

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171>



УДК 616-006.6-091:616.345

Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор)

Максимова П.Е.¹, Голубинская Е.П.¹, Сеферов Б.Д.², Зяблицкая Е.Ю.¹

¹Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (бул. Ленина, д. 5/7, Республика Крым, г. Симферополь, 295051, Россия)

²ООО «Центр Клинической онкологии и гематологии» (ул. Луговая, д. 16/2, Симферопольский р-н, с.Мирное, 297503, Россия)

РЕЗЮМЕ

В этой статье анализируются статистические данные о колоректальном раке в России и в мире, включая заболеваемость, смертность и выживаемость. Рассматриваются основные пути канцерогенеза колоректального рака, молекулярные подтипы и их влияние на различие при поражении проксимальных и дистальных отделов толстой кишки. В статье приводится обзор ведущих препаратов для химио- и таргетной терапии при колоректальном раке, а также основные причины развития терапевтической резистентности, в том числе изменение клеточного микроокружения опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, распространенность, канцерогенез, терапия, лекарственная резистентность

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Максимова П.Е., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д., Зяблицкая Е.Ю. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 2, с. 160–171. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171>

Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular subtypes and cellular mechanisms of therapy resistance (analytical review)

Polina E. Maksimova¹, Elena P. Golubinskaya¹, Bekir D. Seferov², Evgenia Yu. Zyablitskaya¹

¹The Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Lenin blv, 5/7, Crimean Republic, Simferopol, 295051, Russia)

²ООО «Center of Clinical Oncology and Hematology» (Lenin blv, 5/7, Crimean Republic, Simferopol, 295051, Russia)

ABSTRACT

This article analyzes the statistical data on colorectal cancer in Russia and in the world, including incidence, mortality and survival. The main pathways of colorectal cancer carcinogenesis, molecular subtypes and their influence on the difference in lesions of the proximal and distal large intestine are presented. The paper provides an overview of the leading chemotherapy agents and targeted therapy in colorectal cancer, as well as the main reasons for the development of therapeutic resistance, including changes in the cellular microenvironment of the tumor.

KEYWORDS: colorectal cancer, prevalence, carcinogenesis, therapy, drug resistance

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Maksimova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D., Zyablitska E.Yu. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular subtypes and cellular mechanisms of therapy resistance (analytical review). *Koloproktologia*. 2023;22(2):160–171. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Максимова П.Е., Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бул. Ленина, д. 5/7, Симферополь, Республика Крым, 295051, Россия; e-mail: pmaksq@mail.ru
ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Maksimova P.E., The Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Lenin blv, 5/7, Crimean Republic, Simferopol, 295051, Russia; e-mail: pmaksq@mail.ru

Дата поступления — 18.11.2022
 Received — 18.11.2022

После доработки — 28.12.2022
 Revised — 28.12.2022

Принято к публикации — 17.05.2023
 Accepted for publication — 17.05.2023

Рост заболеваемости колоректальным раком стал одной из основных проблем общественного здравоохранения. Колоректальный рак является третьим по распространенности раком у мужчин и вторым по распространенности раком у женщин во всем мире [1], а также занимает второе место по смертности от онкологических заболеваний в мире [2]. По данным Global Cancer Statistics 2020, рак легких остается ведущей причиной смерти от рака: по оценкам, умерло 1,8 миллиона человек (18%), а за ним следует колоректальный рак (9,4%) [3]. В 2020 году в мире зарегистрировано более 1,9 миллиона новых случаев колоректального рака (включая анус) и 935000 смертей [3]. Эпидемиология колоректального рака значительно отличается в разных регионах мира, а также между различными возрастными, гендерными и расовыми группами. В эту изменчивость вовлечено множество причин, включая воздействие факторов риска, демографические вариации и различные генетические мутации, а также их влияние на прогноз и ответ на лечение [2]. Показатели заболеваемости примерно в 4 раза выше в странах с развитой экономикой в сравнении со странами с развивающейся

экономикой, однако различия в показателях смертности менее выражены из-за более высокой смертности в странах с развивающейся экономикой. Уровень заболеваемости раком ободочной кишки различается примерно в 9 раз по регионам мира, с самыми высокими показателями в Европе, Австралии/Новой Зеландии и Северной Америке, при этом Венгрия и Норвегия занимают первое место среди мужчин и женщин, соответственно (Рис. 1) [3]. Показатели заболеваемости раком прямой кишки имеют аналогичное региональное распределение, но в Восточной Азии — максимально высокие. Показатели заболеваемости раком ободочной и прямой кишки, как правило, низкие в большинстве регионов Африки, Южной и Центральной Азии (Рис. 1). Колоректальный рак можно считать маркером социально-экономического развития, и в странах, переживающих серьезный переходный период, уровень заболеваемости имеет тенденцию к равномерному росту по мере увеличения индекса человеческого развития [4,5]. Показатели заболеваемости неуклонно растут во многих странах Восточной Европы, Юго-Восточной, Южной и Центральной Азии, и Южной

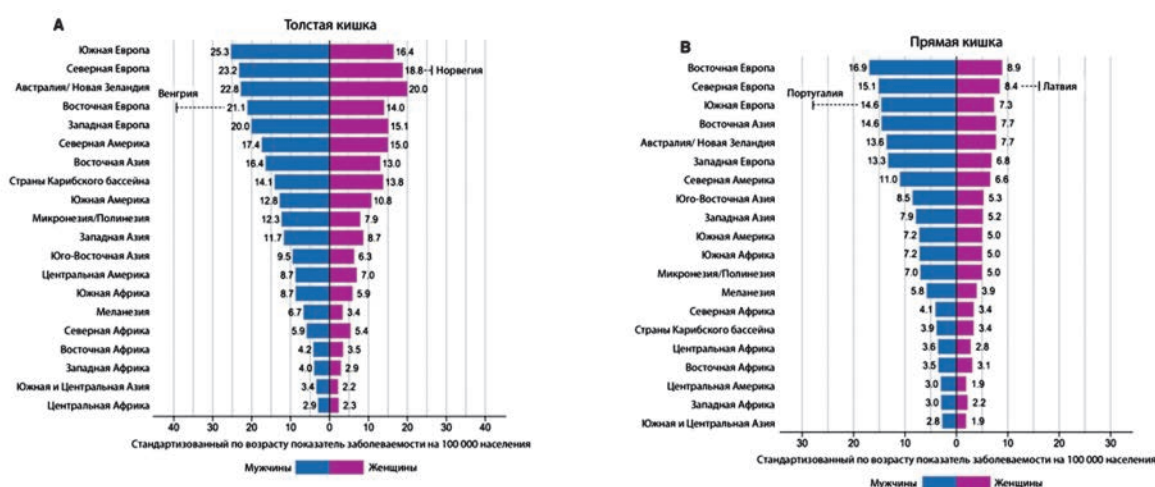


Рисунок 1. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости в зависимости от пола и региона проживания пациентов с раком (А) ободочной и (Б) прямой кишки в 2020 г. — представлены в порядке убывания стандартизированного по возрасту мирового показателя (W) [5]

