



DOI: 10.5281/zenodo.8212980

UDC: 616.34-006.6-074

MARCHERII PREDICTORI AI CANCERULUI COLORECTAL. REVISTA LITERATURII

PREDICTIVE BIOMARKERS IN COLORECTAL CANCER. LITERATURE REVIEW

Alexandr Ursu¹, Ana-Maria Moisei², Radu Gurguiș¹

¹ Catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Cancerul colorectal reprezintă maladia oncologică cu cea mai mare rată de incidență la moment. Cu toate că din punct de vedere histologic cancerul colorectal are o structură omogenă, fiecare tumoră are o caracteristică moleculară specifică, fiind caracterizată de schimbări genetice și epigenetice individuale. Detectarea precoce a maladiei prin înțelegerea mecanismelor modificărilor genetice ce au loc reprezintă scopul principal în perioada actuală. Rolul biomarkerilor este esențial pentru managementul individual și monitorizarea rezultatelor tratamentului, fapt care sporește prognosticul și scade mortalitatea pacienților cu cancer colorectal.

Materiale și metode. Pentru realizarea acestui reviu au fost studiate sursele bibliografice din bazele de date online PubMed, Google Scholar, Medline, Biblioteca Cochrane. Căutarea a fost efectuată conform cuvintelor cheie: „biomarkeri”, „cancer colorectal”, „screening”, „markeri genomici”, „markeri microbieni”. A fost cercetată, procesată informația despre tipurile și importanța markerilor biologici în cancerul colorectal, datele colectate fiind analizate și comparate.

Rezultate. Au fost identificați mai mulți markeri biologici care sunt utilizați în prezent pentru diagnosticul, prognosticul și stabilirea tratamentului CCR. A fost demonstrată informativitatea multor gene care se caracterizează prin frecvența înaltă a mutațiilor (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, APC, TP53, SMAD2, SOX9), modificări ale numărului de copii (ERBB2, IGF2), schimbări în metilarea ADN-ului (MLH1), expresie afectată la nivel de ARNm sau proteine și translocații (NAV2/TCF7L1), care contribuie la confirmarea precoce a cancerului colorectal și inițierea timpurie a tratamentului acestor neoplazii.

Concluzii. Acest reviu evidențiază eficiența biomarkerilor și importanța abordărilor individuale în managementul curativ al pacienților cu acest tip de neoplazie, cu impact direct asupra morbidității și mortalității.

Cuvinte cheie: biomarkeri, cancer colorectal, screening, markeri genomici, markeri microbieni fecali

Summary

Objective. Colorectal cancer is the type of cancer with the highest incidence rate at present. Despite the fact that colorectal cancer is histologically homogeneous, each tumor has a unique molecular profile, which is characterized by different genetic and epigenetic changes. The early detection of the disease by understanding the genetic changes that occurs in this tumor represents the main purpose nowadays. The role of biomarkers is essential for individual management and monitoring treatment results of patients with colorectal cancer, which can lead to a better prognosis and a lower mortality.

Materials and methods. The bibliographic sources from the PubMed, Medline, Google Scholar, Cochrane online databases were studied. The search was performed using the following keywords: „biomarkers”, „colorectal cancer”, „screening”, „genomic markers”, „microbial fecal markers” for assessing the role of predictive biomarkers of colorectal cancer. Information and the collected data was analyzed and compared.

Results. Thus, several molecular genomic biomarkers have been identified, which are currently used for the diagnosis, prognosis and establishment of colorectal cancer treatment. The informativeness of many genes that are characterized by high frequency of mutations has been demonstrated (KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, APC, TP53, SMAD2, SOX9), changes in DNA methylation (MLH1), affected expression at the level of mRNA or proteins and translocations (NAV2/TCF7L1), which contributes to the early confirmation of colorectal cancer and the early initiation of treatment for these neoplasms.

Conclusion. This review highlights the effectiveness of biomarkers and the importance of individual approaches in the curative management of patients with this type of neoplasia, with a direct impact on morbidity and mortality.

Keywords: biomarkers, colorectal cancer, screening, genomic markers, microbial fecal markers

Introducere

Cancerul colorectal (CCR) reprezintă o problemă de sănătate publică, cu un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității populației de pe glob. Numărul de bolnavi cu CCR a crescut exponențial în ultimii 20 de

ani, atingând 1 mln. cazuri noi și circa 500.000 decese anual, reprezentând una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice [1]. Simptomatologia săracă, patognomonică multor patologii colorectale, adresarea tardivă după ajutor medical sunt cauzele principale care explică de ce numai 30-

40% dintre pacienți pot fi supuși tratamentului radical, iar în 60-70% dintre cazuri se stabilește primar proces neoplazic avansat (gradul III-IV) [2].

Detectarea precoce a CCR crește foarte mult rata de supraviețuire. Studii relativ recente au arătat că ratele de supraviețuire a pacienților cu CCR la cinci ani se corelează cu stadiul tumorii. Ratele generale de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții cu stadiul I, II, III și IV cu CCR sunt de 90%, 70%, 40% și, respectiv, mai puțin de 10% [3].

