

La familia del EGFR como diana molecular en cáncer

por **Mauricio Lema Medina**

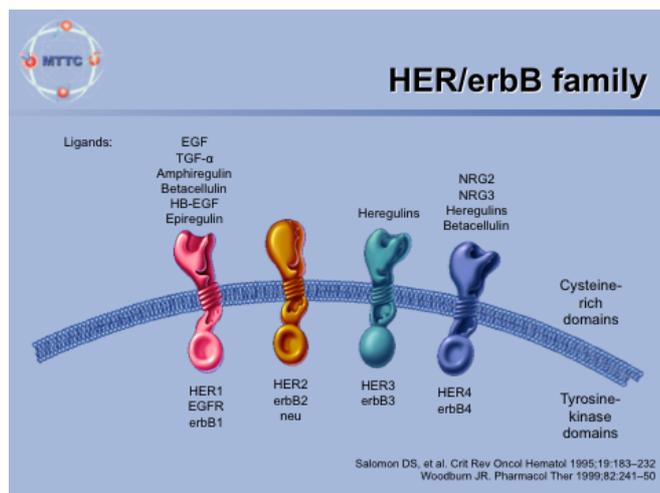
Muchas gracias por la oportunidad de dirigirme a ustedes en este prestigioso evento, aquí en Lima. En los siguientes 20 minutos voy a cubrir algunos aspectos sobre la terapia dirigida contra la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Iniciaré con una introducción, seguida por el cubrimiento de la terapia anti-EGFR en colon, pulmón y otras neoplasias. Si el tiempo lo permite, hablaré unas cortas palabras de terapia dirigida contra HER2 en cáncer de mama, y en cáncer gástrico. Al final, por supuesto, unas conclusiones.

La investigación del factor de crecimiento epidérmico inició en 1959 cuando Stanley Cohen se fue para Vanderbilt, en Nashville, Tennessee. Cohen observó que cuando inyectaba extracto de glándula submaxilar a ratones recién nacidos se adelantaban en 2 días la apertura de los párpados y la erupción de los dientes. Ello era causado por un incremento en la proliferación de la epidermis. Con persistencia, dedicó su carrera al entendimiento de este fenómeno.

Replicando el fenómeno en cultivos de células en 1965, localizando el EGFR en la membrana celular, estableciendo su actividad tirosina quinasa, así como su secuencia de aminoácidos. Reconoció que el EGFR era esencialmente el mismo oncogen de la Eritroblastosis-B – ErbB.

Los ligandos del EGFR causan alteraciones conformacionales que permiten la dimerización de receptores en la membrana celular. Tanto la homodimerización con otro EGFR o la heterodimerización con otros receptores de la misma familia pueden desencadenar reacciones similares. Los dímeros activan sus respectivas tirosinas kinasas en el dominio intracelular por medio de fosforilaciones sucesivas.

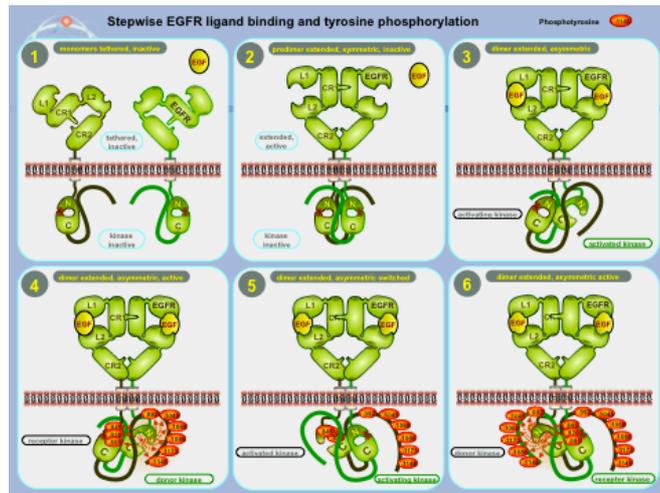


Timeline of EGFR Research:

- 1960: Injections to newborn mice of crude submaxillary gland preparation cause premature eyelid opening / precocious tooth eruption (Cohen, S -1960)¹
- 1965: EGF directly stimulated the proliferation of epidermal cells in organ cultures of chick embryo skin (Cohen, S -1965)²
- 1973: Fibroblasts in culture responded to EGF with enhanced DNA synthesis (Armelin, H -1973)³
- 1976: EGFR is membrane-bound (Carpenter, G and Cohen, S -1976)⁴
- 1980: EGFR is a Tyrosine-Kinase (Ushiro, H and Cohen, S -1980)⁵
- 1984: Aminoacid sequence / Homology to the Erb-B ... (Yarden Y, et al -1984)⁶

1. Cohen, S. (1960) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 46, 302-311
2. Cohen, S. (1965) Dev. Biol. 12, 394-407
3. Armelin, H. (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 2702-2706
4. Carpenter, G. and Cohen, S. (1976) J. Cell Biol. 71, 159-171
5. Ushiro, H. and Cohen, S. (1980) J. Biol. Chem. 255, 8363-8365
6. Yarden, Y., et al. (1984) Nature 309, 416-425

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1986/cohen-lecture.pdf



Por su actividad, ganó el premio Nobel en 1986.

La familia de receptores EGF, también conocida como HER, consta de 4 miembros, el HER1 – HER4, que son receptores de membrana que tienen un dominio extracelular, un dominio de transmembrana y un dominio intracelular, con actividad tirosina quinasa.

