

EGFR and colon cancer: a clinical view

Javier de Castro-Carpeño, Cristobal Belda-Iniesta, Enrique Casado Sáenz, Elena Hernández Agudo, Jaime Feliu Batlle, Manuel González Barón. *Clin. Trans. Oncol.* (2008) 10:6-13.

Los autores revisan en este artículo, desde un punto de vista eminentemente clínico, el papel que juega el EGFR (epidermal growth factor receptor) y su inhibición en el cáncer de colon metastásico. Los anticuerpos con diana en EGFR previenen su dimerización y fosforilación con lo que impiden la proliferación y en último término la angiogénesis.

EGFR es una glicoproteína transmembrana que pertenece a la familia HER. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) al unirse a sus ligandos induce su propia dimerización y autofosforilación activando vías para la supervivencia celular y la proliferación.

Fármacos con actividad anti EGFR se han mostrado eficaces en muchos tumores.

Fundamentalmente se han desarrollado fármacos inhibidores de la actividad tirosinquinasa del dominio intracelular y anticuerpos frente al dominio extracelular del receptor.

Inhibidores de tirosinquinasa de EGFR:

Gefitinib y erlotinib se han mostrado eficaces en cáncer de pulmón y en cáncer de páncreas. Con respecto a cáncer de colon, gefitinib no ha mostrado respues-

tas aunque sí algunas estabilizaciones. Sí parece que pueda tener actividad al combinarlo con oxaliplatino aunque a costa de una mayor toxicidad (fundamentalmente diarrea y neutropenia).

Erlotinib ha mostrado cierta actividad, con tasas de respuesta del 11% en un estudio fase 1 y 8% en segunda línea en un estudio fase 2, aunque en otro estudio no mostró actividad. Igual que gefitinib, aumenta la actividad de la quimioterapia pero añadiendo toxicidad.

La pregunta que se plantea es por qué los inhibidores de la actividad tirosinquinasa no son eficaces y sí lo son los anticuerpos monoclonales. Los inhibidores de actividad tirosinquinasa de EGFR se unen al dominio intracelular mientras que los anticuerpos monoclonales lo hacen al extracelular consiguiendo mayor especificidad de acción. Además las dosis y vías de administración son diferentes (los anticuerpos deben administrarse intravenosos y tienen una vida media de semanas y los inhibidores de tirosinquinasa se administran vía oral y diariamente).

Anticuerpos monoclonales frente a EGFR:

La unión del anticuerpo al EGFR resulta en la internaliza-

ción del receptor y posterior degradación. Su inhibición reduce la producción de VEGF por lo que afecta a la angiogénesis.

Cetuximab:

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se liga al dominio extracelular de EGFR con gran afinidad. Fue el primer Ac (anticuerpo) que mostró eficacia en cáncer de colon.

Varios estudios fase 2 han mostrado la eficacia de cetuximab en cáncer de colon avanzado y en progresión a tratamiento basado en irinotecan. La tasa de respuestas está en torno a 9-12% con beneficios en supervivencia libre de progresión modestos (1.5 meses).

Sin embargo al combinarlo con irinotecan se consiguen un 22.9% de respuestas y un tiempo hasta la progresión de 4.1 meses en estos pacientes (estudio BOND). No hubo beneficios en supervivencia pero se permitía cruzamiento.

También ha mostrado beneficio en pacientes tratados con oxaliplatino e irinotecan previamente (frente al mejor cuidado de soporte).

Con respecto a la combinación con bevacizumab, se ha mostrado

activa aunque de nuevo hay mayor actividad si ambos fármacos se combinan con el irinotecan (37% de respuestas frente a 20%).

En cuanto a la primera línea se ha mostrado útil tanto en combinación con irinotecan (estudio CRYSTAL con respuestas del 47% frente al 39% y tiempo hasta la progresión de 8.9 vs 8 meses) como en combinación con oxaliplatino (en un fase 2 se han observado tasas de respuesta de hasta el 72% con un 23% de rescates quirúrgicos).

Actualmente se está estudiando la combinación de cetuximab y bevacizumab con quimioterapia (folfox y folfiri) en primera línea.

Panitumumab:

Es el primer Ac monoclonal humanizado frente a EGFR y como ventaja frente al erbitux supone el evitar las reacciones de hipersensibilidad obviando la premedicación.

Se ha mostrado activo en pacientes tratados previamente con 5-FU, oxaliplatino e irinotecan frente al mejor cuidado de soporte con una diferencia de tiempo hasta la progresión de 13.8 vs 8.5 semanas.

En primera línea sin embargo no ha mostrado beneficio en tiempo hasta progresión y sí un aumento de la toxicidad.

Marcadores de respuesta para terapia anti EGFR:

- 1- Hay dudas sobre el valor de la toxicidad cutánea aunque varios estudios han mostrado una correlación entre la toxicidad y la respuesta, incluso la supervivencia. Sin embargo el estudio EVEREST no ha confirmado estos datos.
- 2- Evaluación de la expresión de EGFR. Los últimos estudios han evidenciado una ausencia de correlación entre la expresión de EGFR y la respuesta a los Ac monoclonales.
- 3- Amplificación del gen evidenciada por FISH. Parece que la amplificación del gen se correlaciona con la respuesta,

pero la técnica de FISH se critica por su falta de estandarización.

- 4- Mutaciones de EGFR. Se consideran ausentes en cáncer de colon.
- 5- Mutaciones de K-ras. La incidencia de mutaciones varía del 30 al 35% de los pacientes con cáncer de colon y estudios recientes muestran una correlación inversa entre la mutación y la respuesta a Ac frente a EGFR. Por otra parte se observó que la supervivencia libre de progresión fue mayor para pacientes sin mutaciones en K-ras.

Se necesitan estudios confirmatorios.