Analiza recentă GLOBOCAN 2020, care însumează datele din 185 de țări, situează CCR pe locul al III-lea ca incidență (după cel pulmonar și mamar) și pe locul al II-lea ca mortalitate prin cancer (după cel pulmonar). Cu toate că există progrese remarcabile în diagnosticarea, înțelegerea carcinogenezei și a istoriei naturale a CCR, pacienții constituie încă un procent crescut (8-33% conform diferitelor studii). Tendințele epidemiologice ale CCR în Republica Moldova sunt similare cu cele din Europa și majoritatea țărilor din lume. Din 2008 când cancerul colonic și cel rectal s-au apreciat ca o singură nosologie, CCR s-a plasat pe locul I în structura maladiilor oncologice – 12,9%, cu o incidență de 36,0 la bărbați și, respectiv, 23,0 la femei, rata mortalității fiind de 22,0 la genul masculin și, respectiv, 12,6 la genul feminin, rata mortalității ridicându-se pe a doua poziție prin cancer pe țară [4]. Conform datelor statistice GLOBOCAN 2020 incidența cazurilor estimate de CCR în Republica Moldova – 1991 cazuri (49,4%): bărbați – 1203 (62,3%), femei – 788 cazuri (37,5%). De asemenea, conform acelorași date statistice, se estimează o prevalență de 4760 cazuri în următorii 5 ani. Rata mortalității în 2020 a fost de 29,4% (1187 cazuri): 37,2% (718 cazuri) la genul masculin și 22,3% (469 cazuri) la genul feminin. În Republica Moldova pe parcursul anului 2019, CCR, ca localizare vizuală a neoplaziilor, în stadiu avansat III și IV, a fost depistat în 61,4%, iar cel colonic – 36,6% cazuri. Supraviețuirea globală (toate stadiile) de peste 5 ani nu este pe măsura eforturilor depuse, stabilizându-se la circa 45%. Progresul acestui indice este limitat la depistarea tardivă (în stadiile III și IV) a CCR, care rămâne și în prezent destul de mare (60-80%) pentru cancer colonic fiind de 77,1% și 61,1% pentru cancerul rectal [3, 5].

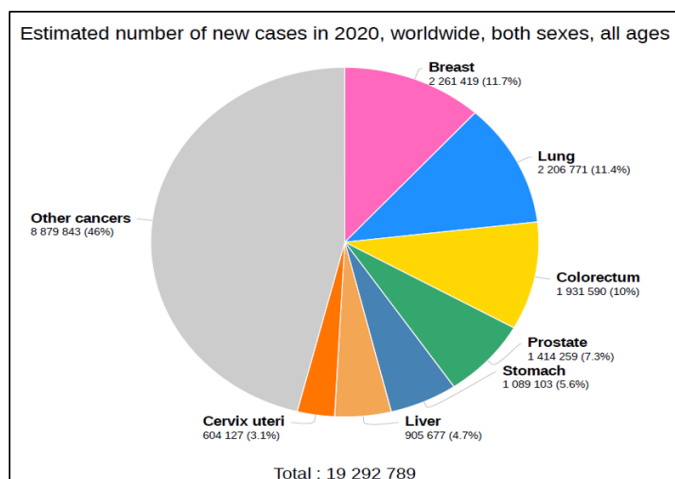


Figura 1. Incidența globală a CCR [4].

Depistarea CCR în stadii tardive necesită cheltuieli mari pentru tratament, pentru reabilitarea pacienților cu rezultate slabe în ceea ce privește supraviețuirea. Creșterea prognozată a incidenței CCR pe parcursul anilor viitori necesită implementarea unor noi metode de depistare precoce a CCR [6].

Scopul acestui reviu literar este studierea literaturii actuale de specialitate în vederea elucidării markerilor tumoral biologici ca factori predictivi ai CCR, totodată pentru familiarizarea cu sistematizarea și determinarea acestor tipuri de markeri și evidențierea rolului acestora în diagnosticul timpuriu al CCR.

Materiale și metode

Au fost selectate, analizate și comparate datele literaturii de specialitate din 40 surse de literatură disponibile în text integral, referitoare la tipurile markerilor biologici și importanța lor în depistarea precoce a CCR. Datele au fost selectate prin intermediul motoarelor de căutare PubMed, Medline, Biblioteca Cochrane și Google Scholar, cu ajutorul următoarelor cuvinte cheie: biomarkeri, cancer colorectal, screening, markeri genomici, markeri microbieni. Lista de referințe a fiecărui articol a fost examinată pentru căutarea surselor literare suplimentare.

Rezultate

Studiile efectuate în ceea ce privește **screening-ul CCR** au demonstrat potențialul său de a reduce incidența prin tratarea leziunilor precanceroase, cât și a mortalității prin tratarea stadiilor incipiente. Pentru CCR sunt utilizate, de obicei, următoarele teste pentru screening: 1) tușeul rectal; 2) testul de sânge ocult în masele fecale; 3) sigmoidoscopia; 4) examenul baritat intestinal; 5) colonoscopia; 6) markeri biologici [7].

În prezent, colonoscopia este standardul de aur pentru diagnosticul CCR datorită informativității sale și posibilității prelevării biopsiei. Cu toate acestea, din cauza naturii sale invazive, pacienții, de obicei, tind să o evite [8]. Această problemă, precum și faptul că pacienții sunt adesea asimptomatici în stadiile incipiente ale bolii, face ca maladia să nu fie detectată decât în stadii avansate cu ocluzie sau metastazare în alte organe și țesuturi. Pe măsură ce boala progresează, ratele de supraviețuire a pacienților scad semnificativ, ceea ce demonstrează că identificarea precoce reprezintă cheia supraviețuirii. Prin urmare, pentru a crește complianța pacienților la metodele de screening, s-au propus teste alternative, neinvazive: precum teste la sânge ocult în materiile fecale (FOBT, TIF), la antigenul carcinoembrionar (CEA) și la antigenul carbohidrat (CA19-9).