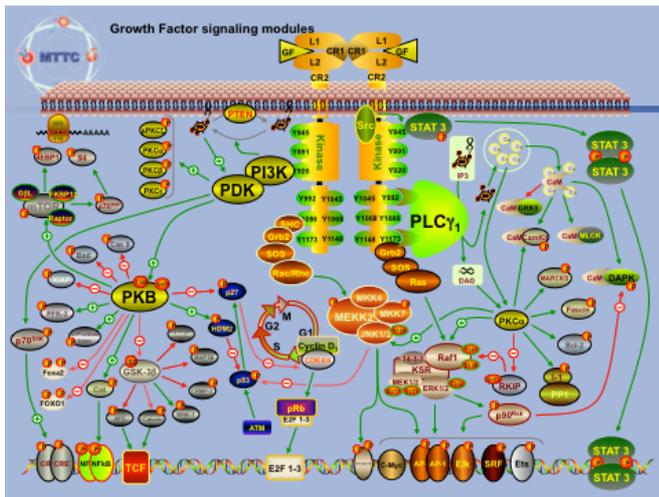
Su sobre-expresión puede generar el fenotipo oncológico. Específicamente con aumento de la proliferación celular, y la evasión de la apoptosis, entre otros.

En la imagen se observan los 4 receptores de la familia identificados en los humanos: HER1 o EGFR o Erb1, HER2 o Erb2, HER3 y HER4.

La familia del EGFR como diana molecular en cáncer

por Mauricio Lema Medina

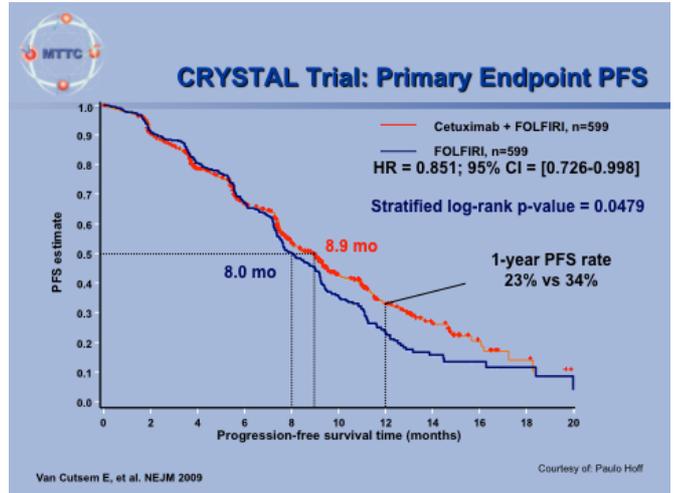
En esta diapositiva compleja se ilustra las cascadas de eventos intracelular que se desencadena por la activación del EGFR. Quiero llamar la atención a dos de las vías principales: la activación de la cascada RAS, RAF, y factores de transcripción ERK – que causan fundamentalmente proliferación celular; y la cascada de la PI3K que culminan en señales antiapoptóticas.



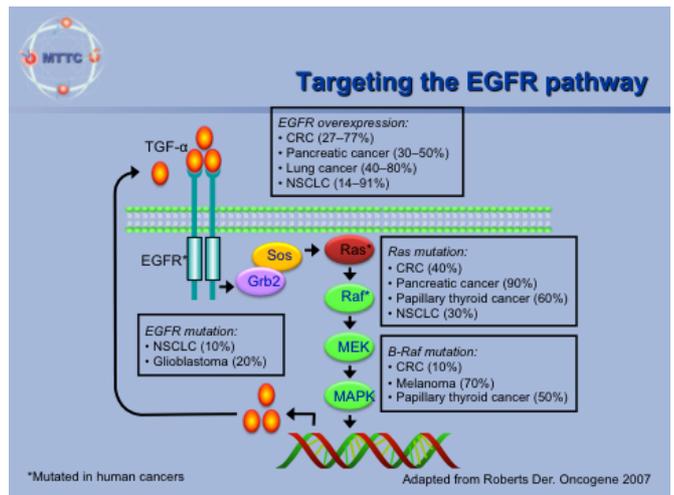
Terapia anti-EGFR en cáncer de colon y recto

Los agentes anti EGFR actualmente aprobados incluyen los anticuerpos monoclonales CETUXIMAB y panitumumab; así como las pequeñas moléculas Erlotinib, y Gefitinib – que antagonizan la actividad tirosina kinasa intracelular. Vamos a iniciar nuestro análisis con el cáncer de colon y recto.

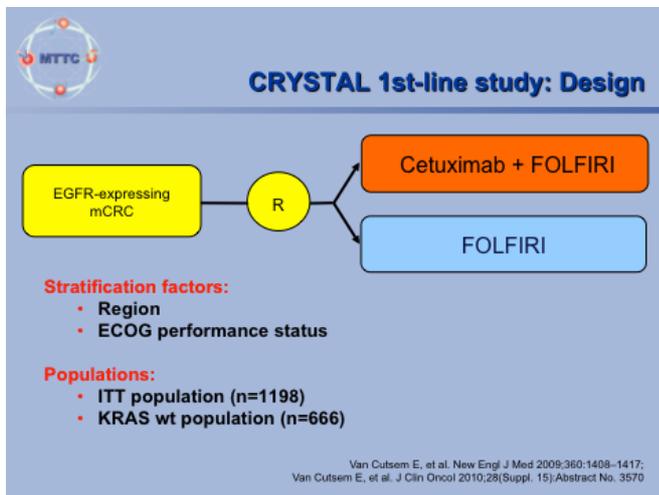
Tal vez uno de los estudios más importantes en oncología es el CRYSTAL, presentado por el Dr. Van Cutsem, que nos acompaña en este evento. Como ustedes saben, en este estudio se comparó quimioterapia con FOLFIRI con quimioterapia con Cetuximab – un anticuerpo monoclonal anti-EGFR.



