

# Liczba kopii genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) a kliniczna odpowiedź po leczeniu skierowanym przeciw EGFR w przebiegu raka jelita grubego - badanie kohortowe

Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study

Mauro Moroni, Silvio Veronese, Silvia Benvenuti, Giovanna Marrapese, Andrea Sartore-Bianchi, Federica Di Nicolantonio, Marcello Gambacorta, Salvatore Siena, Alberto Bardelli

## Streszczenie

**Założenia:** Leczenie skierowane przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (antyEGFR) za pomocą przeciwciał monoklonalnych - cetuximab i panitumumab - jest skuteczne u około 10% chorych na raka jelita grubego z przerzutami odległymi, opornego na chemioterapię. Mechanizmy molekularne leżące u podstaw pozytywnej lub negatywnej odpowiedzi na leczenie tego typu nie są znane.

**Metody:** Nowotwory jelita grubego z obecnymi przerzutami odległymi u 31 chorych, u których stwierdzono odpowiedź na zastosowaną chemioterapię (n=10) lub stabilizację choroby (n=21), po leczeniu za pomocą przeciwciał monoklonalnych zbadano w kierunku zmian genetycznych w zakresie EGFR lub jego efektorów wewnątrzkomórkowych. Oceniono liczbę kopii genu EGFR i jego profil mutacji domeny katalitycznej oraz mutacje wybranych egzo-nów onkogenów KRAS, BRAF i PIK3CA.

**Wyniki:** U ośmiu z dziewięciu chorych, u których obserwowano odpowiedź obiektywną, stwierdzono zwiększoną liczbę kopii genu EGFR w badaniu za pomocą fluorescencji *in-situ* (FISH). W przeciwieństwie do chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi obiektywnej na zastosowane leczenie celowane, u 1 na 21 chorych wykazano zwiększoną liczbę kopii genu *EGFR* także metodą FISH ( $p < 0,0001$  odpowiadających na leczenie wobec nieodpowiadających, dokładny test Fishera). Mutacje w obrębie domeny katalitycznej *EGFR* oraz jego efektorów (*PIK3C*, *KRAS*, *BRAF*) nie korelowały z odsetkiem odpowiedzi obiektywnych. Stwierdzono, że w liniach komórkowych raka jelita grubego cetuximab hamuje proliferację tych komórek, które mają zwiększoną liczbę kopii genu *EGFR*, natomiast nie hamuje proliferacji komórek bez amplifikacji genu *EGFR*.

**Interpretacja:** Odpowiedź na leczenie celowane względem EGFR ma swoje genetyczne podłoże, co sugeruje konieczność doboru chorych do leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych na podstawie oceny liczby kopii genu *EGFR*