Testele la sânge ocult reprezintă o metodă imunochimică de apreciere a cantităților minime de globină, partea componentă a hemoglobinei umane în masele fecale (ng/ml). La baza acestei metode stă reacția de aglutinare "antigen-anticorp" între hemoglobina umană intactă din proba de mase fecale și anticorpul anti-hemoglobină umană din reactiv [5]. Avantajul metodei este costul scăzut, pe când inconvenientele, destul de importante includ sensibilitatea scăzută la detectarea polipilor și cancerului în stadiu incipient și imposibilitatea diferențierii de hemoragia digestivă

superioară. De asemenea, pot surveni rezultate fals pozitive ca urmare a detectării hemului din componența cărnii roșii, a peroxidazelor din legume sau fals negative drept consecință a prezenței antioxidantilor precum vitamina C. De aceea, cu predilecție, se utilizează testul imunochimic fecal (TIF), acesta fiind specific pentru hemoglobina umană, ceea ce exclude rezultate fals pozitive, drept consecință a ingerării anumitor alimente. De asemenea, este o metodă mai sensibilă în hemoragiile digestive inferioare, deoarece globina are tendință de denaturare în masele fecale, dacă sursa acesteia este din tractul gastrointestinal superior [9].

Actualmente, în diagnosticul precoce al CCR se pune accentul pe testele non-invazive, ieftine și acceptabile. Acestea trebuie să aibă suficientă sensibilitate clinică pentru a reduce incidența și mortalitatea CCR, precum și o specificitate bună pentru a reduce numărul colonoscoپیilor fără indicații și a anxietății pacientului. Totodată, sunt necesare metode moleculare, care abordează factorii biologici de prognostic. Aici se includ markerii de încărcare tumorală, conținutul în ADN al celulelor tumorale, cât și markerii moleculari descoperiți prin tehnici moderne de genetică și biologie moleculară odată cu elucidarea genezei tumorii colorectale.

Markerii pot servi drept bază pentru luarea deciziilor cu privire la chimioterapie și schemele de tratament ale pacienților. Prin urmare, identificarea markerilor poate ajuta la prevenirea, detectarea și predicția evoluției CCR, crescând, astfel, ratele de supraviețuire [10]. Analiza moleculară a biomarkerilor pentru CCR este în continuă dezvoltare, însă includerea de noi teste moleculare în practica clinică necesită o bună înțelegere a mutațiilor genetice, precum și necesitatea tehnicilor de laborator capabile să interpreteze rezultatul în fenotipuri și genotipuri.

Totodată, numeroase dovezi sugerează că microflora intestinală este un factor cheie asociat cu carcinogeneza colonică. Studii clinice numeroase au raportat o perturbare a echilibrului intestinal microbial și o modificare a metabolomului fecal la pacienții cu CCR, sugerând utilizarea potențială a unor teste bazate pe prezența microbienelor ca un instrument non-invaziv de diagnostic și prognostic în screening-ul CCR [7, 11, 12, 13].

Istoricul markerilor tumoralii a început în anul 1965, odată cu descoperirea revoluționară a antigenului carcinoembrionar (ACE) de către doctorul Phill Gold. Acesta reprezintă primul marker tumoral uman util clinic care se găsește la 70% dintre pacienții cu CCR. A fost o descoperire revoluționară care a schimbat conceptul și a ajutat la conturarea erei moderne a imunologiei cancerului [14]. ACE se formează în celulele intestinului gros, iar pacienții cu CCR au niveluri ridicate de ACE în timpul diagnosticului, ceea ce îl face un marker foarte bun pentru tratamentul și monitorizarea bolii după exereza chirurgicală a tumorii. Deși ACE este de obicei considerat caracteristic cancerului, concentrațiile acestuia pot fi crescute într-o varietate de afecțiuni benigne: hepatita, pancreatita, boala pulmonară obstructivă și boala inflamatorie intestinală. Conform unităților de măsură acceptate, valorile de până la 5 ng/ml sunt considerate valori normale de antigen în sânge. S-a observat că aceste valori la fumători sau în cazurile de

colită ulceroasă, ciroză hepatică, pot fi crescute până la 10 ng/ml [15].

În 1979, Koprowski a descoperit cancer-antigenul CA 19-9, folosind anticorpi monoclonali pentru a izola antigenele asociate tumorii în carcinomul colorectal, iar doi ani mai târziu s-a constatat, de asemenea, că acesta este produs și de carcinomul pancreatic [16]. Studiile efectuate, au stabilit că acest marker nu este specific unui anumit tip histologic de carcinom sau unui anumit organ. Vukobrat-Bijedic (2013) a fost primul care a demonstrat că CA 19-9 este mai puțin sensibil, decât ACE. Cu toate acestea, se consideră că testele combinate ale ACE și CA 19-9 pot crește sensibilitatea diagnostică în detectarea CCR. În plus, determinarea celor doi markeri este utilizată ca factor prognostic postoperator în evaluarea evoluției bolii [17].