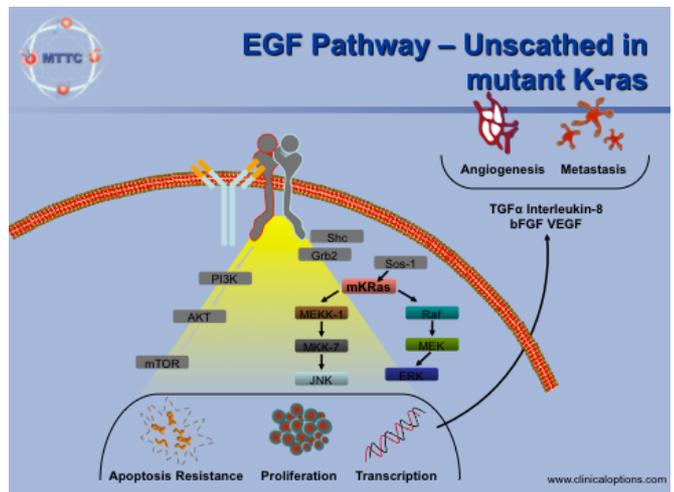
Pero en forma simultánea, se estableció la importancia de la mutación del KRAS que ocurre en el 40% de los pacientes con cáncer de colon, así como en otros tumores.



El KRAS mutado está constitutivamente activado, es decir, prendido todo el tiempo, estimulando la cascada proliferativa celular, volviendo irrelevante la terapia anti-EGFR como el cetuximab.



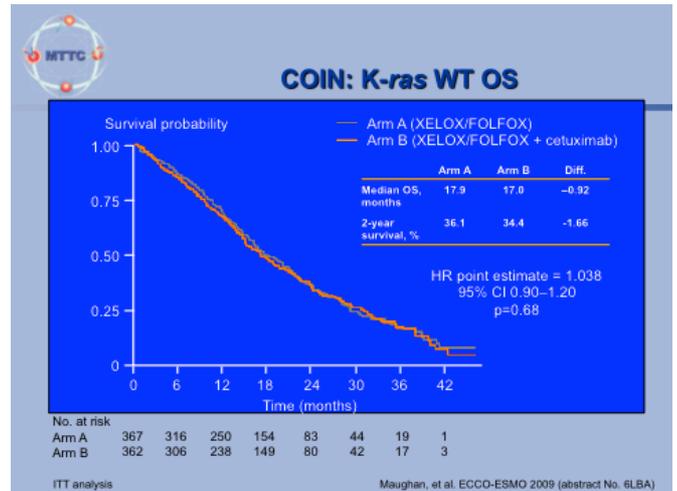
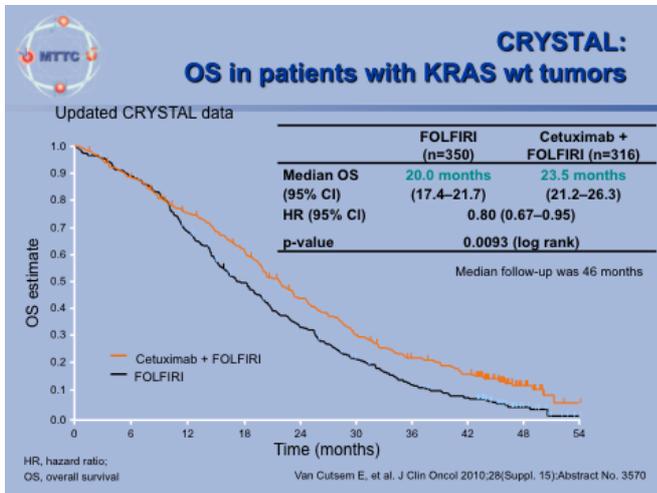
Tal como fue inicialmente planeado, el estudio obtuvo un modesto beneficio en la supervivencia libre de progresión de aproximadamente 1 mes.



La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

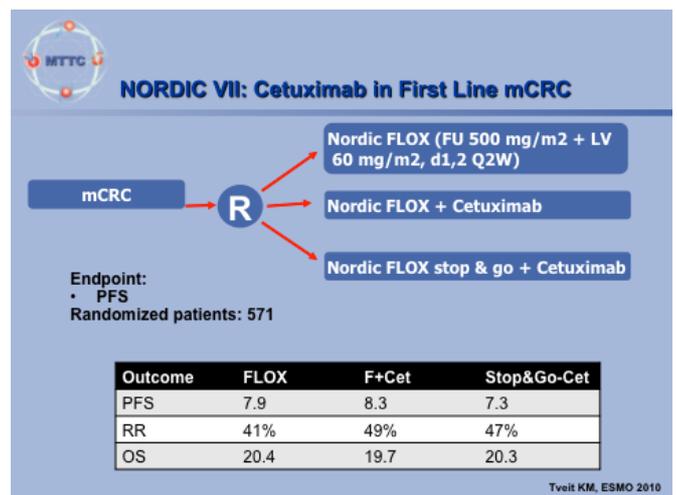
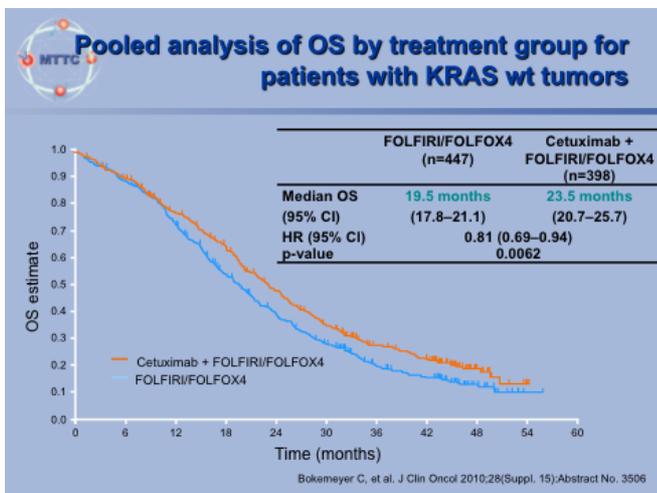
por Mauricio Lema Medina

Reanalizando los resultados del CRYSTAL en los pacientes SIN la mutación del KRAS se observó un incremento de 3 meses en la supervivencia global.



