтин и малко инвазивен метод, прилаган като скрининг. Този тест е известен като фекален тест за окултно кръвене (ФТОК). Ензимният ФТОК измерва пероксидазната активност на хемоглобина, произхождаща от всякакъв източник. Следователно ензимният ФТОК е податлив на кръвене както от колоректалния, така и от по-високите отдели на ГИТ. Важно ограничение на ФТОК е относително слабата чувствителност при откриване на лезии в ранен стадий. Данните показват, че ниската чувствителност на ФТОК за откриване на колоректални неоплазми, резултат от аденומна малигнизация, е около 10%<sup>[6,7]</sup>.

### Генетични и епигенетични биомаркери

#### KRAS

KRAS е кодиращ протеин от семейството на Ras, който функционира като протеин, свързващ нуклеотида гуанин. KRAS участва в пътищата на сигнална трансдукция свързани с фосфатидилинозитол-3-киназа и

серин/треонин протеникиназа B<sup>[8]</sup>. KRAS мутациите се откриват в 40-50% от спорадичните случаи на рак на дебелото черво и аденоми<sup>[9]</sup>. В допълнение, KRAS мутациите присъстват в аберантни огнища на криптите, които са предполагаеми предракови фокуси, откриващи се в 13-95% от случаите на КРК<sup>[10,11]</sup>. По този повод K-ras мутациите са от съществено значение в колоректалната карциногенеза.

#### p53

p53 е кодиращ тумор супресорен протеин, който регулира експресията на гените, участващи в процесите на апоптоза, ангиогенеза, клетъчен цикъл и стабилизация на генома. Приблизително половината от човешките злокачествени заболявания съдържат мутирани p53 гени, като честотата им при КРК е между 30-60%. Мутациите зависят от клиничния стадий, степента и местоположението на тумора. Много източници показват, че мутациите в p53 гените са застъпени в късен стадий на колоректална карциногенеза. Това е причината промененият p53 ген да има ограничено влияние върху изхода на пациентите с КРК<sup>[12]</sup>.

## Микросателитна нестабилност (MSI)

Микросателитите са участъци от къси ДНК последователности, които съдържат от 1-5 нуклеотида с тандемни повторения. MSI възниква, когато микросателитите претърпяват промени в дължината. MSI се наблюдава при приблизително 15% от КРК. Туморите с MSI имат по-добра прогноза от туморите,

съответстващи на стадия със стабилен микросателит. В спорадичните случаи на КРК, MSI най-често се появява поради епигенетично заглушаване на възстановяването на не-съответствието на ДНК ген, наречен MLH1<sup>[13,14]</sup>.

### APC

APC протеинът е друг туморен супресор, който се образува от свързването на скелетен протеин, наречен аксин с  $\beta$ -катенин и гликоген киназа 3 $\beta$ . Инактивирането на APC протеина е отговорно както за наследствени, така и за спорадични видове КРК. APC мутацията, подобно и на K-ras мутациите, е ранно генетично събитие в хода на прогресията от аденом към аденокарцином, което предполага потенциала му за прилагане като скрининг биомаркер<sup>[15]</sup>.

### BRAF V600E мутация

BRAF мутации се откриват в 7.1-12.5% от мКРК и по-голямата част са BRAF V600E мутации. Смята се, че мутацията играе основна роля в патогенезата на този карцином. BRAF-мутиралите тумори се свързват с по-лоши резултати за преживяемост и няколко неблагоприятни характеристики, като проксимално местоположение на тумора, по-висок Т стадий, лоша диференциация и по-високи нива на метастази в перитонеума и отдалечени лимфни възли<sup>[16-18]</sup>.

### HER2 амплификация

HER2 или ErBB2 амплификацията е един от най-ранните идентифицирани терапевтични маркери на солидни тумори. Открива се при около 1.1-5.8% от пациентите с мКРК, особено при пациенти с KRAS/BRAF тип. При мКРК свързването на

HER2 е свързана с левостранни първични тумори, по-чести белодробни метастази и като цяло по-голям брой вторични лезии<sup>[19]</sup>.