Tumorigeneza cancerului colorectal, genetic CCR reprezintă o maladie complexă, iar modificările genetice sunt adesea asociate cu progresia de la leziunea premalignă (adenom) la adenocarcinomul invaziv. Secvența evenimentelor moleculare și genetice care conduc de la transformarea polipilor adenomatoși la malignitate manifestă, a fost caracterizată de Vogelstein și Fearon (2008) [18]. Modelul genetic sugerează că sunt multiple anomalii genetice acumulate de-a lungul timpului în perioada progresiei de la adenom la adenocarcinom.

Este considerat că CCR se dezvoltă lent prin acumularea progresivă de mutații genetice. Genele care reglează creșterea și diferențierea celulelor sunt modificate în celule canceroase în procesul de tumorigeneză. Epiteliul colonic reprezintă locul inițierii creșterii neoplazice (figura 2) [19]. CCR progresa în peretele colonic până la stadiile avansate ale bolii, prin urmare țesuturile premaligne și maligne colonice sunt cu siguranță cele mai bogate surse de biomarkeri [19]. Genele interacționează reciproc epistatic, iar mutațiile somatice multiple sunt adesea implicate în tumorigeneză [13]. S-a demonstrat că CCR se dezvoltă prin acumularea secvențială a mutațiilor genelor: APC, KRAS, PI3K, TP53. Gena TP53, denumită și paznicul genomului este situată în locusul 17p13.1 și reprezintă o genă supresoare tumorală ce determină sinteza unei proteine cu rol în reglarea creșterii și diviziunii celulare. Gena APC situată pe cromozomul 5q21-22, codifică sinteza unei proteine cu multiple funcții: în adeziunea intracelulară, în semnalizare, în stabilirea citoscheletului microtubular și apoptoză. Cele mai multe modificări genetice ale cancerului influențează transducția semnalului, care se află sub reguli complicate [14].

Sistematizarea markerilor tumoralii ai CCR este o altă problemă extrem de actuală și discutată. Conform ultimelor surse de specialitate, markerii pot fi divizați în antigeni tumoralii (ACE, CCA 19-9, TPS, TAG-72), oncogene și genele de supresie tumorală (KRAS, NRAS, BRAF, TP-53 etc.), biomarkeri proteici (M2-PK, MMP 9, Complement C3, CA11-19, etc.), markeri microbieni fecali (*Parvimonas micra*, *Solobacterium moorei*, *Fusobacterium nucleatum*, etc) [20].

Markerii (antigeni) tumoralii sau markeri de încărcare tumorală. Din multitudinea de markeri tumoralii studiați în CCR există doar o parte dintre antigenii oncofetali

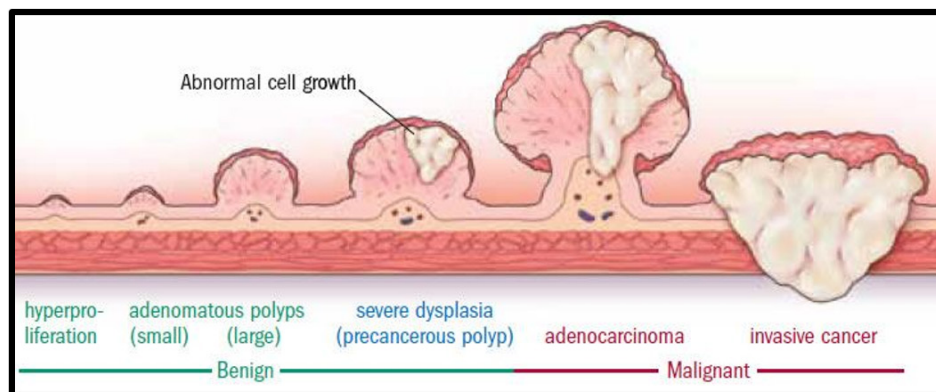


Figura 2. Dezvoltarea polipului hiperplazic spre adenocarcinom [19].

considerați mai importanți pentru prognostic: ACE, CA 19-9, CA-242, CA-50 [7, 18, 20].

Antigenul carcinoembrionar (ACE) și antigenul glucidic CA 19-9 sunt glicoproteine prezente în mai multe tumori epiteliale și pot fi determinate în sânge.

Lipsa specificității și sensibilității este determinată de creșterea acestora în majoritatea maladiilor oncologice, cât și elevarea valorilor doar în cazuri de cancer avansat, ceea ce limitează utilizarea acestora în depistarea cancerului colorectal precoce [8]. CA-50 este un antigen oncofetal ce interacționează cu componenta mucinoasă tumorală, al cărui valori crescute preoperator au o influență prognostică în CCR. CA-242 este un marker descoperit recent, aflat în strânsă legătură cu componenta mucinoasă a tumorilor colorectale maligne, care recunoaște antigenele mucinei. Acesta reprezintă un epitop carbohidrat exprimat de mucinele substanței Lewis a grupei sangvine și are o sensibilitate mai înaltă în diagnosticul CCR comparativ cu CA 19-9 sau CA-50, aducând și informații clinice prognostice mai semnificative comparativ cu cele date de utilizarea doar a ACE. Astfel, folosirea concomitentă a ACE și CA-242 crește sensibilitatea pentru detectarea CCR incipiente, iar creșterea concomitentă semnificativă a valorilor preoperatorii ale acestor două antigene (peste 5 ng/ml, și, respectiv, peste 20 U/ml) constituie un factor independent semnificativ de prognostic negativ [20, 21, 22].