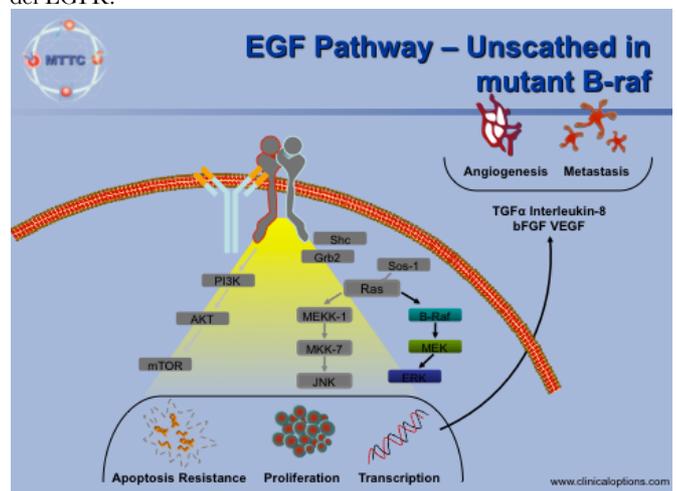
En forma similar, el NORDIC VII, es un estudio recientemente presentado en ESMO de con fluoruracilo en bolo + oxaliplatino, con o sin cetuximab, que también fue negativo.

Cuando se hizo el reanálisis combinado del CRYSTAL, con el OPUS (un pequeño estudio fase II que comparó FOLFOX, con y sin cetuximab), se encontró que los pacientes con KRAS nativo tuvieron una supervivencia superior con la adición de anti EGFR, como era de esperar según el paradigma.



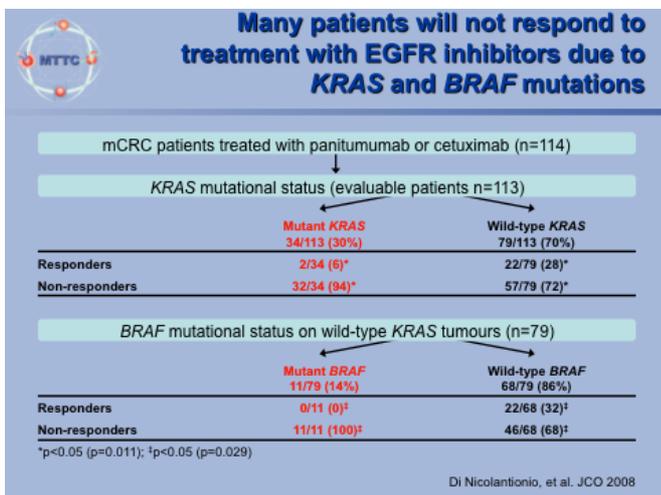
Otro de los componentes de la vía de transducción de señales del EGFR es el BRAF, que está mutado en 6-10% de los pacientes con cáncer de colon. Al igual que el KRAS, el BRAF mutado está constitutivamente activado volviéndolo menos sensible al bloqueo del EGFR.

La corroboración en estudios prospectivos tratando de establecer si los pacientes con KRAS nativo se benefician de terapia anti-EGFR ha encontrado tropiezos como el estudio COIN que aleatorizó pacientes a quimioterapia basada en fluoropirimidina + oxaliplatino, con o sin cetuximab, cuyo resultados fueron NEGATIVOS en los pacientes con KRAS no mutado.



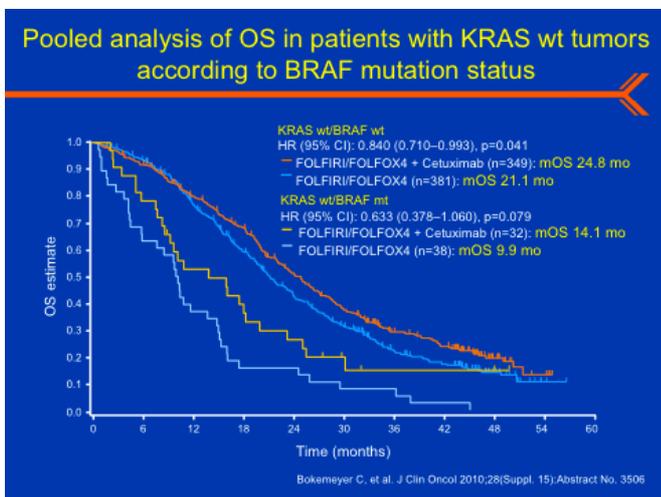
La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

Como se ilustra en este estudio de 79 pacientes con KRAS no mutado tratados con terapia anti-EGFR en los que se estableció si tenían mutación del BRAF. Como se observa, ninguno de los 11 pacientes con mutación del BRAF respondió. Conformándose al paradigma.



Podemos entonces concluir que la mutación del BRAF también confiere resistencia a la terapia anti EGFR.

