

# Molekulární prediktory cílené anti-EGFR terapie u metastatického kolorektálního karcinomu

Fabian P., Berkovcová J.

*Oddělení onkologické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno*

## SOUHRN

Terapie monoklonálními anti-EGFR protilátkami cetuximab a panitumumab je účinná u zhruba 10 % pacientů s metastatickým EGFR exprimujícím kolorektálním karcinomem v monoterapii a zhruba u 20 % pacientů při kombinované léčbě s chemoterapií. Prediktivní hodnota imunohistochemického vyšetření exprese EGFR nebyla prokázána, takže se intenzivně hledají nové prediktivní biomarkery. V progresi kolorektálního karcinomu hrají ústřední roli patologické aktivace signálních drah asociovaných s EGFR, ke kterým mohou vést aktivující mutace genů *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* či inaktivace tumor supresorového genu *PTEN*. V současnosti jsou jako důležitý prediktor rezistence k terapii cetuximabem a panitumumabem uznávané mutace *KRAS* prokazatelné u 35–45 % kolorektálních karcinomů. Detekce mutací *KRAS* jsou také v klinické praxi používány. U nádorů, které nemají mutovaný gen *KRAS*, může být rezistence k anti-EGFR cílené terapii spojena s mutacemi v genech *BRAF*, *PIK3CA* či se ztrátou exprese proteinu *PTEN*. Na druhou stranu pozitivním prediktorem se jeví nadměrná exprese ligandů EGFR v nádorové tkáni. Rovněž profilování genové exprese by podle prvních výsledků mohlo přispět k rozhodování o indikaci léčby cetuximabem či panitumumabem. Tato pozorování si ovšem před zavedením do klinické praxe vyžadují další validaci v podmínkách prospektivních klinických studií.

**Klíčová slova:** EGFR – cílená léčba – predikce – kolorektální karcinom

## Molecular predictive markers of EGFR-targeted therapy in metastatic colorectal cancer

### SUMMARY

The monoclonal antibodies panitumumab and cetuximab that target the epidermal growth factor receptor are effective in approximately 10% and 20% of EGFR expressing, chemotherapy resistant metastatic colorectal cancer patients in monotherapy and in combination with chemotherapy, respectively. The evidence that EGFR expression by immunohistochemistry does not predict clinical outcome in EGFR targeted treatment has led to an intensive search for additional predictive biomarkers. Oncogenic activation of signalling pathways downstream of the EGFR, such as mutation of *KRAS*, *BRAF*, or *PIK3CA* oncogenes, or inactivation of the *PTEN* tumor suppressor gene is central to the progression of colorectal cancer. Tumor *KRAS* mutation, which may be present in 35%–45% of patients with colorectal cancer, is now recognized as an important predictive marker of resistance to cetuximab or panitumumab treatment and is also widely used in clinical practice. Among tumors carrying wild-type *KRAS*, mutations of *BRAF* or *PIK3CA* or loss of *PTEN* expression may be associated with resistance to the anti-EGFR monoclonal antibody treatment. On the other hand, EGFR ligands overexpression detected in tumor tissue is a promising positive predictive marker. There are also some initial observations that gene expression profiling could also contribute to clinical decision-making about the cetuximab and panitumumab treatments. These observations require further validation in prospective clinical trials before incorporation into clinical practice.

**Keywords:** EGFR – targeted therapy – prediction – colorectal carcinoma

*Cesk Patol 2011; 47(4): 154–158*

Karcinom tlustého střeva a konečníku je závažným a velmi častým onemocněním. Incidence kalkulovaná na evropský věkový standard je v ČR 51,0/10<sup>5</sup> u mužů a 24,1/10<sup>5</sup> u žen (1). V celosvětovém měřítku jsme v incidenci i mortalitě na hrozivém druhém místě, index mortalita/incidence ale setrvale klesá (2). Nehledě na pokroky v terapii, přežití u metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) zůstává špatné, s mediánem celkového přežití (OS) 18–21 měsíců (3). Systémová terapie na bázi fluoropyrimidinů v kombinaci s irinotekanem či oxaliplatinou je v posledních letech kombinována s biologickou léčbou monoklonálními

protilátkami proti VEGF (bevacizumab) a EGFR (cetuximab, panitumumab) (4–6).

### EGFR

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, Egfr, Her1) je členem rodiny receptorů s tyrozinkinázovou aktivitou. Po vazbě ligandu (epidermálního růstového faktoru, epiregulinu, amphiregulinu, aj.) vytváří homo- či heterodimery a aktivuje dvě hlavní intracelulární cesty přenosu: signální dráha RAS-RAF-MAPK je zodpovědná zejména za signalizaci proliferace; zatímco dráha PI3K-PTEN-AKT zprostředkovává buněčné přežití a podílí se na motilitě a invazivitě nádorových buněk (7,8) (obr. 1). Vazba protilátek na extracelulární doménu receptoru blokuje přenos této signalizace. EGFR je overexprimován u cca 85 % případů kolorektálního karcinomu. V současnosti jsou dostupné a pro léčbu mCRC schválené dvě monoklonální protilátky (cetuximab – chimerická myší/humánní a panitumumab – plně humánní). V monoterapii u mCRC je dosaženo celkové odpovědi (overall

### ✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

Oddělení onkologické a experimentální patologie

Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

e-mail: fabian@mou.cz

tel: +420 543133400