

Η Εξατομίκευση στη Θεραπεία του Καρκίνου

ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ EGFR

Κλινική εφαρμογή

Η συγκεκριμένη εξέταση προσδιορίζει τον αριθμό των αντιγράφων του γονιδίου (γονιδιακή επέκταση) του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) σε γενωμικό DNA από μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Ο αυξημένος αριθμός των γενετικών αντιγράφων συσχετίζεται με την αυξημένη ανταπόκριση του NSCLC στους αναστολείς του EGFR erlotinib και gefitinib.

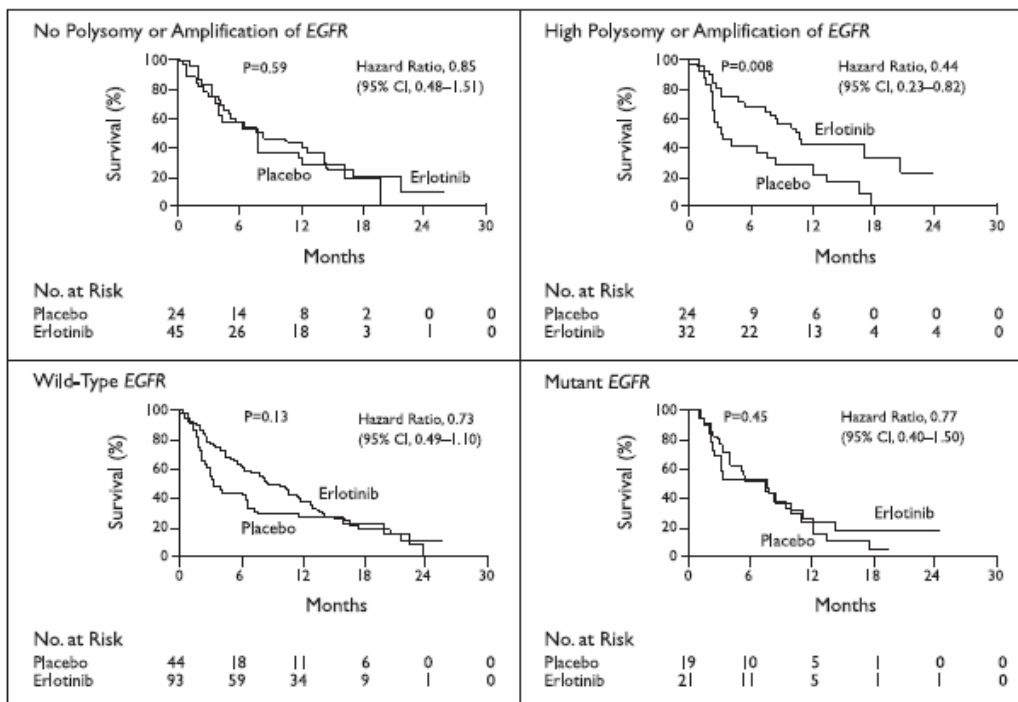
Εισαγωγή

Στη προσπάθεια να ξεπεραστεί το «όριο αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας» με τα συμβατικά κυτταροτοξικά φάρμακα, αναπτύχθηκαν καινούργιοι παράγοντες, στοχευτικοί στον EGFR. (1) Δύο τέτοια φάρμακα, το gefitinib και το erlotinib, έχουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα ως δεύτερης γραμμής θεραπεία στον NSCLC. Επειδή το ποσοστό ολικής ανταπόκρισης σε αυτά τα φάρμακα ως μονοθεραπεία είναι χαμηλό (10- 20 %) (2), προτάθηκαν μοριακοί μάρτυρες που μπορούν να ανιχνεύσουν την αρχική ευαισθησία ή αντίσταση στο gefitinib και στο erlotinib. Ο αυξημένος αριθμός των αντιγράφων του EGFR γονιδίου σε όγκους είναι ένας από τους παράγοντες που συσχετίζονται ισχυρά με την υψηλή ανταπόκριση στους EGFR αναστολείς. (1)

Υπόβαθρο

Τα gefitinib και erlotinib έχουν παρόμοιο τρόπο δράσης όντας μικρομοριακοί αναστολείς που ενώνονται στην ίδια περιοχή του EGFR (3). Η πιθανότητα κλινικού οφέλους της θεραπείας με τα δυο αυτά φάρμακα, είναι πολύ μεγαλύτερη στον πληθυσμό των ασθενών των οποίων οι όγκοι

παρουσιάζουν συγκεκριμένες τροποποιήσεις στο γονίδιο του EGFR όπως αυξημένα γενετικά αντίγραφα, υπερ-έκφραση ή ακόμη και συγκεκριμένες μεταλλάξεις (2). Σε μία κλινική έρευνα του 2005 μελετήθηκε η σχέση μεταξύ του αριθμού γενετικών αντιγράφων του EGFR, της έκφρασης της πρωτεΐνης EGFR και μεταλλάξεις του EGFR ως προβλεπτικοί παράγοντες για την απάντηση στη θεραπεία με gefitinib σε προχωρημένους NSCLC (4). Ένα από τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής ήταν ότι η επέκταση του EGFR (παρατηρήθηκε σε 33 από τους 102 ασθενείς) ήταν στατιστικά σημαντικά συσχετισμένη με καλύτερη ανταπόκριση στο gefitinib (36% έναντι 3%). Μέσω πολυπαραμετρικής ανάλυσης αποδείχθηκε ότι μόνο ο αυξημένος αριθμός των γενετικών αντιγράφων EGFR παραμένει στατιστικά σημαντικά συσχετισμένος με καλύτερη επιβίωση. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι ότι ο αυξημένος αριθμός των EGFR γονιδιακών αντιγράφων είναι πιθανώς ένας ισχυρός προβλεπτικός δείκτης για την απόδοση του gefitinib στον προχωρημένο NSCLC. Σε μία μελέτη φάσης II (ONCOBELL) που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του gefitinib σε ασθενείς με γονιδιακή επέκταση του EGFR βρέθηκε ότι, ανεξάρτητα από το κάπνισμα, ασθενείς θετικοί σε εξέταση



