

Mechanismen van resistentie tegen EGFR/HER2-antilichamen

J. Aleman ^{a*}, A.D.R. Huitema ^b, J.H.M. Schellens ^{cd} en J.H. Beijnen ^{bd}

^a Student farmacie, Bètafaculteit, divisie Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

^b Ziekenhuisapotheker, Apotheek Slotervaartziekenhuis/Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis/Het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^c Internist-oncoloog, afdelingen Medische Oncologie en Experimentele Therapie, divisie Klinische Farmacologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis/Het Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^d Hoogleraar, Bètafaculteit, divisie Farmaceutische Wetenschappen, afdeling Geneesmiddelen toxicologie, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: j.aleman@students.uu.nl.

Kernpunten

- De monoklonale antilichamen die zijn gericht tegen EGFR en HER2 zijn van belang voor de behandeling van verschillende maligniteiten.
- Resistentie komt echter voor, zowel primair als verworven. Verschillende mechanismen zijn hiervoor verantwoordelijk.
- Met biomarkers is te voorspellen of de therapie met monoklonale antilichamen effect zal hebben.
- Nieuwe geneesmiddelen zijn in ontwikkeling om resistentie te voorkomen dan wel te vermijden.

De groep van ErbB-tyrosinekinasereceptoren bestaat uit vier typen: ErbB1, veelal de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) genoemd, ErbB2, vooral bekend als HER2, ErbB3 (HER3) en ErbB4 (HER4) [1]. Stimulatie van deze receptoren door natuurlijke liganden, zoals de epidermale groeifactor, resulteert in dimerisatie met een andere ErbB-receptor. Dit kan zowel homo- als heterodimerisatie zijn. Vervolgens wordt door autofosforylering de intrinsieke tyrosinekinasereceptor geactiveerd. Dit stimuleert intracellulaire eiwitten (de signaaltransductiecascade) die betrokken zijn bij celoverleving, differentiatie, invasie en angiogenese (figuur 1) [2, 3]. In normale cellen varieert de expressie van ErbB-receptoren van 40.000 tot 100.000 receptoren per cel. In verschillende solide tumoren daarentegen is er een overexpressie, tot meer dan een miljoen ErbB-receptoren per cel [2, 3]. Deze overexpressie stimuleert de signaaltransductie en resulteert in cellen met een versnelde groei en langere levensduur [4]. Tumoren met deze overexpressie tonen over het algemeen agressiever biologisch gedrag en zijn moeilijker te behandelen dan andere tumoren. Daarom zijn de ErbB-receptoren, met name EGFR en HER2, interessante aangrijpingspunten voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in de oncologie. In de afgelopen jaren zijn verschillende typen middelen ontwikkeld die aangrijpen op de ErbB-receptoren, waaronder monoklonale

Abstract

Mechanisms of resistance against EGFR/HER2 antibodies

Monoclonal antibodies against the epidermal growth factor receptors EGFR and HER2 constitute an important advance in the treatment of breast cancer, metastatic colorectal cancer and head and neck tumours. However, resistance against these drugs may occur. The molecular mechanisms of resistance can be attributed to several processes. Extracellular, mutated receptors in the bloodstream may compete with transmembrane receptors. At receptor level EGFR and HER2 can be influenced by, among others, tyrosine kinase receptors such as the insulin-like growth factor 1R. At the intracellular level there can be specific mutations or other mechanisms resulting in a continuous activation of the downstream cascade. Specific biomarkers exist to predict the effect of a therapy with monoclonal antibodies, although these are not conclusive. New markers are (urgently) needed in the future. New therapies to circumvent resistance are being investigated at present.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(10):172-177

