

Áttétes colorectalis carcinoma (mCRC) célzott biológiai kezelése, az EGF gátlás

Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

Tratamentul biologic ținut al carcinomului colorectal metastatic (mCRC), inhibiția EGF

Înmulțirea necontrolată a celulelor tumorale apare ca rezultatul unor evenimente intracelulare bazate pe mecanisme complexe de transmitere a semnalelor. Datorită dezvoltării biologiei moleculare, aceste mecanisme devin din ce în ce mai clare și mai cunoscute, făcând posibilă inhibarea ținută a unor căi de transmitere a semnalelor. În apariția carcinomului colorectal, importanța majoră are calea de transmitere EGFR, intrată în atenția cercetătorilor prin descoperirea posibilității inhibării ei.

Cuvinte cheie: carcinom colorectal, metastază, inhibiția EGF

Targeted biological treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC), EGF inhibition

A highly complicated activity of the intracellular signal transduction pathways is necessary to the uninhibited progression of tumor cells. Thanks to the progress in molecular pathology we recognize these mechanisms increasingly better and targeted inhibition of signalling becomes possible. One of the most important signal transduction pathways in the development of colorectal cancer drives through the epidermal growth factor receptor (EGFR). Targeted inhibition of this pathway is one of the main directions of recent research.

Keywords: colorectal cancer, metastatic, EGF inhibition

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (4): 228-231

www.orvstudert.ro

A daganatsejtek gátlás nélküli szaporodásához a sejten belüli jelátviteli utak igen bonyolult működése szükséges. A molekuláris patológia fejlődésének köszönhetően egyre jobban megismerjük ezt a mechanizmust és lehetővé válik a jelátviteli utak célzott gátlása. A vastagbél daganatok keletkezésében az egyik legfontosabb jelátviteli út az epithelial growth factor receptoron (EGFR) keresztül megy végbe. Ennek gátlása, „targeted therapy”, ma a kutatás egyik fő iránya.

Az EGF jelátviteli út

Az epithelial growth factor receptor (EGFR) (ErbB1-nek vagy HER1-nek is nevezik) az ErbB családba tartozó transzmembrán tirozinkináz.

Az EGF a saját receptorához kapcsolódva számos jelátviteli kaskádát indukál, melyek a sejtek növekedéséhez, proliferációjához, differenciációjához, migrációjához és az apoptózis gátlásához vezetnek. A normál vastagbél epitheliumhoz képest a colorectalis tumorok megnövekedett messenger ribonukleinsav (mRNS) EGFR expressziót mutatnak, ez arra utal, hogy az EGFR szerepet játszik a daganat keletkezésében. Az EGFR overexpressziója alacsony túléléssel jár áttétes CRC-ben [23], de más daganatokban is. Bár a CRC-k 70-80%-ában EGFR expresszió mutatható ki, de pl. a BOND vizsgálatban a festődés erőssége és a cetuximab kezelés hatásossága nem mutatott összefüggést [9]. Hasonlóképpen a panitumumab várható hatását sem lehet az EGFR festődés intenzitásából megjósolni, hiszen a mérsékelt és az erősen festődő betegcsoportnál is azonos mértékű válasz jelentkezik [26].

Fenti megfigyelésekkel kissé ellentétesen az EGFR kópia-számának növekedése az anti-EGFR kezelésekre adott jó

válaszra utal, és a kópia-szám alapján lehetne kiválasztani a kezelésre alkalmas betegeket, a RAS/RAF jelátvitelt aktiváló mutációk viszont negatívan befolyásolják az anti-EGFR antitestekkel való kezelés hatásosságát [4]. Sajnos nem lehet pontosan megjósolni a primér tumor festődéséből az áttétben jelentkező EGFR-expressziót, bár egy új vizsgálatban azonos EGFR értékeket kaptak az esetek többségében a primér és az áttéti tumorban is [6].

Az EGFR által szabályozott jelátviteli út számos „downstream” tényezője befolyásolja az anti-EGFR kezelésre adott választ. Mivel a RAS az EGFR-től downstream helyezkedik el, az aberráns RAS szignálok (mint pl. a mutáns KRAS-al rendelkező sejtekben észlelhető) a RAS-tól függő jelátviteli utak szabályozásának felbomlásához vezet – még akkor is, ha az „upstream” receptort az anti-EGFR monoklonális antitestekkel elnémítottuk [3]. A RAS jelátviteli útban bekövetkezett aktivált mutációk az anti-EGFR kezelésekkal szembeni rezisztenciára utalnak. Összefüggés van a K-ras mutációk, a PTEN inaktiváció és a cetuximab szembeni rezisztencia között [17]. A K-Ras-ban észlelhető aktivált mutáció és a cetuximab rezisztencia összefüggésére egy másik vizsgálat is rámutatott: 19 nem reagálóból 13-nál volt K-Ras mutáció (43%), míg a cetuximabra jól válaszoló 11 beteg közül egynél sem [14].