Εικόνα 1: Αποτελέσματα κλινικής μελέτης στην οποία συγκρίθηκε το erlotinib με placebo στον NSCLC. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η γονιδιακή επέκταση του EGFR σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση. (Tsao et al., 2005)

του EGFR με FISH (πολλαπλά αντίγραφα του EGFR γονιδίου) είχαν υψηλότερη ανταπόκριση (68.0% έναντι 9.1%), μεγαλύτερο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου (7.6 έναντι 2.7 μήνες) και μια τάση για μεγαλύτερη επιβίωση (μέση επιβίωση χωρίς σύγκληση έναντι 7.4 μήνες) από ασθενείς με αρνητικό FISH έλεγχο (5). Αντίστοιχα, μια μεγάλη κλινική έρευνα για το erlotinib σε 325 NSCLC ασθενείς έδειξε ότι η μεγαλύτερη επιβίωση σχετίζεται με τον υψηλό αριθμό EGFR γονιδιακών αντιγράφων ενώ το προφίλ μεταλλαγών του EGFR δεν επιδρά στην επιβίωση (6).

Η παρουσία μεταλλαγών στον EGFR έχει αναφερθεί ως προγνωστικός παράγοντας ευαισθησίας του όγκου και στα δύο μικρομόρια gefitinib και erlotinib (7). Παρόλα αυτά, είναι προφανές ότι μεταλλαγές στον EGFR και γονιδιακή επέκταση σχετίζονται (8,9) και μερικές μελέτες αναφέρουν τη γονιδιακή επέκταση ως πιο αξιόπιστο προβλεπτικό παράγοντα από το προφίλ των μεταλλαγών (9). Θα πρέπει να τονιστεί εδώ ότι ο πιο ισχυρός προβλεπτικός δείκτης φαίνεται να είναι η μεταλλαγή του KRAS (10). Έτσι, ασθενείς που κατευθύνονται σε αντί-EGFR θεραπεία θα πρέπει επιπρόσθετα, αν όχι πρωταρχικά, να εξακριβώνουν το προφίλ μεταλλαγών του KRAS.

Σύνοψη

Υπάρχουν επαρκή στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η αύξηση των EGFR γονιδιακών αντιγράφων προβλέπει αύξηση της πιθανότητας ανταπόκρισης στους αναστολείς του EGFR, προϋποθέτοντας φυσιολογικό KRAS.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Ο προσδιορισμός της γονιδιακής επέκτασης του EGFR προσδιορίζεται με τεχνικές βασισμένες στην PCR, όπου καθορίζεται ο λόγος της γονιδιακής επέκτασης του EGFR σε σχέση με την έκφραση του γονιδίου της β-ακτίνης το οποίο χρησιμοποιείται ως γονίδιο αναφοράς. Τιμές >7.5 θεωρούνται ενδεικτικές γονιδιακής επέκτασης του EGFR γονιδίου.

Βιβλιογραφία

1. Ramalingam S, Belani CP. Recent advances in targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11:245-57.
2. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132.
3. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005;2:e73.
4. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, Haney J, Witta S, Danenberg K, Domenichini i, Ludovini V, Magrini E, Gregorc V, Doglioni C, Sidoni A, Tonato M, Franklin WA, Crino L, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:643-55.
5. Cappuzzo F, Ligorio C, Jänne PA, Toschi L, Rossi E, Trisolini R, Paioli D, Holmes AJ, Magrini E, Finocchiaro G, Bartolini S, Cancellieri A, Ciardiello F, Patelli M, Crino L, Varella-Garcia M. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization-positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: the ONCOBELL trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:2248-55.
6. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer Zhang T, Liu n, Daneshmand M, Marrano p, da Cunha Santos G, Lagarde A, Richardson F, Seymour L, Whitehead M, Ding K, Pater J, Shepherd FA. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):133-44.
7. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13306–11.
8. Okabe T, okamoto Tamura K, Terashima M, Yoshida T, Satoh T, Takada M, Fukuoka M, nakagawa K : Differential constitutive activation of the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer cells bearing EGFR gene mutation and amplification. *Cancer Res*. 2007;67:2046-53.
9. Daniele L, Macrì L, Schena M, Dongiovanni D, Bonello L, Armando E, Ciuffreda L, Bertetto O, Bussolati G, Sapino A. Predicting gefitinib responsiveness in lung cancer by fluorescence in situ hybridization/chromogenic in situ hybridization analysis of EGFR and HER2 in biopsy and cytology specimens. *Mol Cancer Ther*. 2007;6:1223-9.
10. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, Xavier AC, ozburn nC, Liu DD, Bekele Bn, Herbst RS, Wistuba ii. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin. Cancer Res*. 2007;13:2890-6.