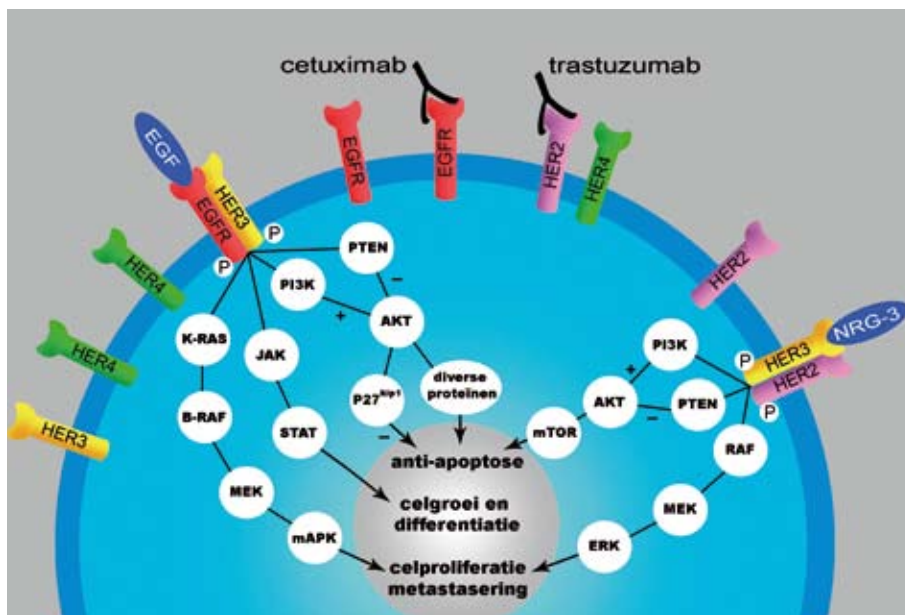
antilichamen. Momenteel zijn in Nederland drie monoklonalen geregistreerd – in combinatie met chemotherapie of als monotherapie – die aangrijpen op deze receptoren (tabel 1). De werking berust op binding aan het extracellulaire deel van de receptor, waardoor het natuurlijke ligand daar niet kan binden en activatie van de signaaltransductie wordt voorkomen [5]. Van HER2 is overigens geen natuurlijk ligand bekend; de werking van trastuzumab berust op meer dan alleen blokkade van de receptor. Het mechanisme hierachter is (nog) niet opgehelderd. Ook blijkt uit onderzoeken dat de tumor onder invloed van deze monoklonalen gevoeliger is voor chemotherapie en radiotherapie [6]. Voor cetuximab en panitumumab, in combinatie met chemotherapie, is beschreven dat bij minder dan 30% van de gebruikers na starten van de behandeling een antitumoreffect is gezien, bij monotherapie van deze middelen is dat ongeveer 10% [7, 8]. Van trastuzumab als monotherapie is een antitumoreffect gezien bij ongeveer 15% van de (HER2-positieve) patiënten [9]; bij combinatie met paclitaxel of docetaxel is effect beschreven bij 67-81% van de patiënten [10]. Voor alle drie monoklonale geneesmiddelen is de (progressievrije) overleving verlengd en verbetert de kwaliteit van leven aanzienlijk.

Resistentiemechanismen

Ondanks de positieve resultaten die in diverse onderzoeken gezien zijn met monoklonale antilichamen die zijn gericht tegen EGFR en

Figuur 1

Vereenvoudigde schets van de signaaltransductieroutes van EGFR en HER2



AKT: proteïnekinase B

B-RAF: proteïne gecodeerd door V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

ERK: extracellulaire signaal-gereguleerde kinase

JAK: Janus-proteïne-tyrosinekinase, regelt de transductie van cytokine-gemedieerde signalen in de cel

K-RAS: proteïne uit de RAS-familie

mAPK: mitogeen-geactiveerde proteïne-kinase

MEK: MAPK/ERK-kinase

mTOR: mammalian target of rapamycin

P: fosfaat

P27^{Kip1}: cycline-afhankelijke kinaseremmer

PI3K: fosfoinositide-3-kinase

PTEN: phosphatase and tensin homolog

STAT: proteïne betrokken bij signaaltransductie en transcriptie

Ligandbinding leidt tot homo- en heterodimerisatie van de receptoren, activatie van het intrinsieke kinasedomein en fosforylering. HER2 is de voorkeursreceptor voor dimerisatie. Tot de bekende liganden (groefactoren) voor de epidermalegroefactorreceptor (EGFR) behoren epidermale groefactor (EGF), *transforming growth factor* α (TGF α) en amfreguline (AR). Liganden van ErbB3 en ErbB4 omvatten de neuregulines (NRG) 1-4. Voor HER2 zijn geen liganden bekend.

HER2, bestaat er een grote groep mensen bij wie de tumoren resistent zijn en bij wie deze geneesmiddelen niet helpen. Dit verschijnsel heet primaire resistentie. Ook is gebleken dat bij mensen bij wie de ErbB-monoklonalen in eerste instantie wel werkzaam zijn, na verloop van tijd toch (secundaire) resistentie

optreedt [11]. Uiteindelijk blijken alle tumoren resistent te worden tegen ErbB-monoklonalen.