Figure 1. Age-standardized incidence rates by sex and region of residence of patients with cancer of the colon (A) and (B) rectum in 2020 are presented in descending order of the age-standardized world rate (W) [5]

Америки [3,6,7]. В Российской Федерации, по данным Федеральной службы государственной статистики за 2019 год, заболеваемость раком ободочной кишки выше у женщин, чем у мужчин (56% и 44%, соответственно), а заболеваемость раком прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса находится приблизительно на одинаковом уровне в процентном соотношении среди женщин и мужчин (49% и 51%, соответственно) (Рис. 2) [8].

Динамика показателей заболеваемости населения России колоректальным раком за период 2010–2020 гг. неуклонно растет. Среднегодовой темп прироста составил 2,62% для рака ободочной кишки; 1,62% для рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса [9]. Увеличение заболеваемости в странах с более низким индексом человеческого развития, вероятно, отражает изменения в факторах образа жизни и рациона питания, т. е. сдвиг в сторону увеличения потребления продуктов животного происхождения и более малоподвижного образа жизни, что приводит к снижению физической активности и повышенной распространенности избыточной массы тела, которые независимо связаны с риском колоректального рака [10]. Дополнительные факторы риска развития колоректального рака включают чрезмерное употребление алкоголя, курение, потребление красного мяса и мясных полуфабрикатов, тогда как продукты питания и напитки, богатые кальцием, адекватное потребление цельнозерновых продуктов, клетчатки, молочных продуктов, по-видимому, снижают риск [11]. Первичная профилактика остается ключевой стратегией для снижения растущего бремени колоректального рака. Затраты на организацию массового скрининга в большинстве стран с низким и средним уровнем дохода в настоящее время не оправданы, учитывая значительные затраты на колоноскопию

и неадекватное предоставление диагностических и лечебных услуг [3]. Некоторые данные, однако, свидетельствуют о том, что скрининг колоректального рака с использованием более доступных и менее инвазивных методов (гваяковая проба на скрытую кровь, фекальные иммунохимические тесты) может быть более рентабельным, по крайней мере, в некоторых странах с развивающейся экономикой [12,13]. Снижение заболеваемости колоректальным раком в некоторых странах с высокой заболеваемостью объясняется изменениями на уровне населения в сторону более здорового образа жизни (например, отказом от курения) [6,14]. Хотя ускорение прогресса с начала 2000-х годов в основном связано с большей доступностью скрининговой колоноскопии и удалением предраковых аденом [15,16]. В последние годы общая заболеваемость колоректальным раком, особенно раком прямой и дистальной части толстой кишки, снизилась у лиц старше 50 лет, но увеличилась у лиц моложе 50 лет [17]. Необходимы исследования для выяснения конкретных причинных факторов, поскольку информация о факторах риска в настоящее время основана почти исключительно на данных старших когорт. Американское онкологическое общество снизило рекомендуемый возраст для начала скрининга для лиц со средним риском с 50 до 45 лет в 2018 г. [15]. Что касается показателей 5-летней и 10-летней выживаемости при колоректальном раке, то они составляют 65% и 58%, соответственно [17]. Показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака также различаются в зависимости от расы и этнической принадлежности: они самые высокие у чернокожих неиспаноязычного происхождения и самые низкие у американцев азиатского происхождения/жителей островов Тихого океана [10].

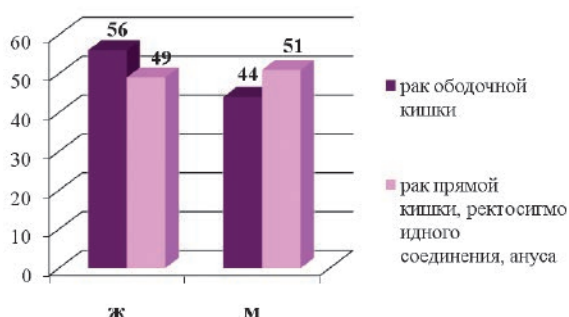


Рисунок 2. Заболеваемость раком ободочной кишки/ раком прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса среди мужчин и женщин в Российской Федерации 2019 г. [8]

Figure 2. The incidence of colon cancer / rectal cancer, rectosigmoid junction, anus among men and women in the Russian Federation in 2019 [8]

Пути канцерогенеза

Традиционной моделью канцерогенеза колоректального рака, встречающейся в большинстве случаев (70–90%), является модель последовательной хромосомной нестабильности (модель «аденома-карцинома-метастазы») (Рис. 3) [18]. В данной модели эволюция колоректального рака начинается с аберрантной крипты, которая затем развивается в доброкачественный аденоматозный полип, который в конечном итоге трансформируется в спорадический колоректальный рак. При этом опухолевая прогрессия происходит обычно в течение длительного периода времени (приблизительно 10–15 лет) [19]. Данные фенотипические переходы связаны с накоплением специфических сигнатурных генетических событий «APC-KRAS-TP53», известных как модель колоректального онкогенеза человека,

предложенная Vogelstein et al. [20]. Данная модель описывает последовательную инактивацию опухолевого супрессора (иницирование *APC* мутации), активацию онкогена *KRAS* с дальнейшей потерей функции *TP53*. Новые данные, представленные Атласом ракового генома (TCGA), пересмотрели последовательность генных событий как «*APC-TP53-KRAS*» [21,22]. Как показано на рисунке 3, появление аденомы совпадает с инактивирующей мутацией или делецией *APC*, аденокарцинома поддерживает инактивирующие мутации или делецию *TP53* с дисфункцией теломер и двухцепочечным разрывом ДНК, приводящим к индукции хромосомной нестабильности (CIN), а при инвазивном/метастатическом заболевании часто обнаруживают активирующие мутации в онкогене *KRAS* [21].

Альтернативным путем канцерогенеза колоректального рака (около 10%) является так называемый путь зубчатой неоплазии [18]. Характеризуется одним из двух проявлений прогрессирования: (1) сидячий зубчатый путь, при котором микровезикулярный гиперпластический полип прогрессирует в сидячую зубчатую аденому (зубчатое образование на широком основании), а затем либо в микросателлитно нестабильную (MSI), либо микросателлитно стабильную (MSS) карциному или (2) традиционный зубчатый путь, при котором гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками, прогрессирует в традиционную зубчатую аденому, а затем в микросателлитно стабильную карциному (MSS) [23]. Путь зубчатой неоплазии ассоциирован с более высокой частотой мутаций в генах *BRAF* и *KRAS*, повышенным метилированием островков CpG (CIMP) [18], но редко мутациями *APC* [23].