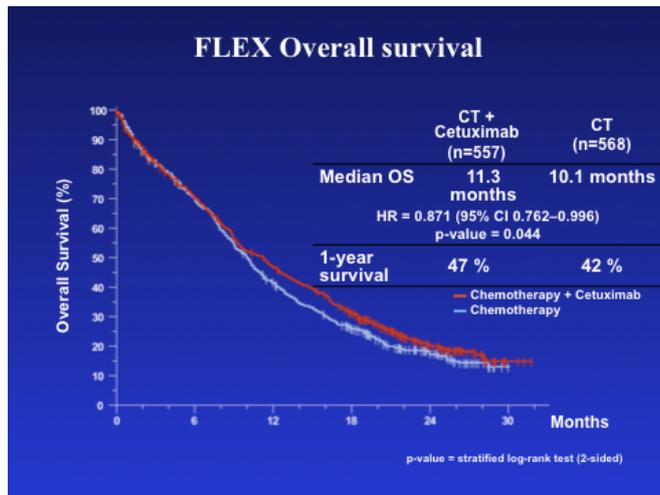
Como el Dr. Van Cutsem nos lo ilustra en el análisis combinado de CRYSTAL y OPUS para mutación del BRAF, los pacientes con esta mutación que recibieron anti-EGFR obtuvieron mejores desenlaces, y el BRAF fue sólo un factor pronóstico adverso.



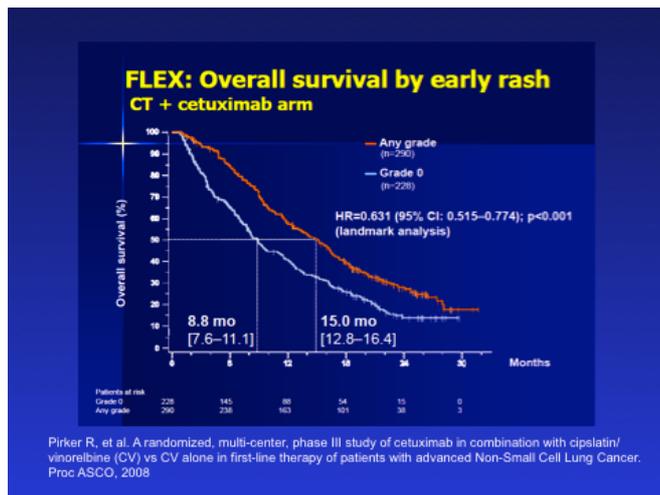
Terapia anti EGFR en cáncer del pulmón

En el estudio FLEX se aleatorizaron pacientes con cáncer de pulmón metastásico – de cualquier histología – a cisplatino + vinorelbina en primera línea, con o sin cetuximab.

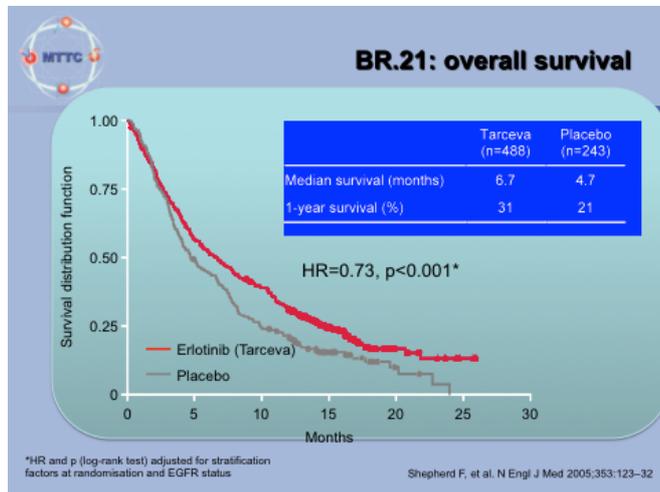
Este estudio también fue positivo, con un modesto incremento en la supervivencia global.



Especialmente, en el subgrupo de pacientes que desarrolló rash cutáneo – efecto adverso que también parece indicar respuesta al tratamiento en este y otros estudios ulteriores.



El erlotinib, un TKI, fue evaluado en última línea en NSCLC en el estudio BR.21, comparándolo con placebo en pacientes refractarios a quimioterapia con platinos.



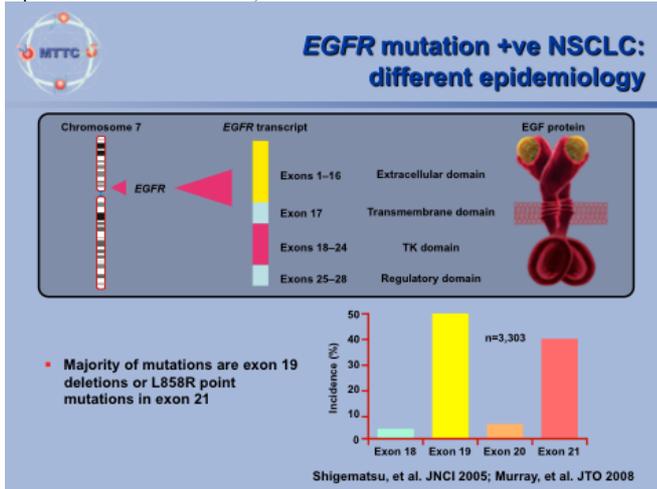
La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

por Mauricio Lema Medina

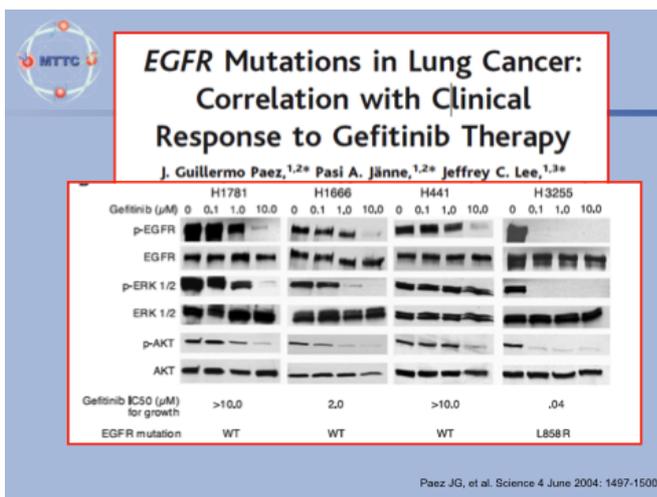
Encontrando un incremento de 2 meses en la supervivencia, a favor del anti-EGFR.