### **NTRK генни фузии**

Въпреки че киназните генни фузии се срещат само в около 0.9% от случаите на КРК, те се считат за действаща група от терапевтични цели. Най-често откриваните фузии са NTRK. NTRK-позитивните КРК демонстрират висок туморен товар, висока степен на микросателитна нестабилност (MSI-H, около 76%). Тези данни могат да бъдат информативни в прилагането на таргетна терапия и имунотерапия при пациентите с КРК<sup>[20]</sup>.

### **Кръвни (серумни) биомаркери СЕА**

Карциноембрионалният антиген (СЕА) е гликопротеин с високо молекулно тегло, принадлежащ към семейство имуноглобулини. СЕА обикновено се изолира в серум, но наличието му може да бъде идентифицирано и в биопсични проби. Дълги години този протеин се използва в клиничната практика като биомаркер за КРК, но и за други злокачествени солидни тумори, развиващи се в други тъкани. Високите нива на СЕА са специфично свързани с прогресията на КРК. Важно е да се отбележи, че повишените нива на маркера се понижат след провеждане на оперативно лечение<sup>[21]</sup>. В някои случаи дори при липса на злокачествено заболяване могат да се появят високи нива на СЕА в отговор на възпалителни състояния – хепатит, възпалителни заболявания на червата, панкреатит, обструктивна белодробна болест и др. В допълнение, СЕА може да не бъде повишен при пациенти с авансирал стадий

на КРК. Поради тази причина СЕА не осигурява достатъчна чувствителност и надеждност за скрининг и ранна диагностика на КРК. Потенциалната стойност на СЕА се крие в използването му в допълнение на различните методи на оценка в хода на провежданото лечение като прогностичен маркер. Пациентите с КРК с високи нива на СЕА са свързани с по-лоша прогноза<sup>[22]</sup>.

### **СА 19-9**

Възлехидратният антиген (СА) 19-9 е вторият най-изследван туморен маркер за злокачествени заболявания, засягащи ГИТ. СА 19-9 е най-голябият наличен маркер за карцином на панкреаса, но е по-малко чувствителен и има по-малка информативна стойност от СЕА що се касае за пациенти с КРК<sup>[23]</sup>.

## Tissue Inhibitor of Metalloproteinase Type 1 (TIMP-1)

Тъканният инхибитор на металопротеиназа тип 1 (TIMP-1) е многофункционален гликопротеин, който инхибира повечето матрични металопротеинази. Общите нива на TIMP-1 при пациенти с КРК са значително по-високи в сравнение с тези на здрави хора. Важна подробност за TIMP-1 е, че може да бъде открит в ранен стадий на пациенти с КРК<sup>[24,25]</sup>. Необходими са допълнителни изследвания с оглед валидиране на TIMP-1 както за скрининг, така и за оценка на ефекта и прогнозата на пациентите с КРК.

## РНК-у като

## маркери за КРК

Различни форми на РНК като информационна РНК (mRNA), некодираща РНК (miRNA) и дълга некодираща РНК (lncRNA) са изключително стабилни извън клетките и могат да бъдат лесно извлечени, безопасно съхранявани и изучавани в различни телесни течности. При miRNAs липсват сложни транскрипционни и транслационни модификации в сравнение с mRNK и редица протеини. Почти всички видове солидни малигнени тумори имат уникален профил на регулация на miRNAs. По тази причина гореспоменатите характеристики могат да направят miRNAs много полезни предиктивни и прогностични биомаркери за определени злокачествени заболявания<sup>[26]</sup>. Друга особеност на miRNA, която е от съществено значение за бъдещи изследвания е способността им да се гържат като туморни супресори, онкогени или и двете едновременно<sup>[27]</sup>. Нивата на експресия на miR-17-3p, miR-92, miR-92a, miR-29a, miR-141 и miR-21 са свързани с по-лоша прогноза в напредналите стадии на КРК.<sup>[28]</sup> Други изследвани miRNA са miR-15b, miR-17-3p, miR-18a, miR-20a, miR-21, miR-29a и miR-92a, с оглед скриниране и начална оценка на пациенти с КРК<sup>[29]</sup>.