Другой путь развития колоректального рака — рак, ассоциированный с колитом (CAC), чаще всего появляется у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и составляет около 2% случаев [18].

Колоректальный рак можно классифицировать в зависимости от молекулярного подтипа. Известно 4 молекулярных подтипа колоректального рака (consensus molecular subtypes, CMS 1-4): MCH иммунный (CMS1), канонический (CMS2), метаболический (CMS3) и мезенхимальный (CMS4) [24,25]. Опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI), в основном консенсусного молекулярного подтипа 1 (CMS1), имеют характерный паттерн, связанный с огромным числом соматических мутаций и гиперметилованием, опухоли с хромосомной нестабильностью (CIN), в основном относятся к молекулярным подтипам 2-4 (CMS 2-4), развиваются по традиционной модели, предложенной Vogelstein [26]. Считается, что переход от канонического канцерогенеза CMS2 к CMS3 происходит с мутациями *KRAS* и событий, связанных с увеличением числа копий, вызывающих метаболическую дерегуляцию как доминирующий признак на уровне экспрессии генов. В опухолях с CMS4 активация трансформирующего фактора роста-В (TGFβ) из стромально-обогащенного воспаленного микроокружения функционирует как основной фактор эпителиально-мезенхимального перехода (Рис. 4) [24].

Правосторонний и левосторонний колоректальный рак

Правосторонний рак толстой кишки и левосторонний колоректальный рак имеют значительные различия в эпидемиологии, клинических особенностях, дифференцировке опухоли, ответе на лечение, прогнозе

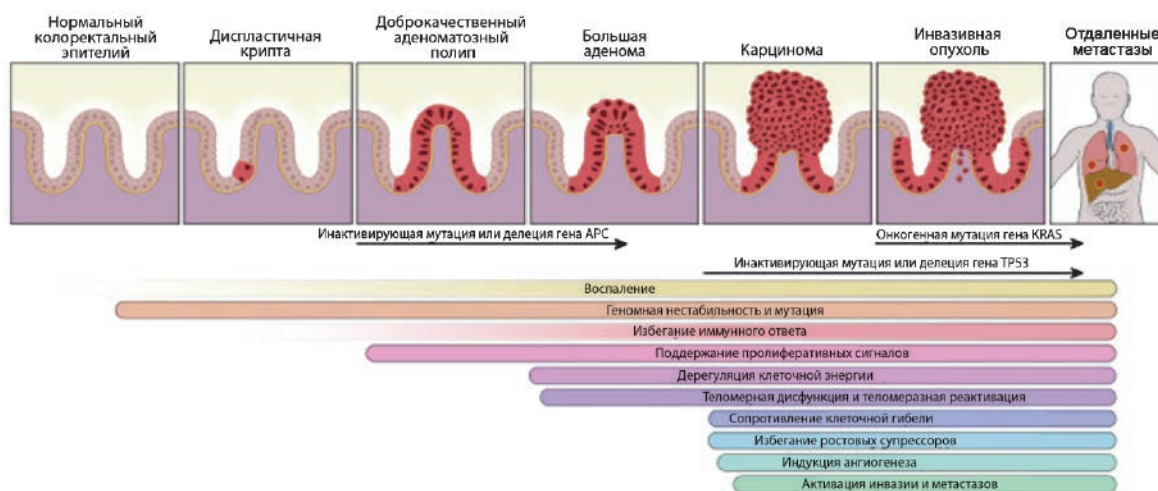


Рисунок 3. Модель колоректального рака «традиционная аденома-карцинома-метастаз» и соответствующие признаки рака [18]

Figure 3. Colorectal cancer “conventional adenoma–carcinoma–metastasis” model and corresponding cancer hallmarks [18]

и молекулярных характеристиках [27]. Что касается эмбриогенеза кишечника, проксимальная часть (правая) толстой кишки (слепая кишка, восходящая и поперечная ободочная кишка) происходит из эмбриональной средней кишки, тогда как дистальная часть (левая) толстой кишки (селезеночный изгиб, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка и прямая кишка) происходит из задней кишки эмбриона [28]. Правосторонний рак толстой кишки имеет более низкую распространенность, чаще развивается у женщин (51–62% случаев) [29] и у афроамериканцев [30], чаще характеризуется низкой дифференцировкой опухоли, сильной инвазией, плохим прогнозом и слабым ответом на ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста, имеет тенденцию к высокому уровню метилирования островков CpG (CIMP), проявляет микросателлитную нестабильность (MSI), чаще возникают мутации онкогенов *KRAS* и *BRAF* [19,31,32]. Таким образом, проксимальные поражения более часто представлены иммунным (CMS1) и метаболитическим типом (CMS3) [33]. Напротив, дистальные колоректальные опухоли с большей вероятностью проявляются хромосомной нестабильностью (CIN) и имеют более благоприятный прогноз [34]. Левосторонние поражения представлены, в основном, CMS2 и CMS4. К тому же, левосторонние и правосторонние поражения имеют тенденцию к различной симптоматике. Проксимальные опухоли часто проявляются малозаметными признаками и симптомами, такими как микроцитарная анемия и потеря веса, в то время как при дистальном поражении более выражены симптомы ректального кровотечения и нарушения стула [35]. Таким образом, считается, что первичная локализация колоректального рака тесно связана

с прогнозом, действуя как независимый прогностический фактор для терапевтической эффективности [36].

Терапия колоректального рака Химиотерапия

Стандартными методами лечения колоректального рака являются оперативные вмешательства, химиотерапия и лучевая терапия, которые могут использоваться в комбинации в зависимости от локализации и течения заболевания [37,38]. Около 66% и 61% пациентов с раком ободочной и прямой кишки II и III стадии получают адъювантную химиотерапию и/или лучевую терапию, соответственно [39]. Однако эти методы лечения имеют много побочных эффектов из-за их неспецифичности и цитотоксичности по отношению к любым клеткам, включая нормальные клетки, которые растут и делятся. Кроме того, у 54% пациентов рецидивы возникают даже после неoadъювантного лечения [40]. К тому же, у пациентов с неметастатическим колоректальным раком (до 50%) в конечном итоге развивается метастатический колоректальный рак [41]. Таким образом, крайне важно использовать альтернативные и более эффективные методы лечения пациентов с колоректальным раком [42].