Oncogenele. Unele dintre cele mai cunoscute modificări genetice specifice CCR sunt mutațiile genelor cheie care reglementează mai multe funcții homeostatice ale celulelor (proliferare, diferențiere, aderență, migrare, stabilitate, reparare a ADN-ului și apoptoza celulară). Mutațiile care

apar în genele APC, TP53, KRAS, TGF β și PIK3CA sunt printre cele mai observate în CCR și au fost adesea propuse ca biomarkeri genetici.

Celulele canceroase se bazează pe rețele de semnalizare, care au rol în furnizarea de semnale de creștere și sunt refractare la semnalele inhibiției creșterii sau apoptoză. Acest lucru se datorează multiplelor mutații de activare a proto-oncogenelor și a pierderii funcțiilor genelor supresoare tumorale. KRAS și BRAF sunt principalii factori oncogeni ai cancerului colorectal și au roluri importante în alte entități canceroase [23]. Sumar, informația referitoare la tipul, rolul și criteriul de diagnostic în CCR al oncogenelor este redată în tabelul 1 [21].

Genele de supresie tumorală. Reprezintă un grup de gene cu un rol important în inhibarea tumorigenezei colorectale, iar cele mai importante dintre ele sunt enumerate în tabelul 2 [21]. Instabilitatea genomică este unul dintre semnele distinctive, frecvent observate la pacienții cu CCR, în special la cei cu rezultate mai slabe la tratament. Aberații structurale care implică una sau diferite regiuni ale genomului au fost folosite de-a lungul anilor pentru a explica evoluția CCR de la carcinom la metastaze. La nivel molecular, evaluarea instabilității genomice pare a fi un instrument valoros pentru identificarea pacienților care ar putea beneficia de terapii specifice. Instabilitatea cromozomială reprezintă peste 80% din toate cazurile CCR, aceasta fiind cel mai frecvent tip de aberație genomică în această tumoare [24].

MicroARN-urile au fost descoperite la pacienții cu leucemie limfocitară cronică în 2002 și reprezintă mici ARN-uri necodificate, de aproximativ 20-22 de nucleotide, care sunt prelucrate din transcrieri mai mari și exercită o reglare a ARN-

Tabelul 1

Oncogenele și rolul acestora în cancerul colorectal [21].

Oncogena	Rolul	Prognostic
RAS	semnalul proliferării celulare	mutațiile genei pot / nu pot fi un predictor al unui prognostic prost (studii contradictorii)
EGFR(Erb-B1)	activitate tirozin-kinazică	inhibitorii și anticorpii anti-EGFR sunt studiați ca posibili agenți terapeutici
ERB-B2	proliferarea celulelor stimulate de tirozin-kinază	creșterea expresiei poate fi un predictor al scurtării duratei de supraviețuire
TGF α	promotor al creșterii celulare	tumorile cu < 25% celule pozitive pentru TGF α au un prognostic mai prost decât cele cu > 25% celule pozitive (datele globale sunt totuși neclare)
TGF β -1	inhibă creșterea tumorală, dar stimulează proliferarea și migrația celulară mezenchimală	creșterea expresiei TGF β -1 se asociază cu tumorile din stadii avansate (studii limitate)

Tabelul 2

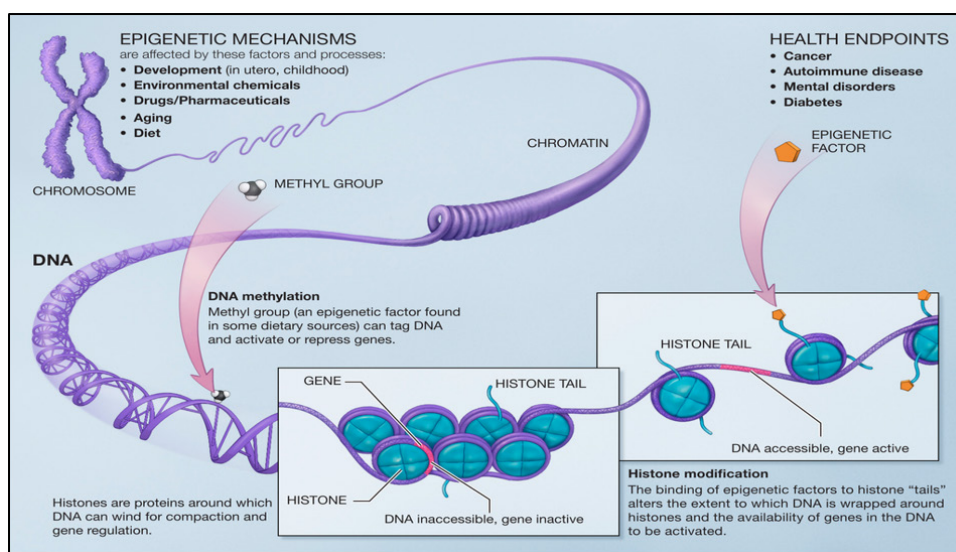
Genele de supresie tumorală și rolul prognostic al acestora în cancerul colorectal [21].