## Нови терапевтични възможности в лечението на колоректалния карцином

Всички основни насоки препоръчват пациентите с мКРК да бъдат изследвани за дефицит на MMR (dMMR) или висока степен на MSI (MSI-H)<sup>[30]</sup>.

Тумори с наличие на dMMR/MSI-H избягват имунната система чрез блокиране на PD-1 рецепторите на Т-клетките на гостоприемника. PD-1 инхибиторите (Nivolumab, Pembrolizumab) и цитотоксичните Т-лимфоцитно свързани протеин-4 (CTLA-4) инхибитори (Ipilimumab) са молекули, насочени към предотвратяване на dMMR/MSI-H тумори с цел избягване на апоптоза. Клинични изпитвания показват, че лечението с PD-1 инхибитори и CTLA-4 инхибитори на пациенти с мКРК с наличие на dMMR/MSI-H води до благоприятен клиничен отговор и подобрена преживяемост. Въз основа на анализ на проучването KEYNOTE-177, препоръките насърчават прилагането на пембролизумаб самостоятелно като лечение от първа линия при dMMR/MSI-H мКРК<sup>[31-33]</sup>.

Тумори на дебелото черво с наличие на BRAF V600E мутация не се повлияват от лечението с EGFR инхибитори<sup>[34,35]</sup>. В резултат на това EGFR инхибиторите вече не се прилагат на първа линия мКРК с BRAF мутация. Въпреки това литературните данни показват подобрени показатели по отношение на общата преживяемост и нивата на отговор към лечение, когато те се прилагат в комбинация (EGFR инхибитори и BRAF инхибитори – Encorafenib). Инхибиторите на EGFR в комбинация с инхибиторите на BRAF могат да се използват като втора линия на лечение при мКРК с RAS div тип и BRAF V600E мутация<sup>[36,37]</sup>.

Най-новите препоръки на ESMO и NCCN препоръчват местване на пациенти с мКРК за амплификация на рецептор 2 на човешки епидермален растежен фактор (HER2), който се открива при по-малко от 5% от болните<sup>[38,39]</sup>. Тази препоръка идва, тъй

като няколко проучвания показват, че тумори без мутации в RAS или BRAF, но показващи HER2 амплификация, отговарят на лечение с HER2 антагонисти (Trastuzumab, Pertuzumab)<sup>[40,41]</sup>. Когато е възможно се препоръчва и местване за NTRK фузии, които се откриват при по-малко от 1% от случаите на КРК. Това е подкрепено от множество проучвания, показващи, че злокачествени заболявания на дебелото черво, с наличие на NTRK фузия, имат благоприятна степен на отговор при лечение с NTRK инхибитори (Larotrectinib, Entrectinib)<sup>[42,43]</sup>.

## Заклучение

Карциномът на дебелото черво е третият най-често срещан рак и втората причина за смъртност, свързана с рак в световен мащаб. Приблизително 22% от пациентите с КРК имат метастази още при поставянето на диагнозата. Въвеждането на скринингови програми, включващи както инвазивни, така и неинвазивни методи и непрекъснато оптимизиращите се методи на лечение на КРК, ще доведат до значително намаляване на заболяемостта и смъртността, причинена от това заболяване. ■

### Книгопис:

- Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): p. 394-424.
- Database, S.S., Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. 2015, National Cancer Institute.
- Labiaca, R., et al., Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 74(2): p. 106-33.
- Edwards, B.K., et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*, 2010, 116(3): p. 544-73.
- Issa, I.A. and M. Noureddine, Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(28): p. 5086-5096.
- Duffy, M.J., et al., Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*, 2007, 43(9): p. 1348-60.
- Huang, C.S., S.K. Lal, and F.A. Farayee, Colorectal cancer screening in average risk individuals. *Cancer Causes Control*, 2005, 16(2): p. 171-88.
- Shaw, R.J. and L.C. Cantley, Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*, 2006, 441(7092): p. 424-30.