Así como en cáncer de colon está la historia del KRAS, en cáncer del pulmón está la historia de la mutación del EGFR.

Decenas de mutaciones del EGFR se han detectado, pero algunas mutaciones en los dominios de la tirosina kinasa son particularmente prevalentes en los pacientes con NSCLC – especialmente en asiáticas, no fumadoras con adenocarcinoma.

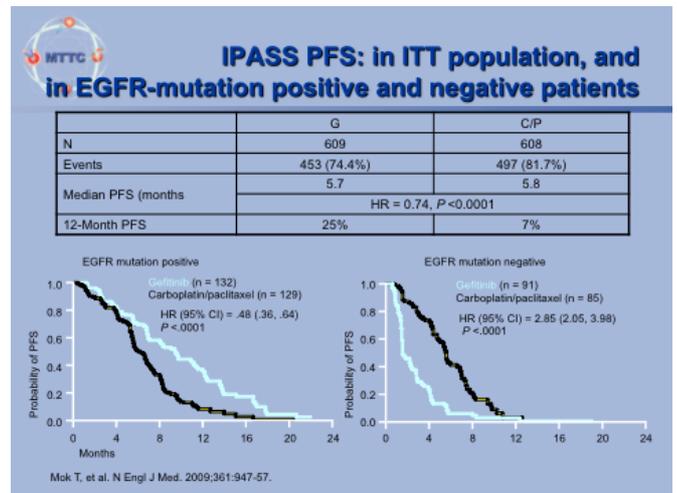


En el 2004 se estableció que las líneas celulares con mutación del EGFR frecuentes en el cáncer broncogénico eran exquisitamente sensibles al anti-EGFR TKI gefitinib como se observa en el panel de la derecha con virtual obliteración de la fosforilación del EGFR, fosforilación del ERK y de la fosfo-AKT a concentraciones bajas de gefitinib en la mutación L858R comparada con los controles.

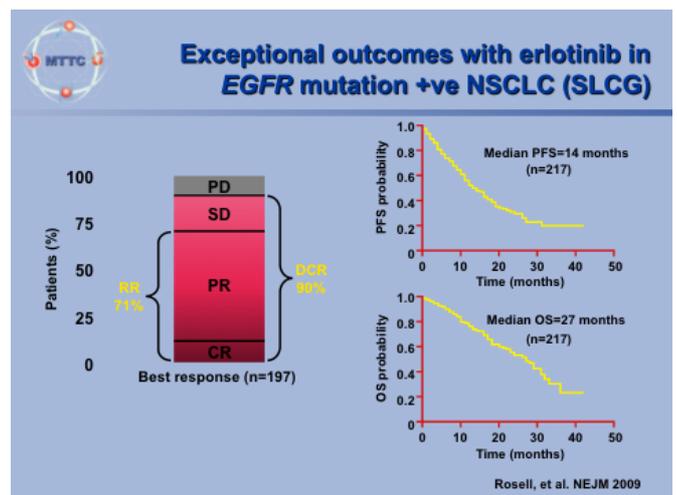


La corroboración de la importancia de las mutaciones en NSCLC se estableció en el IPASS, un controvertido estudio, en el que se aleatorizaron pacientes asiáticos poco o no fumadores con adenocarcinoma metastásico a recibir quimioterapia con gefitinib en primera línea.

En el grupo no seleccionado, no hubo beneficio en los desenlaces como se ve en la tabla de arriba, pero en el subgrupo de pacientes con mutación del EGFR si se logró establecer un marcado beneficio en los desenlaces A FAVOR del gefitinib como se ilustra en el panel inferior izquierdo (la curva azul es el gefitinib).



Pacientes con mutación del EGFR tratados con erlotinib en primera línea obtienen respuesta de hasta el 70% - en el rango de linfomas.

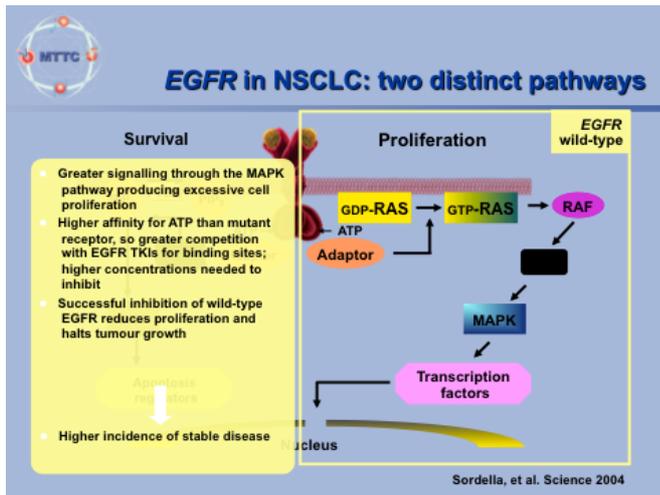


Qué hace que los pacientes con mutación del EGFR sean más susceptibles a la terapia anti-EGFR en NSCLC?