Существуют следующие схемы химиотерапии при колоректальном раке: схема FOLFOX (комбинация 5-фторурацил (5-ФУ) и оксалиплатина), схема IFL (иринотекан, болюсный 5-ФУ и лейковорин), схема FOLFIRI (фолиновая кислота (лейковирин), инфузионный 5-ФУ, иринотекан) [43]. 5-фторурацил был первым препаратом для химиотерапии с доказанной активностью против колоректального рака. 5-ФУ — стандарт лечения метастатического

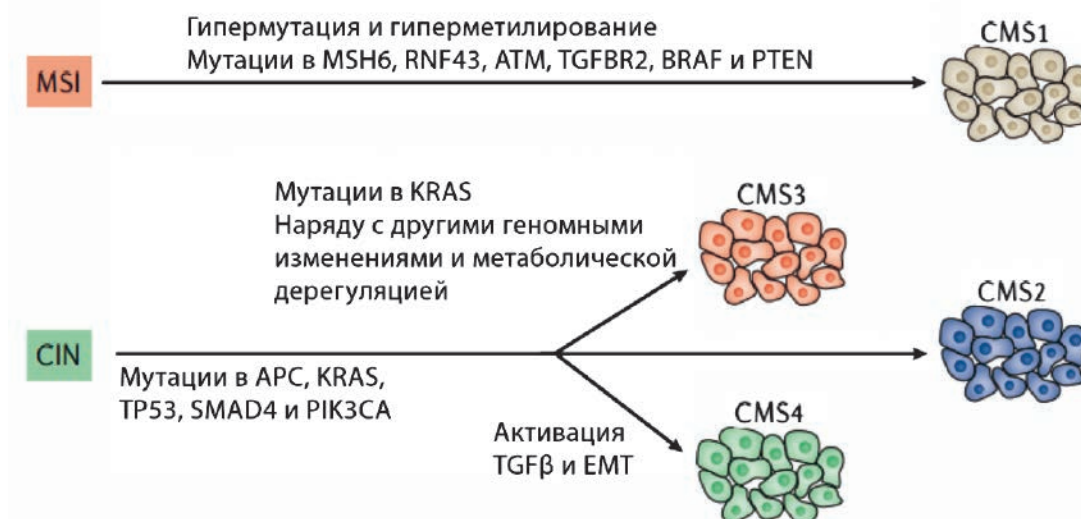


Рисунок 4. Колоректальный канцерогенез и молекулярные подтипы [24]

Figure 4. Colorectal carcinogenesis and molecular subtypes [24]

колоректального рака с медианой общей выживаемости приблизительно от 8 до 9 месяцев [44]. Пациенты с метастатическим колоректальным раком обычно получают несколько линий терапии, в том числе применяется химиотерапия в сочетании с биопрепаратами в зависимости от особенностей опухоли.

Блокаторы ангиогенеза

Ангиогенез — образование сети новых кровеносных сосудов, — представляет собой удивительный биологический процесс, который способствует росту, пролиферации, организации и выживанию нормальных клеток. Однако он также поддерживает рост и выживание раковых клеток и способствует распространению метастазов [45]. Ангиогенез имеет различное значение при различных видах рака. Например, семейный почечно-клеточный рак зависит от ангиогенеза, но при метастатическом колоректальном раке и большинстве других видов рака ангиогенез способствует, но не является определяющим фактором прогрессирования заболевания [43]. Это опосредуется балансом между проангиогенными и антиангиогенными факторами и рецепторами, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов и фактор роста фибробластов [46]. К первому биологическому препарату — блокатору ангиогенеза, одобренному для лечения метастатического колоректального рака [47], относится бевацизумаб. Данный препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G (IgG), направленное против VEGF-A. Считается, что его потенциальные механизмы действия включают истощение сосудистой сети опухоли, а также временную нормализацию паттерна сосудистой сети опухоли для улучшения доставки препаратов для химиотерапии [48]. Впоследствии, при добавлении бевацизумаба к химиотерапии, была получена более высокая выживаемость [49,50]. Исследования показывают, что бевацизумаб чаще всего используется в первой линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком в сочетании с химиотерапией на основе оксалиплатина. Другим разработанным препаратом является афлиберцепт (Залтрап), который представляет собой полностью гуманизированный растворимый рекомбинантный белок, который нацелен на ангиогенез, блокируя VEGF-A, VEGF-B и плацентарный фактор роста. Афлиберцепт обладает более высокой аффинностью связывания с VEGF-A, чем бевацизумаб [51]. Его одобрение во второй линии в комбинации с FOLFIRI основано на результатах двойного слепого исследования VELOR 3 фазы, в котором 1226 пациентов, ранее получавших оксалиплатин, были рандомизированы для получения

FOLFIRI плюс афлиберцепт или FOLFIRI плюс плацебо [52]. Добавление афлиберцепта значительно улучшило медиану общей выживаемости до 13,5 месяцев по сравнению с 12,06 месяца в группе плацебо ($P = 0,0032$) [52]. Рамуцирумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, нацеленное на внеклеточный домен рецептора 2 фактора роста эндотелия сосудов. Пациенты с прогрессированием после терапии первой линии бевацизумабом, оксалиплатином и фторпиримидином получали рамуцирумаб плюс FOLFIRI или плацебо плюс FOLFIRI. Медиана общей выживаемости была больше в группе рамуцирумаба (13,3 против 11,7 месяцев; $P = 0,0219$) [53]. Таким образом, как и афлиберцепт, рамуцирумаб также одобрен для использования во второй линии в сочетании с FOLFIRI или иринотекаином. Наконец, современный препарат — регорафениб является ингибитором тирозинкиназы с ингибирующей активностью в отношении многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли (VEGFR1, -2, -3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF), метастазировании, а также в противоопухолевом иммунном ответе (CSF1R) [54]. Благодаря этому, регорафениб блокирует пролиферацию опухолевых клеток, в дополнение к тем, которые участвуют в развитии ангиогенеза [54]. Другим препаратом, одобренным для пациентов с рефрактерным метастатическим колоректальным раком без ответа на предшествующую системную терапию (совместно с регорафенибом) [55], является TAS-102 (типирацила гидрохлорид), представляющий собой пероральный препарат, который сочетает в себе два агента, трифлуридин и типирацила гидрохлорид. Трифлуридин встраивается в ДНК, и этот процесс может приводить к противоопухолевым эффектам препарата. Типирацила гидрохлорид помогает поддерживать концентрацию трифлуридина в крови путем ингибирования фермента, расщепляющего трифлуридин. В доклинических исследованиях TAS-102 продемонстрировал противоопухолевую активность в отношении линий раковых клеток, устойчивых к фторурацилу [56].