Mint láttuk, a FISH reakcióval megállapított magas EGFR kópia-szám a cetuximabra adott jó válasszal függ össze [4]. Mások szerint az anti-EGFR kezelésekre adott válasz a daganatszövetben észlelhető EGFR expressziótól függetlennek látszik [9, 20]. A VEGF magas gén-expressziója viszont a cetuximab szembeni rezisztenciára utal.

Az ellentmondásoknak számos oka van: technikai eltérések lehetségesek az EGFR expresszió szöveti kiértékelésében, a fixálás módszereiben, és a minták tárolási idejében is. Bár az áttétes CRC anti-EGFR kezelésre adott válaszában számos molekuláris marker szerepel, ma még nem áll rendelkezésre megbízható prediktív vagy prognosztikus teszt.

Dr. Landherr László

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház

Fővárosi Onkoradiológiai Központ

Uzsoki u. 29-41

1145 Budapest

Az mCRC kezelési eredményei cetuximab-bal

A cetuximab (Erbix®) az EGFR ellen irányuló kimérikus IgG1 monoklonális antitest, mely a sejtek növekedésének, proliferációjának, neoangiogenezisének gátlásához vezet, és elősegíti az apoptózist. Önmagában adva 57 előzetesen kezelt áttétes CRC-s betegnél 10,5%-ban hozott létre választ [20]. FOLFOX kezelés mellé adva viszont 43 beteg első választású kezelésében igen magas, 79%-os válaszadási aránnyal járt [2]. Az előrehaladott CRC-ben végzett vizsgálatok eredményei az **1. táblázatban** láthatók. Dőlt betűvel láthatók a statisztikailag szignifikáns arányok.

Irinotecannal való kombinációban a cetuximab jelentősen emeli a válaszadási arányt és a PFS-t az egyedüli cetuximabhoz képest, még irinotecan-rezisztens esetekben is [9]. Az előrehaladott, többszörösen előkezelt mCRC-s betegeknek a standard hetenkénti cetuximab + irinotecan (CetIri) adagolással azonos értékű a kiújulásmentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében is a kéthetenkénti CetIri adagolás [16]. A cetuximab legfontosabb mellékhatása az akne-szerű bőrkiütés, mely a várható túléléssel kapcsolatban lévőnek látszik. Emiatt a bőrjelenséget, mint a terápiás válasz markerét használhatjuk, vagy kvantitatív módon az egyes betegnél az optimális dózist állíthatjuk be. Az összefüggés pontos patofiziológiai mechanizmusa nem ismert. Előzetes eredmények utalnak arra, hogy a csak enyhe fokú (vagy semmi) bőrjelenségben szenvedő betegeknek a cetuximab dózis eszkalációja után magasabb fokú választ várhatunk, mintha a cetuximab kezelést az eredeti standard dózissal folytatnánk

[25]. Egyértelműen igazolja ezt a megközelítést Jonker [12] vizsgálata is, ahol a cetuximab monoterápiát kapó betegeknek a bőrkiütés nélkül 2,6 hónap, grade I kiütésekkel 4,8 hónap, míg grade II bőrtünetekkel 8,4 hónap volt az átlagos túlélés, ami szignifikáns ($p < 0,001$) különbséget jelent.

Számos egykarú fázis II vizsgálatot közöltek az irodalomban a cetuximab és egy kemoterápiás szer kombinációjával [2, 8, 10, 12, 20, 22]. Megjegyzendő, hogy az egykarú vizsgálatokból nehéz végső következtetéseket levonni.

Kezelési eredmények panitumumab-bal

A panitumumab egy teljesen humán monoklonális EGFR-ellenes IgG2 antitest, válaszadási arányai megegyeznek a cetuximabéval. Mivel eltérő IgG-kről van szó, a cetuximab és a panitumumab különböző antitesttől függő celluláris cytotoxicitást (ADCC) vált ki. Előzetes vizsgálatok szerint előkezelt CRC-s betegeknek panitumummal megnövekedett PFS-t figyeltek meg a best supportive care-hez viszonyítva. Kemorefrakter áttétes CRC-s betegek fázis II vizsgálatában 10% válaszadási arányt és 38%-ban a betegség stabilizálódását figyelték meg. A hatás tartama átlag 5,2 hónap, a medián túlélés 7,9 hónap (CI 95%: 5,7 - 9,9 hónap) volt [15].