Resistentie kan zich op verschillende manieren binnen én buiten de cel ontwikkelen. De mogelijke mechanismen zijn van belang voor de therapiekeuze. Afhankelijk van óf er een resistentiemechanisme

Tabel 1

Geregistreerde monoklonale antilichamen tegen ErbB-receptoren

Geneesmiddel	Target	Categorie	Indicatie (geregistreerd)
Cetuximab (Erbix)	EGFR (ErbB1)	humaan-muis chimeer monoklonaal antilichaam, subtype IgG1	gemetastaseerde colorectale carcinomen met <i>wildtype</i> K-RAS; plaveiselcelcarcinomen van het hoofdhalssgebied
Panitumumab (Vectibix)	EGFR (ErbB1)	volledig humaan monoklonaal antilichaam, subtype IgG2k	gemetastaseerde colorectale carcinomen met <i>wildtype</i> K-RAS
Trastuzumab (Herceptin)	HER2 (ErbB2)	gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, subtype IgG1	borstcarcinomen met HER2-overexpressie, ook als adjuvante therapie

Tabel 2**Overzicht resistentiemechanismen**

Plaats van mechanisme	Mechanisme	Gevolgen
Extracellulair	delen van receptor in de bloedbaan	verminderde werking van antilichaam op celreceptor door binding aan receptoren in bloedbaan
Receptor	overexpressie van receptoren	door overexpressie is toediening van antilichamen onvoldoende om ligandbinding te voorkomen
	signaaloverdracht door overige ErbB-receptoren	bij binding antilichaam aan receptor méér activiteit door overige receptoren
	verandering receptor–antilichaam-interactie	MUC4 bindt aan receptor waardoor deze afgeschermd is voor antilichaam
	signaaloverdracht via IGF-1R	verhoogde expressie resulteert in activiteit van ErbB-receptoren ondanks antilichaambinding
Signaaltransductiepaden	mutaties in receptor, onder andere p95HER2	kan leiden tot extracellulaire receptoren; voorkomt binding van antilichamen aan receptor
	PTEN/PI3K/AKT-cascade	PTEN-deficiëntie resulteert in verhoogde activiteit AKT. PI3K-mutatie resulteert in non-response op antilichamen
	K-RAS-mutaties	bij K-RAS-mutatie continue transductie van signalen onafhankelijk van de EGF-receptor
	B-RAF-mutaties	bij B-RAF-mutatie geen respons op antilichamen
	verlaagde hoeveelheid P27 ^{kip1}	minder groeiremming en celdood
Hersenen	monokonaal antilichaam passeert bloedhersenbarrière nauwelijks	geen of nauwelijks effect op uitzaaiingen in de hersenen

aanwezig is bij een patiënt en welk mechanisme dit is, kan ervoor gekozen worden al dan niet te starten met een monokonaal, en kan eventueel een ander geneesmiddel aan de therapie toegevoegd worden. Daarnaast zijn de verschillende mechanismen van belang in het onderzoek naar nieuwe middelen en combinaties van middelen. De resistentiemechanismen zijn onder te verdelen in extracellulaire mechanismen, receptorgerelateerde mechanismen, signaaltransductiemechanismen en een restgroep (tabel 2).

Receptordomeinen in bloed

Bij sommige mensen met borsttumoren wordt het extracellulaire domein van HER2 teruggevonden in het serum. Het is onduidelijk of dit een aanwijzing is voor resistentie. Theoretisch is het mogelijk dat het antilichaam bindt aan de receptoren in het serum in plaats van aan de receptoren op de cel. Studies spreken elkaar op dit punt echter tegen. Onderzoek uit 2002 toont dat bij patiënten van wie in de eerste weken na trastuzumabtoediening de hoeveelheid HER2 in het serum verminderde, de ziektevrije periode en de overleving verbeterd waren ten opzichte van patiënten bij wie HER2 in het serum niet daalde [12]. Uit een ander onderzoek blijkt echter dat door binding van antilichamen aan HER2 in het serum, minder antilichamen overblijven voor HER2 op de receptoren en dat de signaaltransductie van cellulair HER2 niet afneemt [13]. Recenter onderzoek laat zien dat het vóórkomen van HER2 in het serum het gevolg kan zijn van een mutatie in de receptor. Bij muizen induceert deze veranderde HER2 de groei van de borsttumor [14]. Opgeloste EGF-receptoren (of delen daarvan) in het serum zijn beschreven bij borst- en baarmoedertumoren. Onduidelijk is echter

of dit bij colorectale tumoren ook het geval is [15]. Het is waarschijnlijk niet van groot belang bij de resistentievorming tegen cetuximab en panitumumab.