EGFR препараты

Прежде чем рассматривать назначение анти-VEGF терапии, необходимо проводить исследование на мутации в генах RAS и RAF (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*) [57]. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ ErbB29 и связывание лиганда с его внеклеточным доменом приводит к фосфорилированию тирозинкиназного домена, который активирует сигнальные пути для клеточной пролиферации, ангиогенеза, миграции, выживания и адгезии [58]. К анти-EGFR

препаратам относятся: цетуксимаб и панитумумаб. Цетуксимаб представляет собой химерное мышиное IgG1 mAb31 антитело человека, которое связывается с внеклеточным доменом EGFR, что приводит к подавлению проонкогенной передачи сигналов. Связывание цетуксимаба с естественными клетками-киллерами также может запускать иммуноопосредованный противоопухолевый ответ, приводящий к антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [59]. Цетуксимаб и панитумумаб оба нацелены на EGFR, но их различия не ограничиваются структурой антитела (цетуксимаб является химерным антителом, тогда как панитумумаб является полностью человеческим антителом). Утверждается, что в стандартных дозах панитумумаб вызывает более интенсивную угревую сыпь на коже, чем цетуксимаб. Интенсивность сыпи является клиническим маркером эффективности этого класса препаратов [60], и панитумумаб был разработан после того, как это было установлено, поэтому выбранная доза (6 мг/кг) в некоторой степени основывалась на интенсивности сыпи. Стратегия повышения дозы до максимального развития сыпи использовалась с цетуксимабом в исследовании EVEREST [60], и дозировка при ухудшении акне увеличивала общую частоту ответа, но не влияла на общую выживаемость. Другим различием между двумя препаратами является заметно более высокий риск реакций гиперчувствительности, наблюдаемый при применении цетуксимаба (3,5–7,5%) по сравнению с панитумумабом (0,6–3%) [62].

BRAF-таргетная терапия

Мутации *BRAF* обнаруживаются в 8–12% случаев метастатического колоректального рака, а мутация p.V600E, в частности, обуславливает худший прогноз [63]. Данные опухоли агрессивны и не дают хорошего ответа на системную терапию. Доклинические испытания показали, что ингибирование *BRAF* может вызывать гиперактивацию EGFR и что анти-EGFR терапия может сделать ранее резистентные клеточные линии чувствительными к ингибитору *BRAF* [64]. К *BRAF* таргетной терапии относится препарат вемурафениб — ингибитор *BRAF*-киназ с активирующими мутациями в кодоне p.V600E. Во 2-й фазе исследования SWOGS140658 была установлена комбинация вемурафениба, иринотекана и цетуксимаба или панитумумаба в качестве последующей терапии метастатического колоректального рака с мутацией *BRAF* V600E. Сто шесть пациентов с опухолями RAS дикого типа с мутацией *BRAF* V600E (которые ранее получали 1 или 2 линию химиотерапии без цетуксимаба) получали иринотекан и цетуксимаб с вемурафенибом или без него. Вемурафениб удлинял медиану

выживаемости без прогрессирования заболевания (mPFS) (4,4 против 2,0 месяцев; $P < 0,001$) и улучшал показатели контроля заболевания (67% против 22%; $P = 0,001$) [65]. Наиболее распространенные токсические эффекты, связанные с ингибированием *BRAF*, включают сыпь, артралгию, утомляемость и диарею [66].

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Несмотря на недавние успехи в ингибировании иммунных контрольных точек при лечении многих видов рака, его преимущества при метастатическом колоректальном раке ограничены [67]. Для 3–7% пациентов с дефектными белками репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (dMMR)/микросателлитной нестабильностью (микросателлитная нестабильность — MSI) одобрены ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб, пембролизумаб [68]. У этих пациентов обычно имеются низкодифференцированные проксимальные опухоли с обильными опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами [67]. Высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицит белков системы MMR (dMMR) являются предикторами низкого ответа на терапию препаратами фторурацила [69], но определяют вероятность положительного эффекта от иммунотерапии [70]. В случае опухолей с dMMR иммунотерапия назначается как терапия первой линии в адъювантном и неoadъювантном режиме при неметастатическом поражении [71]. Пембролизумаб и ниволумаб представляют собой моноклональные антитела IgG4, которые связываются с PD-1. Токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек в значительной степени обусловлена активностью Т-клеток в отношении любой ткани хозяина с последующим аутоиммунным воспалением. Наиболее часто поражаются органы: кожа (сыпь), желудочно-кишечный тракт (колит) и эндокринная система (например, диабет, дисфункция щитовидной железы и гипопизит) [72].

HER2-таргетная терапия

Амплификация Her2 наблюдается в 2–11% случаев метастатического колоректального рака, чаще встречается при левостороннем колоректальном раке и при опухолях прямой кишки и, как считается, придает резистентность к терапии, направленной на EGFR [73]. К HER2-таргетной терапии относятся препараты: трастузумаб и лапатиниб.

Резистентность к терапии

Резистентность к терапии и метастатическое прогрессирование являются двумя критическими факторами неблагоприятного клинического исхода при раке. Несмотря на улучшение показателей ответа

с различными стратегиями подбора терапии, пятилетняя выживаемость при метастатическом колоректальном раке лишь незначительно больше 12 процентов [74]. Это связано с появлением лекарственной устойчивости. Почти половина пациентов с метастатическим колоректальным раком устойчивы к препаратам на основе 5-ФУ [75]. Устойчивость к 5-ФУ тесно связана с экспрессией тимидилатсинтазы (ТС). Так как ТС является основной мишенью 5-ФУ, пациенты с низким уровнем экспрессии ТС имеют лучший ответ на 5-ФУ и более высокую общую выживаемость, чем пациенты с более высокой экспрессией ТС в опухолевой ткани [76]. В случае высокой активности ТС, допустимых концентраций препарата 5-ФУ может быть недостаточно для эффективного ингибирования, то есть токсический эффект 5-ФУ будет неоправданно высоким при назначении необходимой дозы. Тимидинфосфорилаза (ТФ), уридинфосфорилаза (УФ), оротатфосфорибозилтрансфераза (ОФРТ) и дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПД) участвуют в метаболизме и деградации 5-ФУ. Высокие уровни экспрессии ТФ, УФ и ОФРТ продемонстрировали в нескольких исследованиях повышенную чувствительность к терапии 5-ФУ [77,78]. Поскольку ДПД способствует деградации 5-ФУ, то уровень его экспрессии обратно пропорционален и коррелирует с химиочувствительностью [78].

