

Comentario CTO

Clinical & Translational Oncology

Factor de
impacto
1.254

Gene Expression signature and response to the use of leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin in colorectal cancer patients

Dra. Cristina Grávalos

El oxaliplatino es uno de los citostáticos más empleados en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR), tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada. La combinación del oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5FU) y leucovorin (LV) (FOLFOX) consigue tasas de respuestas de aproximadamente 50% en primera línea de CCR metastático (CCRM). Sin embargo, no todos los pacientes responden al oxaliplatino y el desarrollo de toxicidad, principalmente la neurotoxicidad y las reacciones de hipersensibilidad, puede obligar a suspenderlo, incluso en presencia de beneficio clínico. Por tanto, se necesitan factores predictivos que permitan identificar a los pacientes que se pueden beneficiar más del tratamiento con oxaliplatino.

La citotoxicidad del oxaliplatino se produce por la formación de puentes entre las cadenas complementarias del DNA, lo que conduce al daño del DNA y la apoptosis¹. La eliminación de estos puentes por la vía de reparación de excisión de nucleótidos (NER) puede causar la resistencia al oxaliplatino y los polimorfismos genéticos de los genes relacionados con NER podrían ser un factor predictivo de respuesta a FOLFOX. Estos genes incluyen a ERCC1, XPD (también conocido como ERCC2), glutatión S-transferasa P1 (GSTP1) y timidilato sintetasa (TS)^{2,3}.

Cell Stem Cell (2011) 15:419-427
DOI 10.1016/j.stem.11.007

RESEARCH ARTICLE

Gene expression signature and response to the use of leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin in colorectal cancer patients

Toshiaki Watanabe · Takashi Kubota · Yoko Yamamoto · Keiji Matsuda · Shōhō Ishihara · Keiichi Sasagawa · Hisae Ikuma · Tetsuaki Kuroki · Hisanaga Horie · Hiroki Senoh · Atsushi Kohno · Tetsuhiro Mita

Abstract

Purpose FOLFOX (a combination of leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin) has achieved substantial success in the treatment of colorectal cancer (CRC) patients. However, about half of all patients show resistance to this regimen and some develop adverse symptoms such as neurotoxicity. In order to select patients who would benefit most from this therapy, we aimed to build a predictor for the response to FOLFOX using microarray gene expression profiles of primary CRC samples.

Patients and methods Forty patients who underwent surgery for primary lesions were examined. All patients had metastatic or recurrent CRC and received modified FOLFOX6. Responders and nonresponders were determined according to the best observed response at the end of the first-line treatment. Gene-expression profiles of primary CRC were determined using Human Genome GeneChip arrays U133. We identified discriminating genes whose expression differed significantly between responders and nonresponders and then carried out supervised class prediction using the k-nearest-neighbour method.

Results We identified 27 probes that were differentially expressed between responders and nonresponders at significant levels. Based on the expression of these genes, we constructed a FOLFOX response predictor with an overall accuracy of 92.5%. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were 78.6%, 100%, 100% and 89.7%, respectively.

Conclusion The present model suggests the possibility of selecting patients who would benefit from FOLFOX therapy both in the metastatic and the adjuvant setting. To our knowledge, this is the first study to establish a prediction model for the response to FOLFOX chemotherapy based on gene expression by microarray analysis.

Con anterioridad, Watanabe y col⁴ habían realizado un estudio de factores predictores moleculares de supervivencia en pacientes con estadios II de alto riesgo y estadios III de cáncer de colon tratados con quimioterapia adyuvante. En ese trabajo evaluaron la pérdida de material cromosómico (es decir, la pérdida de heterocigosidad o pérdida alélica) de los cromosomas 18q, 17p y 8p, los niveles celulares de las proteínas p53 y p21 (WAF1/CIP1), y la inestabilidad de microsatélites como marcadores moleculares en el tejido tumoral de 460 pacientes que habían sido tratados con varios regímenes de quimioterapia con 5FU, leucovorin, y levamisol. Sus conclusiones fueron que la retención de los alelos 18q en cánceres con estabilidad de microsatélites y la mutación del gen del receptor tipo II del TGF-beta en cánceres con altos niveles de inestabilidad de microsatélites eran factores favorables de mejor evolución tras quimioterapia adyuvante basada en 5FU en estadio III de cáncer de colon.

En este artículo, Watanabe y col analizan de forma retrospectiva 40 pacientes con resección del tumor primario y CCR metastático o recidivado que recibieron quimioterapia de primera línea con FOLFOX6 para la enfermedad avanzada. En cuanto a la metodología, se extrajo el RNA de los tumores de las piezas quirúrgicas congeladas utilizando el RNeasy Mini Kit (Qiagen, Chatsworth, GA) para el análisis de la expresión génica. Los perfiles de expresión génica se determinaron utilizando Affymetrix HG-U133 Plus 2.0 GeneChips (Affymetrix, Santa Clara, CA).

En los resultados destaca que 14 de los 40 pacientes respondieron si bien las características de los respondedores y no respondedores no eran estadísticamente diferentes. En el análisis de microarrays, identificaron una lista de 27 sondas que eran expresadas de forma diferente entre respondedores y no respondedores ($p < 0.05$). En los pacientes respondedores, 4 genes mostraron una expresión más alta y 23 genes una expresión más baja. Para investigar las funciones biológicas involucradas en los genes discriminantes, realizaron un "Gene Oncology category analysis". Cuando los genes discriminatorios seleccionados se compararon con todos los genes cuyo perfil de expresión podía evaluarse, se evidenció una mayor proporción de categorías de actividad transportadora (6 genes, $p = 0.033$), interacción huésped-patógeno (5 genes, $p = 0.011$) y metabolismo de carbohidratos (4 genes, $p = 0.046$) en las 27 sondas seleccionadas. A continuación examinaron si el perfil de expresión era útil para predecir las respuestas al FOLFOX y la exactitud en la predicción fue del 92.5%, la sensibilidad media, la especificidad, el valor predictivo positivo (PPV) y el valor predictivo negativo (NPV) del modelo fueron 78.6%, 100%, 89.7% y 100%, respectivamente.

En resumen, en este estudio se analizaron los niveles de expresión de 27 sondas por microarrays para establecer un

modelo predictivo de respuestas al FOLFOX en pacientes con CCR metastático. Los autores opinan que esta herramienta puede ser útil para seleccionar los mejores candidatos para ser tratados con FOLFOX.

En la editorial del mismo número de la revista, Albert Abad⁵ comenta de manera muy elegante que hasta ahora solo se ha demostrado el valor predictivo de dos alteraciones moleculares en los tumores digestivos: la mutación de KRAS en cáncer colorrectal en la respuesta a los anticuerpos anti-EGFR y la sobreexpresión de HER2 en cáncer gástrico avanzado en la respuesta al trastuzumab. Aunque algunos fármacos biológicos dirigidos contra dianas moleculares tienen factores predictivos muy concretos, lo mismo no es cierto para los citostáticos clásicos, que siguen siendo esenciales en el tratamiento del cáncer colorrectal y otros tumores.

En conclusión, este estudio de Watanabe y col tiene gran interés, pero sus limitaciones incluyen el pequeño número de pacientes y su carácter retrospectivo. Los resultados deben validarse en una serie prospectiva más amplia.

Referencias

- ¹ Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM et al. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998; 25:4–12.
- ² Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W et al. A Xerodermapigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 61:8654–8658.
- ³ Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 91:344–354.
- ⁴ Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:1196–1206.
- ⁵ Abad A. Oxaliplatin, colorectal cancer and predictive factors. *Clin Transl Oncol* 2011; 13:353–354.