Overexpressie van receptoren

In vitro blijken tumorcellen die na verloop van tijd resistent zijn geworden tegen cetuximab, een fors verhoogde EGFR-expressie te hebben in vergelijking tot de expressie voorafgaand aan de behandeling [1]. Daarnaast is in deze cellen een verhoogde activiteit van HER2 en voornamelijk HER3 te zien. Het oncogen c-Met, een tyrosinekinasereceptor, speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in deze verhoogde activiteit van HER3 [1, 11]. Onderzoek laat zien dat remming van c-Met leidt tot een verbeterde gevoeligheid voor trastuzumab [16]. Bij de behandeling met trastuzumab is HER2-overexpressie overigens juist een voorwaarde voor effectiviteit.

Signaaloverdracht door overige ErbB-receptoren

Bij binding aan een ligand dimeriseren de HER/EGFR-receptoren bij voorkeur met HER2 [17]. Het komt echter ook voor dat HER3, HER4 en EGFR onderling dimeriseren en zo, verderop in het traject, signaaltransductiepaden activeren die leiden tot verhoogde celactiviteit [18]. Trastuzumab bindt enkel aan HER2 en heeft waarschijnlijk geen invloed op de signaaltransductie door de overige receptorcomplexen. Daarnaast blijkt uit onderzoek dat bij trastuzumabresistentie relatief meer EGFR en meer groeifactoren te zien zijn [19]. Hierdoor wordt de signaaltransductie, ondanks optimale HER2-remming, toch geactiveerd. Bij cetuximabresistentie wordt ook een verhoogde activatie gezien van EGFR, HER2 en HER3 [1].

Verandering in receptor-antilichaaminteractie

Het is mogelijk dat resistentie tegen trastuzumab ontstaat door competitieve binding van de glycoproteïne mucine-4 (MUC4) met HER2, waardoor deze afgeschermd wordt voor trastuzumab. MUC4 is een geglycosyleerd eiwit dat een beschermende barrière kan vormen op verschillende epitheelcellen, waaronder de cellen in de borst. MUC4 activeert mogelijk HER2, met als gevolg de eerder genoemde cascade aan reacties die ten slotte tot, onder andere, celproliferatie leiden [3].

Ook is het denkbaar dat binding van MUC4 aan HER2 tot gevolg heeft dat het immuunsysteem de tumorcel niet als dusdanig herkent, hetgeen tot een langere overleving van de cel leidt [3]. Voor de EGF-receptor is dit mechanisme niet beschreven.

Signaaloeverdracht via IGF-1R

Resistentie tegen trastuzumab wordt ook geassocieerd met een verhoogde expressie van receptoren voor insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1R). Evenals ErbB-receptoren zijn dit tyrosinekinasereceptoren. Onderzoek laat zien dat er kruisactiviteit bestaat tussen IGF-1R en HER2, vooral bij trastuzumabresistente tumorcellen. Ondanks binding van trastuzumab aan HER2 vindt toch activatie van de receptor plaats als gevolg van een interactie met IGF-1R. Bij remming van IGF-1R bleken de tumorcellen weer gevoeliger te worden voor trastuzumab [20, 21].

Mutaties in de receptor

Mutaties in de receptor kunnen zelf ook resistentie tot gevolg hebben. Dit leidt overigens voornamelijk tot resistentie tegen tyrosinekinaseremmers [22]. De mutatie p95HER2 leidt tot een verandering in het extracellulaire deel van de HER2-receptor, waardoor trastuzumab niet meer kan binden en de signaaltransductie niet geremd wordt [23]. Daarnaast kunnen mutaties leiden tot de eerder beschreven receptoren in het serum. Dit is met name beschreven bij trastuzumab.

PTEN/PI3K/AKT-cascade

De proteïnekinase AKT is een belangrijk onderdeel in de signaaltransductie van de ErbB-receptoren. Het tumorsuppressorgen PTEN remt AKT en voorkomt op deze manier de ongeremde groei en deling van cellen. Daarentegen bewerkstelligt PI3K, een lipidekinase, door fosforylering de activatie van AKT [24].

Uit onderzoek blijkt dat patiënten met een PTEN-deficiëntie in de borsttumor een slechtere respons hebben op een trastuzumabbehandeling. Als echter een PI3K-remmer (LY294002) aan de behandeling wordt toegevoegd, verbetert de gevoeligheid van borstkanker-cellen voor trastuzumab. Dit is zowel in vivo als in vitro (klinisch) onderzocht [24]. Aldus lijkt de PTEN/PI3K/AKT-cascade een belangrijke rol te spelen in de resistentie tegen trastuzumab.