- Fearon, E.R. and B. Vogelstein, A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990, 61(5): p. 759-67.
- Losi, L., et al., K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. *J Pathol*, 1996, 178(3): p. 259-63.
- Shivapurkar, N., et al., K-ras and p53 mutations in aberrant crypt foci and colonic tumors from colon cancer patients. *Cancer Lett*, 1997, 115(1): p. 39-46.
- Papazoglu, C. and A.A. Mills, p53: at the crossroad between cancer and ageing. *J Pathol*, 2007, 211(2): p. 124-33.
- Dietmaier, W., et al., Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res*, 1997, 57(21): p. 4749-56.
- Ribic, C.M., et al., Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*, 2003, 349(3): p. 247-57.
- Hart, M.J., et al., Downregulation of beta-catenin by human Axin and its association with the APC tumor suppressor, beta-catenin and GSK3 beta. *Curr Biol*, 1998, 8(10): p. 573-81.
- Innocenti, F., et al., Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14): p. 1217-1227.
- Tran, B., et al., Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 2011, 117(20): p. 4623-32.
- Chu, J.E., et al., Population-based Screening for BRAF (V600E) in Metastatic Colorectal Cancer Reveals Increased Prevalence and Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(17): p. 4599-4605.
- Sartore-Bianchi, A., et al., HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*, 2019, 24(10): p. 1395-1402.
- Cocco, E., et al., Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. *Cancer Res*, 2019, 79(6): p. 1047-1053.
- Soreide, K., et al., Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol*, 2009, 18(1): p. 31-50.
- Tanaka, T., et al., Biomarkers for colorectal cancer. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(9): p. 3209-25.
- Duffy, M.J., CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem*, 1998, 35 (Pt 3): p. 364-70.
- Holten-Andersen, M.N., et al., Quantitation of TIMP-1 in plasma of healthy blood donors and patients with advanced cancer. *Br J Cancer*, 1999, 80(3-4): p. 495-503.
- Sorensen, N.M., et al., Comparative studies of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in plasma, serum and tumour tissue extracts from patients with primary colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(2): p. 186-91.
- Cortez, M.A., et al., MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(8): p. 467-77.
- Shen, J., S.A. Slass, and F. Jiang, MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett*, 2013, 329(2): p. 125-36.
- Schetter, A.J., et al., MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA*, 2008, 299(4): p. 425-36.
- Wang, B. and Q. Zhang, The expression and clinical significance of circulating microRNA-21 in serum of five solid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(10): p. 1659-66.
- Benson, A.B.A.-H., M.M.; Azad, N.; Chen, Y.-J.; Ciombor, K.K.; Cohen, S.; Cooper, H.S.; Deming, D.; Farkas, L.; GarridoLaguna, J. NCCN Guidelines Version 2.2022 Colon Cancer Continue. 2022, NCCN.
- Lenz, H.J., et al., First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): p. 161-170.
- Andre, T., et al., Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): p. 2207-2218.
- Diaz, L.A., Jr., et al., Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2022, 23(5): p. 659-670.
- Rowland, A., et al., Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2015, 112(12): p. 1888-94.
- Pietrantonio, F., et al., Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2015, 51(5): p. 587-94.
- Tabernero, J., et al., Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*, 2021, 39(4): p. 273-284.
- Van Cutsem, E., et al., Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): p. 2011-9.
- Ross, J.S., et al., Targeting HER2 in colorectal cancer: the landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*, 2018, 124(7): p. 1358-1373.
- Wang, X.Y., et al., Significance of HER2 protein expression and HER2 gene amplification in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(4): p. 335-347.
- Sartore-Bianchi, A., et al., Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): p. 738-746.
- Hainsworth, J.D., et al., Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*, 2018, 36(6): p. 536-542.
- Doehle, R.C., et al., Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): p. 271-282.
- Hong, D.S., et al., Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): p. 531-540.