A betegeknek többször akne-szerű papulák jelentek meg a bőrön, a 148 betegből csak egynél keletkezett az adagolást korlátozó allergiás reakció, ami arra utal, hogy a szer kevésbé allergizál, mint a cetuximab.

Kemorefrakter CRC-s betegek fázis III vizsgálatában a panitumumab kezelést kapó betegeknek szerény mértékben

1. táblázat. Kemoterápia és cetuximab vizsgálatok áttétes CRC-ben

Gyógyszer	Kezelési vonal	Betegszám	Válaszási arány (%)	PFS (hó)	OS (hó)
IFL + cetuximab [10]	1.	21	67	9,9	
FOLFOX4 + cetuximab [2]	1.	43	79	12,3	30,0
XELIRI + cetuximab vs XELOX + cetuximab [11]	1.	62	42 vs 66		
Cetuximab monoterápia [20]	Irinotecan refrakter	57	10,5	1,4	6,4
Irinotecan + cetuximab [8]	Irinotecan refrakter	150	25,3	4,0	
Capox + cetuximab [22]	Oxaliplatin refrakter	134	20	n.a	10,7
Cetuximab vs irinotecan + Cetuximab (BOND) [9]	Irinotecan refrakter	329	11 vs 23 $p=0,007$	1,5 vs 4,1 $p=0,0001$	6,9 vs 8,6 $p=0,48$
Irinotecan monoterápia vs irinotecan + cetuximab (EPIC) [21]	FU/oxaliplatin refrakter (fázis III)	1289	4,2% vs 16,4% $p<0,0001$	2,6 vs 4,0 $p\leq 0,0001$	10,0 vs 10,7 $p=0,7$
Cetuximab + bevacizumab vs Cetuximab + bevacizumab + irinotecan (BOND-2) [19]	Irinotecan refrakter	83	20 vs 37	4,9 vs 7,3	11,4 vs 14,5
Irinotecan + cetuximab (MABEL) [27]	3. (fázis III)	1681			9,2
Cetuximab monoterápia [13]	3. (fázis II)	346	12,2		6,6
Cetuximab monoterápia vs BSC [12]	3.	572	$p<0,001$	$p<0,001$	4,1 vs 6,1 $p=0,005$

Dőlt betűvel láthatók a statisztikailag szignifikáns arányok. (BSC: best supportive care; IFL: irinotecan, fluorouracil, leukovorin; FOLFOX: folyamatos + bolus 5FU, leukovorin, oxaliplatin; XELOX: capecitabin + oxaliplatin; XELIRI: capecitabin + irinotecan; CAPOX: capecitabin + oxaliplatin; PFS: progression free survival)

meghosszabbodott a PFS: 7,3 hétről 8,0 hétre nőtt [26].

Egy kis betegszámú fázis II vizsgálatban a FOLFIRI mellé adott panitumumab adagolással 19 áttétes CRC-s betegnél 47%-ban választ láttak, 32%-ban stabilizálódást figyeltek meg [5].

A panitumumabot kapó, illetve a best supportive care-ben részesülő betegek összehasonlításában 427 beteg KRAS státuszát vizsgálták [1]. A betegek 43%-ában volt polimeráz láncreakcióval kimutatható KRAS mutáció. A vad típusú mutációval rendelkezőknél jóval magasabb ($p < 0,0001$) volt a gyógyszeres kezelés hatásossága, mint a mutációt hordozóknál (HR: 0,45 95%CI 0,34 - 0,59 versus HR: 0,99, 95% CI: 0,73 - 1,36). A legjobb ápolással elérhető átlagos PFS 7,3 hétről 12,3 hétre emelkedett. A vad típusú KRAS esetén 17% volt a válaszadási arány, mely viszont a mutáns típusnál egyszerűen (0%) következett be. A túlélés meghosszabbodott.