Gena	Rolul	Prognosticul
p53	formarea promotorilor ciclului celular care stimulează sau stopează apoptoza	mutațiile p53 sunt asociate cu diminuarea duratei de supraviețuire
p27	reglează progresia fazei G1-S	absența genei p27 pentru tumorile din stadiul I și II face ca acestea să aibă același prognostic ca cele din stadiul III
IMS (instabilitatea microsatelitară)	sistemul de reparare a defectelor ADN	pentru HNPCC (cancer colorectal non-polipozic ereditar) tumorile MSI (instabilitate microsatelitară) au o creștere demonstrată a perioadei asimptomatice („disease-free”) ca și a supraviețuirii globale; rol în răspunsul la chimioterapie
Hipermetilarea ADN	metilarea promotorilor CpG inhibă exprimarea genelor repetitive; poate inhiba genele de supresie tumorală	poate avea un rol complementar împreună cu alți markeri moleculari (de ex.: MSI)

ului mesager țintă (ARNm) în citoplasmă. Sunt molecule foarte stabile, cu specificitate relativ ridicată a celulelor și țesuturilor. Un singur microARN poate reglementa sute de gene țintă, în primul rând prin inducerea represiunii translaționale, la scindarea ARNm și la degradarea lui ulterioară [25]. Modificările epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului, modificările histonelor post-translaționale și microARN-urile post-transcripționale au un rol cheie în dezvoltarea CCR și completează tabloul molecular al acestei boli.

Epigenetica este ramura geneticii care studiază variația

trăsăturilor fenotipice care sunt cauzate de aspecte ale mediului, acestea schimbând comportarea genelor și afectând modul în care celulele le codifică. Astfel, studiul epigenetic are ca scop descrierea alterărilor dinamice din potențialul de transcripție al unei celule (figura 3) [26]. Epigenetica constă în linii mari în reglarea expresiei genelor fără a modifica secvența ADN-ului și apare în țesuturile normale, fiind de o importanță extremă în timpul dezvoltării embrionare și diferențierii țesuturilor. Cu toate acestea, atunci când sunt perturbate, mecanismele epigenetice pot modifica


Figura 3. Mecanisme epigenetice [26].
Tabelul 3

Marcherii proteici și rolul prognostic al acestora în cancerul colorectal [22, 27, 28, 29, 30].

Marcher proteic	Sensibilitate	Specificitate	Tip studiu
M2-PK	68-93%	70-97,5%	Caz-control
MMP 9	89,3%	91,20%	Caz-control
Complement C3	71%	95%	Caz-control
CA11-19	98%	84%	Caz-control
Integrina B6	69,8%	100%	Caz-control
TFF3	89,4%	87,8%	Caz-control
DC-SIGN	98,7%	94,8%	Caz-control

homeostazia celulară favorizând dezvoltarea tumorii [23].

Biomarkerii proteici sunt cei mai utilizați pentru detectarea precoce a CCR sunt enumerați în tabelul 3. Testele de sânge (plasmă/ser) pentru proteinele asociate CCR au fost folosite de mai multe grupuri de cercetători, dar aceste studii au prezentat rezultate relativ modeste. Printre markerii proteici detectabili în ser, doar proteina CA11-19, proteina 61 (Cyr 61), integrina B6, factorul trefoil 3 pot fi considerați promițători. De asemenea, aceste studii au raportat sensibilități între 66-74% și niveluri de specificitate între 84-95%, atunci când numărul de cazuri CCR analizate și de control a fost de peste 50 [22, 27, 28, 29, 30].

Jiang și colab. (2014) au raportat valori impresionante de sensibilitate și specificitate pentru testarea combinată dintre lectinele DC-SIGN și DC-SIGNR [31]. DC-SIGN (CD209) și omologul său L-SIGN-R (numit și DC-SIGN-R, CD209L) aparțin familiei de lectine de tip C (dependente de calciu). Acest grup de proteine care include receptorul manozei, DEC-205 sau langerina, este specializat în recunoașterea structurilor de carbohidrați prezenți pe proteinele celulare și este implicat în mai multe procese precum adezia celulară și prezentarea antigenului [32]. Lectinele de tip C sunt localizate pe cromozomul 19p13.3. DC-SIGN se prezintă pe suprafața DC (celule dendritice) mature în ganglionul limfatic, precum și celule dendritice imature derivate din monocite și celule interstițiale din placenta, mucoasa cervicală, uter și colon [33]. Jiang și colaboratorii (2014) prin studii imunohistochimice, au demonstrat că lectinele DC-SIGN au fost puternic exprimate în țesuturile cancerului colonic, comparativ cu țesutul colonic normal. Acest lucru a fost confirmat de o analiză a corelației dintre intensitatea expresiei și nivelul DC-SIGN de la același pacient, două valori care au fost corelate negative ($r = -0,4643$). În timp ce DC-SIGN exprimat în celule dendritice imature interacționează cu antigenul carcinoembrionar, exprimat pe celulele de carcinom colorectal, această interacțiune afectează maturarea funcțională și diferențierea celulelor dendritice imature. Prin urmare, dacă un pacient cu CCR prezintă o expresie DC-SIGN ridicată în țesutul tumoral, DC-urile imature pot fi inhibitate și eliberarea DC-SIGN ar fi blocată [34]. Aceste lectine pot fi utilizate ca markeri independenți pentru depistarea precoce a CCR și pentru evaluarea prognosticului pacientului. Proteinele factorului trefoil (TFF) includ membrii familiei TFF1, TFF2 și TFF3, care sunt caracterizați prin prezența a cel puțin unui domeniu proteic de 40 aminoacizi care definesc o structură similară cu trifoiul, motiv pentru care a primit denumirea trefoil. TFF3 este o proteină mică, stabilă, de 9kDa, exprimată în epiteliile colonului, intestinului subțire, traheei. TFF3 promovează migrarea normală a celulelor și menține homeostazia epitelială colonică. Este implicat în tumorigeneza și progresia CCR. În plus, expresia tumorală mai mare a TFF3 se corelează cu

metastazarea ganglionară, diferențierea slabă a tumorii și un stadiu TNM clinic mai avansat [35-37].