Как писалось ранее, другим препаратом, одобренным для лечения колоректального рака, является иринотекан (СРТ-11). Иринотекан представляет собой полусинтетическое производное камптотецина, которое селективно ингибирует топоизомеразу I (Топо I). В клетке иринотекан подвергается внутриклеточным модификациям, таким как удаление группы C10 посредством катализа карбоксилэстеразой, а затем метаболизируется, превращаясь в 7-этил-10-гидроксикамптотексин (SN-38). SN-38 обладает противораковой активностью в 100–1000 раз выше, чем СРТ-11 [79]. Иринотекан или его активный метаболит SN-38 образует комплекс топоизомеразы-ингибитор-ДНК, влияющий на функцию ДНК. Следовательно, чем выше концентрация Топо I, тем более чувствительными становятся клетки к иринотекану [80]. Карбоксилэстераза (CES), уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (UGT), ферменты цитохрома Р-450 печени CYP3A, β-глюкуронидаза и АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABC) участвуют в поглощении и метаболизме иринотекана. Следовательно, они определяют лекарственную устойчивость [81,82]. Эпигенетические изменения также принимают участие в развитии резистентности к иринотекану. Изменение ацетилирования гистонов, такое как ацетилирование H4K16, связано с устойчивостью к иринотекану. Комбинированная

терапия ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC) может преодолеть резистентность к иринотекану [83]. Оксалиплатин, химиотерапевтический препарат на основе платины, также применяется в схемах лечения колоректального рака. Чаще всего его комбинируют с 5-ФУ и лейковорином, фолиновой кислотой. Различие химической структуры между оксалиплатином и другими химиотерапевтическими препаратами на основе платины заключается в том, что оксалиплатин имеет 1,2-диаминоциклогексановый лиганд (DACH). DACH при его соединении с платиной затрудняет репарацию ДНК, тем самым улучшает потенциал уничтожения опухолевых клеток [74]. Устойчивость к оксалиплатину связана с путем эксцизионной репарации нуклеотидов (NER). Уровни экспрессии генов ERCC1, XRCC1 и XPD коррелируют с устойчивостью к оксалиплатину и могут использоваться в качестве предиктора чувствительности к лекарственным средствам [84]. В дополнение к NER, белок WSCR22 представляет собой новый биомаркер устойчивости к оксалиплатину, а также возможную мишень для терапевтической разработки лекарств [85]. Трансформирующий фактор роста-β1 (TGF-β1) обильно секретируется множеством клеток внутри опухолевого микроокружения. Считается, что TGF-β1 способствует индукции резистентности к оксалиплатину посредством эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) [86].

В дополнение к вышеописанным механизмам внутри клеток колоректального рака существует большая гетерогенность. Открытие раковых стволовых клеток и их устойчивости к терапии, а также их способности к самообновлению привлекли внимание к этой своеобразной клеточной популяции. В исследованиях говорится, что эта специфическая подгруппа опухолевых клеток имеет прогностическое значение для пациентов [87]. На сегодняшний день известно, что стволовые клетки колоректального рака имеют специфические поверхностные маркеры, такие как CD133, EphB2high, EpCAMhigh, CD44+, CD166+, ALDH+, LGR5+ и CD44v6+ [88]. Помимо поверхностных маркеров, раковые стволовые клетки можно охарактеризовать по молекулярным особенностям, к примеру — гиперактивированный путь β-катенина, и функциональным признакам, таким как самообновление [89]. Другим функциональным фенотипом является их экспрессия эффлюксных насосов, таких как АТФ-связывающие транспортные белки семейства ABC, включая ABCG2 [90]. Наличие эффлюксных насосов способствует транспортировке препаратов, например химиотерапевтических соединений, за пределы клетки. Следовательно, раковые стволовые клетки частично более устойчивы к химиотерапии.

ВЫВОД

Несмотря на достижения в изучении, лечении и контроле колоректального рака, данное заболевание продолжает занимать второе место по смертности среди онкологических заболеваний во всем мире. В частности, это связано с тем, что большая часть пациентов по-прежнему сталкивается с резистентностью к терапии. В совокупности для лечения колоректального рака в настоящее время применяется множество химиотерапевтических схем, таргетная терапия и иммунотерапия. Однако при этом заболевании проявляются специфические механизмы, обеспечивающие меньший терапевтический эффект за счет возникновения лекарственной устойчивости. Углубленное изучение лекарственной устойчивости и нацеливание на популяцию раковых стволовых клеток, опухолевого микроокружения представляет собой активно развивающуюся область, которая может в конечном итоге повысить общую выживаемость пациентов с данным заболеванием, а также улучшить их качество жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России государственного задания No FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии».

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д.

Сбор и обработка материалов: Максимова П.Е.

Статистическая обработка: Зяблицкая Е.Ю., Голубинская Е.П.

Написание текста: Максимова П.Е., Зяблицкая Е.Ю., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д.

Редактирование: Зяблицкая Е.Ю., Голубинская Е.П.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Elena P. Golubinskaya, Bekir D. Seferov

Collection and processing of the material: Polina E. Maksimova

Statistical processing: Evgenia Yu. Zyablitskaya, Elena P. Golubinskaya

Writing of the text: Polina E. Maksimova, Evgenia Yu. Zyablitskaya, Elena P. Golubinskaya, Bekir D. Seferov

Editing: Evgenia Yu. Zyablitskaya, Elena P. Golubinskaya

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Максимова П.Е. — студентка шестого курса Первого медицинского факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского; ORCID 0000-0001-5920-8664
Голубинская Е.П. — д.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского; ORCID 0000-0003-3917-924X

Сеферов Б.Д. — к.м.н., ассистент кафедры онкологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского; директор ООО «Центр онкологии и гематологии»; ORCID 0000-0003-0191-7665

Зяблицкая Е.Ю. — д.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского; ORCID 0000-0001-8216-4196

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Polina E. Maksimova — sixth year student of the First Medical Faculty of the Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID 0000-0001-5920-8664

Elena P. Golubinskaya — Dr.Med.Sci., Leading Researcher, Central Research Laboratory at the Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID 0000-0003-3917-924X

Bekir D. Seferov — Cand.Med.Sci., Assistant of the Department of Oncology, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University; director of Center of LLC «Oncology and Hematology»; ORCID 0000-0003-0191-7665

Evgenia Yu. Zyablitskaya — Dr.Med.Sci., Leading Researcher, Central Research Laboratory at the Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID 0000-0001-8216-4196