A VEGF és az EGFR gátlás kombinációja

Állatmodellekben az EGFR-gátlók és a VEGF-gátlás kombinációja additív, néha szinergista hatáshoz vezet. A kemoterápia, valamint a cetuximab és a bevacizumab kombinációs vizsgálatok most folynak: a CALGB vizsgálatban FOLFOX és FOLFIRI a kemoterápiás lehetőség, a betegek vagy cetuximabot, vagy bevacizumabot, vagy mindkettőt kapják. A CAIRO2 holland vizsgálatban 755 bevonni tervezett beteg részesül capecitabine + oxaliplatin + bevacizumab kezelésben, és a betegek egy része cetuximabot is kap [24]. Az első 400 betegnél már toxicitási adatok is rendelkezésre állnak: a cetuximabot (is) kapó betegeknél a grade 3-4 toxicitás magasabb volt (81% vs 72%), ami a cetuximab bőr-tüneteiből következett. A gastrointestinalis toxicitás, vagy a kezeléssel összefüggő mortalitás nem változott.

A táblázatban is említett BOND2 elnevezésű fázis II vizsgálatban irinotecan-rezisztens CRC-s betegeknél cetuximab + bevacizumab kombinációt alkalmaztak önmagában (40 betegnél), vagy irinotecannal együtt (43 betegnél). Előbbi csoportban 20%-os válaszadási arányt észleltek 4,9 hónapos TTP-vel, míg az utóbbi csoportban 37%-os RR mellett 7,3 hónapos TTP volt észlelhető, a túlélés a hármas kombinációban 11,4 hónapról 14,5 hónapra emelkedett [18]. A VEGF és EGF gátlás együttes („konkurrens”) adása lehetséges, a toxicitás egyezik a gyógyszerek egyenkénti toxicitásával. Irinotecan hozzáadására szintén van mód. A kombináció tehát jól működik, ezért a kombinált célzott terápiákat tovább kutatják.

Kis molekulák

Számos tirozinkináz gátló „kis molekulát” is vizsgálnak áttétes CRC-ben: erlotinib, gefitinib, semaxinib, sunitinib, vandetanib, vatalanib stb. A rendelkezésre álló tengernyi adat közlésére itt nincs hely.

Következtetések és a jövő

A bevacizumab és a cetuximab hatásosságának bizonyításával az áttétes CRC célzott kezelése a gyógyszerkutatás egyik legígéretesebb területévé vált. Jelenleg is számos anyagot tesztelnek fázis III vizsgálatokban, de számos új gyógyszer alap-kutatása is folyik (pl. az inzulin-like növekedési faktor gátlók, vagy a toll-like receptor 9 gátlók). Sokat kell még tanulnunk az adagolásról, dózizásról, a kezelés hosszáról, a kemoterápiával való kombinációkról, a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokról. Az előrehaladott CRC-ben nyert kedvező tapasztalatok alapján a biológiai célzott terápiák használatával adjuváns helyzetben is elindultak vizsgálatok. Áttétes CRC-ben betegek prognózisában jelentős javulás következik be, az élet MEGHOSSZABBÍTÁSA várható a kombinált kezelésektől, adjuváns helyzetben valószínűleg sok-sok élet MEGMENTÉSE is lehetővé válik, a halálozási statisztika javulni fog. Mindamelllett áttétes helyzetben ezek a gyógyszerek nem képesek végleges gyógyulás elérésére és csak a betegek egy kisebb csoportjában hatásosak. Emiatt feleslegesen sok beteget teszünk ki egy potenciálisan toxikus kezelés veszélyének, mely végül majd hatástalannak bizonyul. Figyelembe kell venni azt a tényt is, hogy a biológiai célzott terápia ára rendkívül magas és nagyon megterheli az egészségügyi költségvetést.

Az egyénre szabott terápiák alkalmazhatóságának érdekében sürgősen ki kell dolgozni a várható hatást megjósló prediktív biomarkerek rendszerét, melyek információt adnának egyrészt a kemoterápiás kezelésekről, másrészt a biológiai kezelések optimális megválasztásához is [3, 4, 7].