Markerii microbieni fecali. Screening-ul metabolismului fecal reprezintă o procedură utilă, non-invazivă, unică pentru a determina prognosticul bolnavilor cu CCR. Anumite specii bacteriene, precum *Solobacterium moorei*, *Parvimonas micra* sunt detectate într-o cantitate mare în masele fecale ale pacienților cu stadii incipiente de CCR, în timp ce prezența altor specii bacteriene, așa ca *Roseburia intestinalis*, *Bacteroides clarus* este semnificativ diminuată. Specia *Fusobacterium nucleatum* potențează tumorigeneza intestinală prin activarea beta-cateninei. Dai și colaboratorii (2018) într-un studiu de cohortă, au identificat șapte bacterii (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*, *Alistipes finegoldii*, *Thermanaerovibrio acidaminovorans*) detectate într-un număr mare în fecalele pacienților cu CCR, care reprezintă potențiali markeri premaligni [38]. Un studiu caz-control din Suedia (2021) a investigat 3 markeri bacterieni la 238 pacienți cu CCR. S-a constatat că bacteriile CLBA+ și *Fusobacterium nucleatum* au fost depistate în număr crescut în fecalele pacienților și au determinat o specificitate înaltă – 81,5% și sensibilitate de 69,2% [39]. Yu și colaboratorii (2020), prin analiza metagenomică, au identificat noi markeri microbieni fecali: *Lachnoclostridium*, *Clostridium hathewau* și *Lactobacillus*, cu sensibilitatea de 77,8%. Totodată s-au constatat corelații între valoarea înaltă a acestor markeri microbieni, fapt confirmat prin nivelul seric crescut al markerilor de încărcare tumorală și conținutul de ADN, ARN al celulelor tumorale, cât și markerilor tumoralii specifici [40].

În **concluzii** din datele literaturii putem sistematiza 4 grupe de markeri tumoralii necesari și utili în diagnosticul precoce al CCR. Totodată, identificarea acestora a modificat managementul pacienților cu CCR, aceasta determinând și înțelegerea mai profundă a cancerogenezei și progreselor în genomică. Actualmente, determinarea statutului genelor KRAS, BRAF și a instabilității microsatelitare a devenit un pas necesar și obligator în planificarea terapiei adjuvante, în special, la pacienții cu metastaze secundare. Evident sunt necesare tehnici moderne și costisitoare pentru studierea acestor markeri, dar necesitatea este indiscutabilă, mai ales că joacă un rol important, tot mai apreciat de către cercetători, în estimarea riscului de diseminare neoplazică și a ratei de răspuns la tratamentul adjuvant. De asemenea, este indiscutabil locul și utilitatea acestora în contextul medicinei personalizate în CCR, care are la bază înțelegerea integrată a datelor genomice, transcriptomice și proteomice, necesare în stabilirea panelului de biomarkeri cu sensibilitate și specificitate înaltă în vederea ghidării deciziilor curative optime.

Bibliografie

1. Belev N, Mindruta-Stratan R, Stepa S, et.al. Standardul Național al Procedurilor Operaționale Privind Screening-UI Cancerului Colorectal.; 2017. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/15431-SP020->