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cho YA, Lee J, OhJ H, et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019;51(3):1033–1040. doi: [10.4143/crt.2018.447](https://doi.org/10.4143/crt.2018.447)
2. Baidoun F, Elshiy K, Elkerai Y, et al. Colorectal Cancer

- Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets.* 2021;22(9):9981009. doi: [10.2174/1389450121999201117115717](https://doi.org/10.2174/1389450121999201117115717)

3. 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](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
4. Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. In: BW Stewart, CP Wild, eds. *World Cancer Report 2014*. WHO Press; 2014:42–55.
 5. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the Human Development Index. *Int J Cancer.* 2016;139:2436–2446
 6. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology.* 2020;159:335–349.e15.
 7. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66:683–691.
 8. Женщины и мужчины России. 2020: Стат.сб./ Росстат., М. 2020; 239 с. / Zhenshhiny i muzhchiny Rossii. 2020: Stat.sb./ Rosstat. M., 2020: 239 p. (in Russ.).
 9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. / Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2021. (in Russ.).
 10. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:145–164.
 11. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr.* 2020 Apr 1;150(4):663–671. doi: [10.1093/jn/nxz268](https://doi.org/10.1093/jn/nxz268)
 12. Sullivan T, Sullivan R, Ginsburg OM. Screening for Cancer: Considerations for Low- and Middle-Income Countries. Cancer: Disease Control Priorities. 3rd ed. Volume 3. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. 2015: 211–222. doi: [10.1596/978-1-4648-0349-9_ch12](https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0349-9_ch12)
 13. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, et al. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: an update. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3632–3642.
 14. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, 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;116:544–573.
 15. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250–281. doi: [10.3322/caac.21457](https://doi.org/10.3322/caac.21457)
 16. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:713–732. doi: [10.1038/s41575-019-0189-8](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8)
 17. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177–193. doi: [10.3322/caac.21395](https://doi.org/10.3322/caac.21395)
 18. Li J, Ma X, Chakravarti D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* 2021;35(11–12):787–820. doi: [10.1101/gad.348226.120](https://doi.org/10.1101/gad.348226.120)
 19. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467–1480. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
 20. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61(5):759–767. doi: [10.1016/0092-8674\(90\)90186-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-i)
 21. Boutin AT, Liao WT, Wang M, et al. Oncogenic Kras drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer. *Genes Dev.* 2017;31(4):370–382. doi: [10.1101/gad.293449.116](https://doi.org/10.1101/gad.293449.116)
 22. Liao W, Overman MJ, Boutin AT, et al. KRAS-IRF2 Axis Drives Immune Suppression and Immune Therapy Resistance in Colorectal Cancer. *Cancer Cell.* 2019;35(4):559–572.e7. doi: [10.1016/j.ccell.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.008)
 23. Rashtak S, Rego R, Sweetser SR, et al. Sessile Serrated Polyps and Colon Cancer Prevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017;10(5):270–278. doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-16-0264](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0264)
 24. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(2):79–92. doi: [10.1038/nrc.2016.126](https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126)
 25. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350–1356. doi: [10.1038/nm.3967](https://doi.org/10.1038/nm.3967)
 26. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016;469(2):125–134. doi: [10.1007/s00428-016-1956-3](https://doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3)
 27. Zhong M, Wu B, Zhongguo Yi, et al. Recent Advances on the Differences between Left- and Right-sided. *Colorectal Cancer.* 2021;43(6):980–985. doi: [10.3881/j.issn.1000-503X.12867](https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.12867)
 28. LaPointe LC, Dunne R, Brown GS, et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. *Physiol Genomics.* 2008;33(1):50–64. doi: [10.1152/physiolgenomics.00185.2006](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00185.2006)
 29. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer — a systematic review. *Dan Med J.* 2012;59(6):A4444.
 30. Augustus GJ, Ellis NA. Colorectal Cancer Disparity in African Americans: Risk Factors and Carcinogenic Mechanisms. *Am J Pathol.* 2018;188(2):291–303. doi: [10.1016/j.ajpath.2017.07.023](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.07.023)
 31. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1023–1031. doi: [10.1093/annonc/mdx052](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx052)
 32. Aguiar Junior S, Oliveira MM, Silva DRME, et al. Survival of patients with colorectal cancer in a cancer center. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(2):172–177. doi: [10.1590/S0004-2803.202000000-32](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-32)
 33. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(3):411–419. doi: [10.6004/jnccn.2017.0038](https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0038)
 34. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3):dju427. doi: [10.1093/jnci/dju427](https://doi.org/10.1093/jnci/dju427)
 35. Lee GH, Malietzis G, Askari A, et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? — a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3):300–8. doi: [10.1016/j.ejso.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.11.001)
 36. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, et al. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2018;11(4):264–273. doi: [10.14740/gr1062w](https://doi.org/10.14740/gr1062w)
 37. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2–1):330–372. doi: [10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22) / Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid compound. *Zlokachestvennye opuholi.* 2021;11(3s2–1):330–372. (in Russ.). doi: [10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22)
 38. Park SC, Sohn DK, Kim MJ, et al. Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Transanal Endoscopic Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(5):554–560. doi: [10.1097/DCR.0000000000001058](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001058)
 39. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and

- survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363–385. doi: [10.3322/caac.21565](#)
40. Ogura A, Konishi T, Cunningham C, et al. Neoadjuvant (Chemo) radiotherapy With Total Mesorectal Excision Only Is Not Sufficient to Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients With Low cT3/4 Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(1):33–43. doi: [10.1200/JCO.18.00032](#)
 41. Zacharakis M, Xynos ID, Lazaris A, et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(2):653–660
 42. Johdi NA, Sukor NF. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1624. doi: [10.3389/fimmu.2020.01624](#)
 43. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2019;125(23):4139–4147. doi: [10.1002/cncr.32163](#)
 44. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol.* 1992;10:896–903
 45. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* 2002;29(6 Suppl 16):15–18. doi: [10.1053/sonc.2002.37263](#)
 46. Riechelmann R, Grothey A. Antiangiogenic therapy for refractory colorectal cancer: current options and future strategies. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(2):106–126. doi: [10.1177/1758834016676703](#)
 47. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335–42. doi: [10.1056/NEJMoa032691](#)
 48. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target Oncol.* 2017;12(5):599–610. doi: [10.1007/s11523-017-0518-1](#)
 49. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013–19. doi: [10.1200/JCO.2007.14.9930](#)
 50. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1077–85. doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70154-2](#)
 51. Tang PA, Cohen SJ, Kollmannsberger C, et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6023–6031. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-3252](#)
 52. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30:3499–3506. doi: [10.1200/JCO.2012.42.8201](#)
 53. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:499–508. doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70127-0](#)
 54. Carter N. Regorafenib: a review of its use in previously treated patients with progressive metastatic colorectal cancer. *Drugs Aging.* 2014;31:67–78. doi: [10.1007/s40266-013-0140-6](#)
 55. Kasi PM, Kotani D, Cecchini M, et al. Chemotherapy induced neutropenia at 1-month mark is a predictor of overall survival in patients receiving TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer: a cohort study. *BMC Cancer.* 2016;16:467. doi: [10.1186/s12885-016-2491-y](#)
 56. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):412–420. doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](#)
 57. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, 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):587–594. doi: [10.1016/j.ejca.2015.01.054](#)
 58. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(1):15–31. doi: [10.1517/14728222.2011.648617](#)
 59. Yarom N, Jonker DJ. The role of the epidermal growth factor receptor in the mechanism and treatment of colorectal cancer. *Discov Med.* 2011;11:95–105.
 60. Fakih M, Vincent M. Adverse events associated with anti-EGFR therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2010;17 Suppl 1(Suppl 1):S18–S30. doi: [10.3747/co.v17is1.615](#)
 61. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2861–2868. doi: [10.1200/JCO.2011.40.9243](#)
 62. Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncology (Williston Park).* 2006;20(5 Suppl 2):5–13.
 63. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60–00 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:466–74. doi: [10.1200/JCO.2009.23.3452](#)
 64. Zhao B, Wang L, Qiu H, et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(3):3980–4000. doi: [10.18632/oncotarget.14012](#)
 65. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021;39(4):285–294. doi: [10.1200/JCO.20.01994](#)
 66. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(2):122–136. doi: [10.1177/1758834014566428](#)
 67. Sinicrope FA, Sargent DJ. Clinical implications of microsatellite instability in sporadic colon cancers. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(4):369–373. doi: [10.1097/CCO.0b013e32832c94bd](#)
 68. Benson AB, Venook AP, Cederquist L, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Colon Cancer. *National Comprehensive Cancer Network.* 2018:1–132.
 69. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(7):30. doi: [10.1007/s11864-015-0348-22](#)
 70. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509–2520. doi: [10.1056/NEJMoa1500596](#)
 71. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):361–375. doi: [10.1038/s41575-019-0126-x](#)
 72. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA.* 2018;320(16):1702–1703. doi: [10.1001/jama.2018.13995](#)
 73. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1108–1119. doi: [10.1093/annonc/](#)

mdy100

74. Van der Jeught K, Xu HC, Li YJ, Lu XB, Ji G. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(34):3834–3848. doi: [10.3748/wjg.v24.i34.3834](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i34.3834)
75. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial [published correction appears in *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372]. *Lancet*. 2000;355(9209):1041–1047. doi: [10.1016/s0140-6736\(00\)02034-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02034-1)
76. Abdallah EA, Fanelli MF, Buim ME, et al. Thymidylate synthase expression in circulating tumor cells: a new tool to predict 5-fluorouracil resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2015;137(6):1397–1405. doi: [10.1002/ijc.29495](https://doi.org/10.1002/ijc.29495)
77. Che J, Pan L, Yang X, et al. Thymidine phosphorylase expression and prognosis in colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(6):943–952. doi: [10.3892/mco.2017.1436](https://doi.org/10.3892/mco.2017.1436)
78. Sakowicz-Burkiewicz M, Przybyla T, Wesseling M, et al. Suppression of TWIST1 enhances the sensitivity of colon cancer cells to 5-fluorouracil. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;78:268–278. doi: [10.1016/j.biocel.2016.07.024](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.07.024)
79. Hicks LD, Hyatt JL, Stoddard S, et al. Improved, selective, human intestinal carboxylesterase inhibitors designed to modulate 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (Irinotecan; CPT-11) toxicity. *J Med Chem*. 2009;52(12):3742–3752. doi: [10.1021/jm9001296](https://doi.org/10.1021/jm9001296)
80. Palshof JA, Høgdall EV, Poulsen TS, et al. Topoisomerase I copy number alterations as biomarker for irinotecan efficacy in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):48.. doi: [10.1186/s12885-016-3001-y](https://doi.org/10.1186/s12885-016-3001-y)
81. Nielsen DL, Palshof JA, Brünner N, et al. Implications of ABCG2 Expression on Irinotecan Treatment of Colorectal Cancer Patients: A Review. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1926. doi: [10.3390/ijms18091926](https://doi.org/10.3390/ijms18091926)
82. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1229–1254. doi: [10.1007/s40262-018-0644-7](https://doi.org/10.1007/s40262-018-0644-7)
83. Meisenberg C, Ashour ME, El-Shafie L, et al. Epigenetic changes in histone acetylation underpin resistance to the topoisomerase I inhibitor irinotecan. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(3):1159–1176. doi: [10.1093/nar/gkw1026](https://doi.org/10.1093/nar/gkw1026)
84. Gnoni A, Russo A, Silvestris N, et al. Pharmacokinetic and metabolism determinants of fluoropyrimidines and oxaliplatin activity in treatment of colorectal patients. *Curr Drug Metab*. 2011;12(10):918–931. doi: [10.2174/138920011798062300](https://doi.org/10.2174/138920011798062300)
85. Yan D, Tu L, Yuan H, et al. WBSCR22 confers oxaliplatin resistance in human colorectal cancer. *Sci Rep*. 2017;7(1):15443. doi: [10.1038/s41598-017-15749-z](https://doi.org/10.1038/s41598-017-15749-z)
86. Mao L, Li Y, Zhao J, et al. Transforming growth factor-β1 contributes to oxaliplatin resistance in colorectal cancer via epithelial to mesenchymal transition. *Oncol Lett*. 2017;14(1):647–654. doi: [10.3892/ol.2017.6209](https://doi.org/10.3892/ol.2017.6209)
87. Hu J, Li J, Yue X, et al. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes. *Oncotarget*. 2017;8(17):28463–28470. doi: [10.18632/oncotarget.15307](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15307)
88. Zeuner A, Todaro M, Stassi G, et al. Colorectal cancer stem cells: from the crypt to the clinic. *Cell Stem Cell*. 2014;15(6):692–705. doi: [10.1016/j.stem.2014.11.012](https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.11.012)
89. Paquet-Fifield S, Koh SL, Cheng L, et al. Tight Junction Protein Claudin-2 Promotes Self-Renewal of Human Colorectal Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res*. 2018;78(11):2925–2938. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-17-1869](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1869)
90. Hu J, Li J, Yue X, et al. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes. *Oncotarget*. 2017;8(17):28463–28470. doi: [10.18632/oncotarget.15307](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15307)