Rövidítések jegyzéke

ADCC – antibody dependent cellular cytotoxic effects
CALGB – Cancer and Leukemia Group B
CI – confidence intervals
CRC – colorectal carcinoma
EGFR – Epithelial Growth Factor Receptors
FISH – fluorescent in situ hybridization
HER – human EGF receptor
HR – hazard ratio
mCRC – metastatic colorectal carcinoma
mRNA – messenger ribonucleotid acid
PCR – polymerase chain reaction
PFS – progression free survival
PTEN – phosphatase and tensine homolog
TTP – time to progression
VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor

Irodalom

1. Amado R., Wolf M., Peeters M. et al. – *Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2008, 26(10):1626-1634.
2. Andre T., Taberero J., van Cutsem E. et al. – *Phase II study with cetuximab plus FOLFOX-4 in first-line setting for epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal*

- cancer (mCRC): final results. Proc ASCO 2007, GI:250, Abstr 334.
3. Baselga J, Rosen N. – *Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents.* J Clin Oncol 2008, 26(10):1582-1584.
4. Benvenuti S., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F. et al. – *Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies.* Cancer Res 2007, 67:2643-2648.
5. Berlin J., Posey J., Tchekmedian S. et al. – *First line therapy of panitumumab, a fully human antibody, in combination with FOLFIRI for the treatment of metastatic colorectal cancer.* Eur J Cancer 2005; 3(Suppl). Abstract 653.
6. Bibeau F., Boissiere-Michot F., Sabourin J.C. et al. – *Assessment of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in primary colorectal carcinomas and their related metastases on tissue sections and tissue microarray.* Virchows Arch 2006, 449(3):281-287.
7. Braun M.S., Richman S.D., Quirke P. et al. – *Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: Results from the UK MRC FOCUS trial.* J Clin Oncol 2008, 26(16):2690-2698.
8. Buzaid A., Mathias C., Perazzo F. et al. – *Phase II study of cetuximab with irinotecan in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): LABEL preliminary data.* Proc ASCO 2007, Gastrointestinal Cancers Symp: 230, Abstr 293.
9. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. – *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med 2004; 351:337-345.
10. Folprecht G., Lutz M.P., Schoffski P. et al. – *Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma.* Ann Oncol 2006, 17(3):450-456.
11. Heinemann V., Moosmann N., Vehling-Kaiser U. et al. – *XELIRI plus cetuximab versus XELOX plus cetuximab for first-line therapy of metastatic colorectal cancer (CRC): A randomized trial of the AIO CRC Study Group.* Proc ASCO 2007, Gastrointestinal Cancers Symp:23. Abstr 278.
12. Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Karapetis C.S. et al. – *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer.* N Engl J Med 2007, 357(20):2040-2048.
13. Lenz H.-J., Mayer R.J., Mirtsching B. – *Consistent response to treatment with cetuximab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.* Proc ASCO 2005; 23:255s, Abstr 3536.
14. Lievre A., Bachet J.B., Le C.D. et al. – *KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer.* Cancer Res 2006, 66(8):3992-3995.
15. Malik I., Hecht J.R., Patnaik A. et al. – *Safety and efficacy of panitumumab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer.* Proc. ASCO 2005, 23:251s, Abstr 3520.
16. Pfeiffer P., Nielsen D., Bjerregaard J. et al. – *Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil.* Ann Oncol 2008, 19(6):1141-1145.
17. Romagnani E., Martin V., Ghisletta M. et al. – *EGFR gene status, K-Ras mutation and PTEN expression predict cetuximab response in metastatic colorectal cancer (mCRC).* Proc ASCO 2007, GI:427S.
18. Saltz L., Lenz H., Kindler H. et al. – *Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study.* J Clin Oncol 2007; 25:4557-4561.
19. Saltz L., Lenz H., Kindler H. et al. – *Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study.* J Clin Oncol 2007; 25:4557-4561.
20. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. et al. – *Phase III trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor.* J Clin Oncol 2004, 22(7):1201-1208.
21. Sobrero A.F., Maurel J., Fehrenbacher L. et al. – *EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2007, 26(14):2311-2319.
22. Souglakos J., Kalykaki A., Vamvakas L. et al. – *Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy.* Ann Oncol 2007, 18(2):305-310.
23. Spano J.P., Lagoree C., Atlan D. et al. – *Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival.* Ann Oncol 2005, 16(1):102-108.
24. Tol J., Koopman M., Rodenburg C.J. et al. – *A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer; the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity.* Ann Onc 2008, 19(4):734-738.
25. Van Cutsem E., Humblet Y., Gelderblom H. et al. – *Cetuximab dose-escalation study in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose escalation dose treatment (EVEREST): pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study.* Proc ASCO GI:203, Abstr 237.
26. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. – *Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2007; 25:1658-1664.
27. Wilke H., Glynne-Jones R., Thaler J. – *MABEL – a large multinational study of cetuximab plus irinotecan in irinotecan resistant metastatic colorectal cancer.* Proc ASCO 2006;24:158s. Abstr 3549.