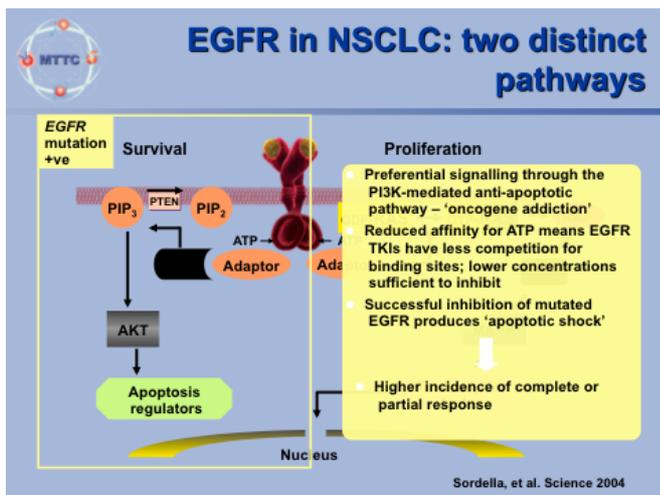
En la inmensa mayoría de los pacientes, la vía del EGFR activa la cascada proliferativa, que es menos sensible a los efectos antiproliferativos de la terapia anti-EGFR.

La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

por Mauricio Lema Medina

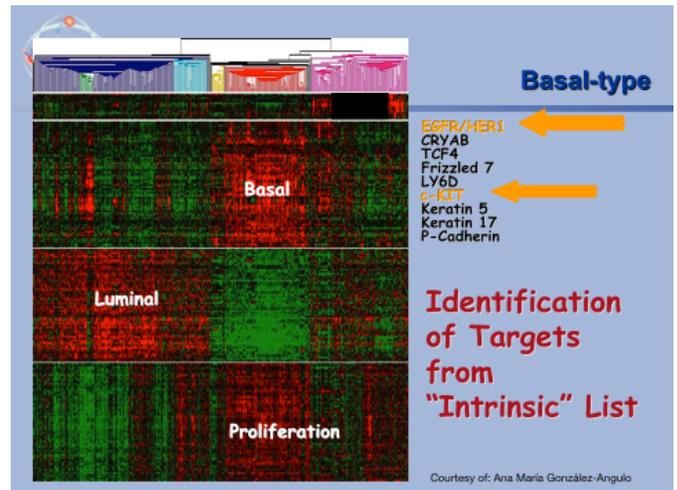


Los tumores de los pacientes con mutación del EGFR dependen de la CONTINUA activación de esta vía para evitar la muerte celular programada. Son ADICTOS AL ONCOGEN. De allí que, cualquier inactivación del EGFR va a causar una catástrofe celular denominada CHOQUE APOPTÓTICO (por bloqueo de la vía de la PI3K).



Terapia anti-EGFR en cáncer de mama

Hay evidencia cada vez más convincente de que un subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo exhiben sobre-expresión del EGFR



Recientemente, se han presentado estudios del uso de cetuximab en pacientes con cáncer de mama triple negativo del US Oncology y del consorcio TBCRC. Ambos estudios mostraron mayor respuesta en pacientes que recibieron el cetuximab.

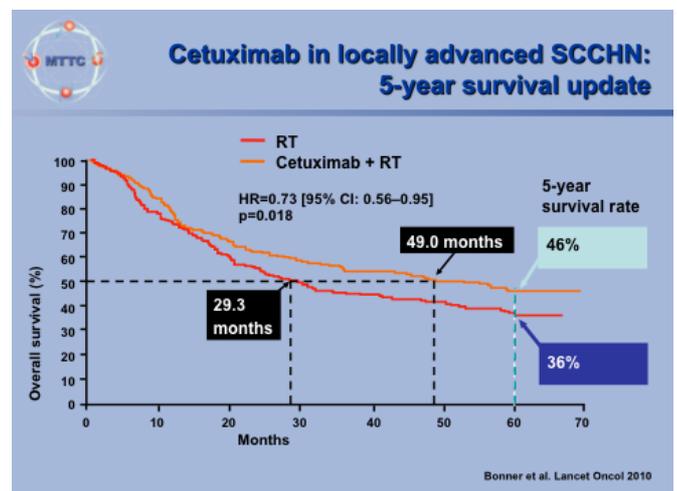
Trial with Cetuximab in Pre-treated Triple-Negative Metastatic Breast Cancer

| | TBCRC Trial 001 | | US Oncology | |
|---------|-----------------|---------------------------|----------------------------|---|
| Regimen | Cetuximab | Carboplatin/ Cetuximab | Irinotecan/ Carboplatin | Irinotecan/ Carboplatin + Cetuximab |
| N | 31 | 71 | 33 | 39 |
| ORR | 6% | 18% | 30% | 49% |

Carey L et al. J Clin Oncol 2008 abstr 1009
O’Shaughnessy J et al. Breast Cancer Res Treat 2007 abstr 308
Courtesy of: Ana María González-Angulo

Terapia anti EGFR en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

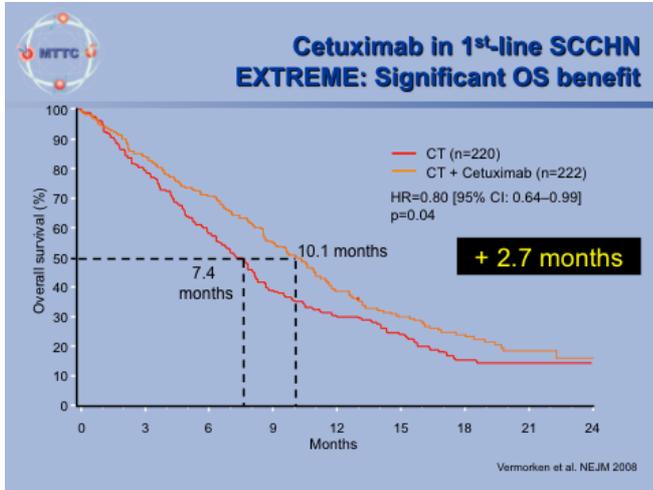
En carcinoma de cabeza y cuello, en donde la expresión del EGFR es ubicua, la terapia con cetuximab ha demostrado ser supremamente eficaz. Al compararla con radioterapia en cáncer localmente avanzado.