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
3. Mădălin I. Studiu histologic și imunohistochimic al carcinoamelor coloide de colon. 2012;178-179. (Romanian)
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
5. Rusu P, Ciobanu M, Belev N, Pânzaru N, Ștepa S. Aspecte epidemiologice ale cancerului colorectal (CCR) în Republica Moldova. In: Congresul IV național de oncologie, 8-9 octombrie 2021, Chișinău. Chișinău: Editura „Universul”. 2015;1(3):59. ISSN 1857-4572. (Romanian)
6. Ursu A, Gurghis R. Predictive biomarkers of colorectal cancer. In: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera. Abstract Book. Chișinău, Republica Moldova, 2022;4.
7. Ursu A. Clinical importance of predictive markers of colorectal cancer: a review of literature. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2020;16(1):23-29.
8. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, et al. The diagnostics of colorectal cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2014;18(1):1-6. doi:10.5114/wo.2013.39995
9. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. Tech Coloproctol. 2018;22(7):481-498. doi:10.1007/s10151-018-1820-3
10. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9 Suppl 5:S1-S33. doi:10.6004/jnccn.2011.0137
11. Ryan SD, Britigan EM, Zasadil LM, et al. Up-regulation of the mitotic checkpoint component Mad1 causes chromosomal instability and resistance to microtubule poisons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(33):E2205-E2214. doi:10.1073/pnas.1201911109
12. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8(12):686-700. Published 2011 Oct 18. doi:10.1038/nrgastro.2011.173
13. Fong W, Li Q, Yu J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. Oncogene. 2020;39(26):4925-4943. doi:10.1038/s41388-020-1341-1
14. Kahlenberg MS, Sullivan JM, Witmer DD, Petrelli NJ. Molecular prognostics in colorectal cancer. Surg Oncol. 2003;12(3):173-186. doi:10.1016/s0960-7404(03)00006-9
15. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. PLoS Med. 2013;10(5):e1001453. doi:10.1371/journal.pmed.1001453
16. Koprowski H, Herlyn M, Stepkowski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. Science. 1981;212(4490):53-55. doi:10.1126/science.6163212
17. Stiksis J, Grootendorst DC, van der Linden PW. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2014;13(4):239-244. doi:10.1016/j.clcc.2014.09.004
18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759-767. doi:10.1016/0092-8674(90)90186-i
19. Yadav A, Kumar A, Siddiqui MH. Detection of circulating tumour cells in colorectal cancer: Emerging techniques and clinical implications. World J Clin Oncol. 2021;12(12):1169-1181. doi:10.5306/wjco.v12.i12.1169
20. Svein A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(1):11-32. doi:10.1038/s41571-019-0241-1
21. Barbulescu M. Screeningul în cancerul colorectal. Jurnalul de Chirurgie. 2007;(3)1:19-28. (Romanian)
22. Loktionov A. Biomarkers for detecting colorectal cancer non-invasively: DNA, RNA or proteins?. World J Gastrointest Oncol. 2020;12(2):124-148. doi:10.4251/wjgo.v12.i2.124
23. Fonseca A, Ramalhe SV, Mestre A, et al. Identification of colorectal cancer associated biomarkers: an integrated analysis of miRNA expression [published correction appears in Aging (Albany NY). 2022 Feb 28;14(4):2014-2015]. Aging (Albany NY). 2021;13(18):21991-22029. doi:10.18632/aging.203556
24. Crespo J, Victorino AP, Araujo K, Araujo LH, Vieira FM de AC. Colorectal cancer biomarkers and their impact on the clinical practice. Brazilian Journal of Oncology. 2021;17. doi:https://doi.org/10.5935/2526-8732.20210025
25. Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways [published correction appears in Nat Rev Mol Cell Biol. 2018 Dec;19(12):808] [published correction appears in Nat Rev Mol Cell Biol. 2019 May;20(5):321]. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(1):5-20. doi:10.1038/s41580-018-0059-1
26. Moore DS. The Developing Genome: An Introduction to Behavioral Epigenetics. London, England: Oxford University Press; 2015.
27. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. Br J Cancer. 2018;119(7):785-792. doi:10.1038/s41416-018-0264-x
28. Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test--A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. PLoS One. 2015;10(7):e0131616. Published 2015 Jul 9. doi:10.1371/journal.pone.0131616
29. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer. Tech Coloproctol. 2018;22(7):481-498. doi:10.1007/s10151-018-1820-3
30. Huddy JR, Ni MZ, Markar SR, Hanna GB. Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: current technology and future directions. World J Gastroenterol. 2015;21(14):4111-4120. doi:10.3748/wjg.v21.i14.4111
31. Jiang Y, Zhang C, Chen K, et al. The clinical significance of DC-SIGN and DC-SIGNR, which are novel markers expressed in human colon cancer. PLoS One. 2014;9(12):e114748. Published 2014 Dec 12. doi:10.1371/journal.pone.0114748
32. Figdor CG, van Kooyk Y, Adema GJ. C-type lectin receptors on dendritic cells and Langerhans cells. Nat Rev Immunol. 2002;2(2):77-84. doi:10.1038/nri723
33. Engering A, Van Vliet SJ, Geijtenbeek TB, Van Kooyk Y. Subset of DC-SIGN(+) dendritic cells in human blood transmits HIV-1 to T lymphocytes. Blood.

- 2002;100(5):1780-1786. doi:10.1182/blood-2001-12-0179
34. Jiang Y, Zhang C, Chen K, et al. The clinical significance of DC-SIGN and DC-SIGNR, which are novel markers expressed in human colon cancer. PLoS One. 2014;9(12):e114748. Published 2014 Dec 12. doi:10.1371/journal.pone.0114748
35. Samson MH. Quantitative measurements of trefoil factor family peptides: possibilities and pitfalls. Scand J Clin Lab Invest. 2013;73(3):193-202. doi:10.3109/00365513.2013.765962
36. Aihara E, Engevik KA, Montrose MH. Trefoil Factor Peptides and Gastrointestinal Function. Annu Rev Physiol. 2017;79:357-380. doi:10.1146/annurev-physiol-021115-105447
37. Li Q, Wang K, Su C, Fang J. Serum Trefoil Factor 3 as a Protein Biomarker for the Diagnosis of Colorectal Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2017;16(4):440-445. doi:10.1177/1533034616674323
38. Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. Microbiome. 2018;6(1):70. Published 2018 Apr 11. doi:10.1186/s40168-018-0451-2
39. Wang X, Liu Q, Halfdanarson ÓÖ, et al. Proton pump inhibitors and survival in patients with colorectal cancer: a Swedish population-based cohort study. Br J Cancer. 2021;125(6):893-900. doi:10.1038/s41416-021-01480-0
40. Engarås B, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H, Hafström L. CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease. Eur J Surg Oncol. 2001;27(1):43-48. doi:10.1053/ejso.2000.1027

Recepționat – 01.02.2023, acceptat pentru publicare – 06.07.2023

Autor corespondent: Alexandr Ursu, e-mail: alexandr.ursu@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Ursu A, Moisei A, Gurghiș R. Marcherii predictorii ai cancerului colorectal. Revista literaturii [Predictive biomarkers in colorectal cancer. Literature review]. Arta Medica. 2023;87(2):49-56.