La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

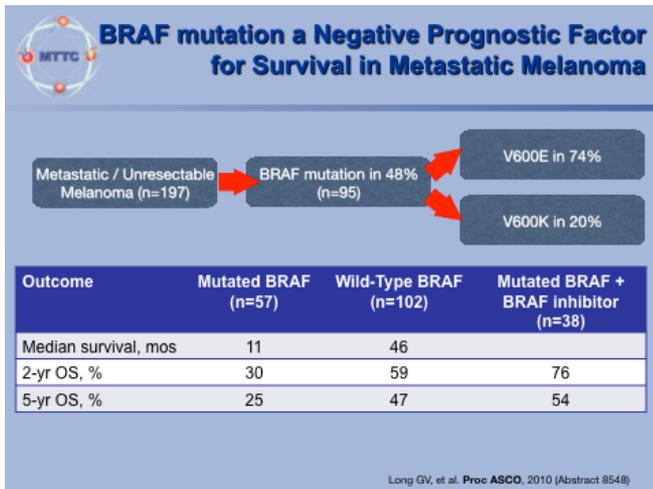
por Mauricio Lema Medina

La combinación de cetuximab con cisplatino en enfermedad metastásica también incrementa la supervivencia, constituyéndose en un estándar de tratamiento.

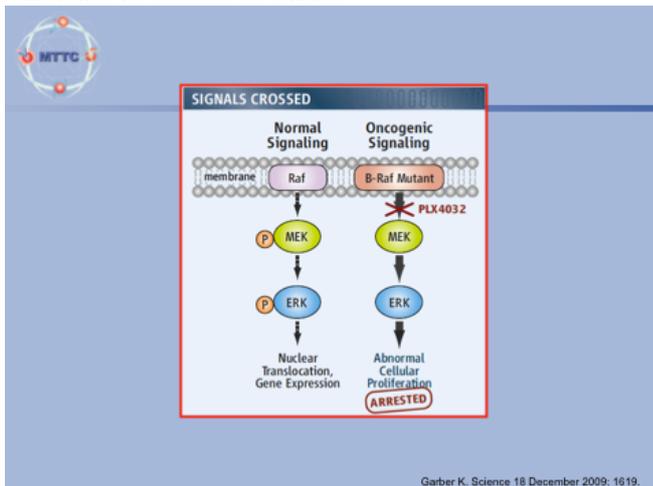


Qué cosas interesantes están sucediendo en la vía del EGFR?

Definitivamente, la historia del BRAF en melanoma es fascinante. Las mutaciones del BRAF ocurren en aproximadamente el 50% de los melanomas, y son de pronóstico adverso.

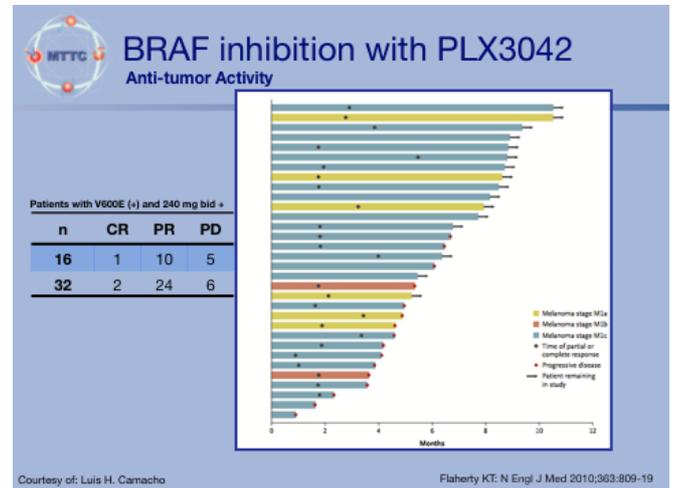


Se han desarrollado compuestos que bloquean estas mutaciones obliterando las cascadas de señales.



Uno de ellos, el PLX3042, se ensayó en un estudio fase I-II

Encontrando el silenciamiento de las señales de crecimiento en los tejidos, y una fascinante respuesta en 37 de 48 pacientes (de aproximadamente 7 meses).



Finalmente, la importancia de la terapia dirigida contra el EGFR se ilustra en esta tabla.

HER1-Pathway-directed therapy (2010)

| Disease | Biomarker | % of total | Drugs |
|-------------------|---------------------------------------|------------|------------------------------|
| Breast cancer | Triple-negative – EGFR overexpression | 10-20(?) | Cetuximab (?) |
| Lung cancer | EGFR mutation | 10% | Gefitinib Erlotinib |
| Lung cancer | Non-EGFR mutated – Unknown | 90% | Cetuximab Erlotinib |
| Colon cancer | K-ras mutation | 40% | Lack-of-effect of Cetuximab |
| Colon cancer | B-raf mutation | 6-10% | Lack-of-effect of Cetuximab* |
| Melanoma | B-raf mutation | 50% | PLX-4032 |
| HNSCC | Unknown | | Cetuximab |
| Pancreatic cancer | Unknown | | Erlotinib |

* Controversial

Conclusiones

El EGFR es una diana relevante en diferentes neoplasias sólidas como colon, pulmón, cabeza y cuello, páncreas. Las mutaciones del EGFR han definido un nuevo subtipo de cáncer del pulmón susceptible a terapia molecular dirigida. La evidencia parece indicar un papel importante de la terapia anti-EGFR en un subgrupo de pacientes con cáncer de mama.

Los componentes intracelulares de la cascada del EGFR son relevantes en el pronóstico y como factores predictivos de respuesta en cáncer de colon. La terapia anti-BRAF posiblemente va a convertirse en estándar de tratamiento en pacientes con melanoma.