Bij 10-20% van de mensen met colorectale kanker is de PIK3CA-subunit van het PI3K-gen gemuteerd. In een recent onderzoek is beschreven dat van 110 personen met gemetastaseerde colorectale kanker, 15 personen een PIK3CA-mutatie hadden en géén van deze personen respons geeft op panitumumab of cetuximab [25]. Eerdere in-vitro-onderzoeken gaven vergelijkbare resultaten [26].

In de genoemde onderzoeken is ook gevonden dat PTEN-expressie in de EGFR-resistente tumoren vaak verlaagd is (>40%). Ook voor

trastuzumab is uit onderzoek gebleken dat zowel PIK3CA-mutaties als verlaagde PTEN-expressie geassocieerd zijn met een slechte prognose [27].

K-RAS-mutaties

K-RAS is een intracellulaire proteïne die normaal gesproken stimuli van groeifactorreceptoren doorgeeft in de EGFR-signaalcascade. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat patiënten met een K-RAS-mutatie geen baat hebben bij een behandeling met cetuximab of panitumumab [8, 28]. Gebleken is dat bij gemuteerde K-RAS een continue transductie van signalen plaatsvindt, onafhankelijk van de EGF-receptor. Vooral nog is een beperkt aantal K-RAS-mutaties bekend. Dit maakt het relatief eenvoudig te bepalen of het gen het *wildtype* is of een gemuteerde variant. 40-45% van de mensen met colorectale kanker heeft een functionele mutatie [7]. Aangezien de relatie tussen K-RAS-mutaties in colorectale tumoren en non-respons op EGFR-antilichamen zo duidelijk is, heeft het EMEA vastgelegd dat zowel cetuximab als panitumumab geïndiceerd is bij mensen met een colorectale tumor met het K-RAS *wildtype* [29, 30]. Ondanks deze duidelijke relatie heeft slechts 30-40% van de resistente tumoren een of meer K-RAS-mutaties [31]. Dit betekent dat ook andere mechanismen een grote rol spelen bij resistentievorming tegen cetuximab en panitumumab.

B-RAF-mutaties

Van B-RAF, een andere proteïne in de EGFR-cascade, is al lange tijd bekend dat mutaties een rol spelen bij diverse tumoren. Recent is onderzoek gedaan naar de rol van dit eiwit bij gemetastaseerde colorectale tumoren. Uit dit retrospectieve onderzoek blijkt dat patiënten met een gemuteerde B-RAF geen respons tonen op de behandeling met cetuximab of panitumumab. In het onderzoek zijn 113 patiënten onderzocht op zowel K-RAS- als B-RAF-mutaties. Van de 79 personen met *wildtype* K-RAS bleken 11 een mutatie in B-RAF te hebben [32]. Geen van deze 11 personen had enige respons op de behandeling met anti-EGFR-monoklonalen.

Verlaagde hoeveelheid P27^{kip1}

P27^{kip1} is een cycline-afhankelijke kinase met proteïne-remmende eigenschappen. Expressie hiervan leidt tot groeiremming en celdood. Trastuzumab remt de afbraak van P27^{kip1} door remming van de fosforylering, met als gevolg een verminderde groei van de tumor. Uit onderzoek blijkt dat trastuzumabresistente cellen een verlaagde hoeveelheid P27^{kip1} tot expressie brengen [32].

Overige mechanismen

Verskillende studies laten zien dat bij patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom die behandeld worden met trastuzumab, een hoge incidentie van hersenmetastasen bestaat [33]. In een retrospectieve cohortstudie is aangetoond dat bij vrouwen met een – nog niet gemetastaseerd – mammacarcinoom 9% van hen met een HER2-positieve tumor na enige tijd hersenmetastasen kreeg, tegen 1,9% van de vrouwen met een HER2-negatieve tumor ($p = 0,001$). Van de vrouwen met gemetastaseerde HER2-positieve tumoren kreeg 40% hersenmetastasen versus 15% in de HER2-negatieve groep [34]. Een van de mogelijke redenen hiervoor is de slechte penetratie van trastuzumab door de bloedhersenbarrière. Een andere

mogelijkheid is dat HER2-overexpressie een verhoogde kans op hersenmetastasering geeft [35].

Cetuximab en panitumumab passeren de bloedhersenbarrière ook slecht. Dit mechanisme is hier echter klinisch minder relevant gezien de veel lagere incidentie van hersenmetastasering bij colorectale carcinomen en plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied [36].

Voorspellende biomarkers

Gelet op de hierboven beschreven mechanismen is het van belang zo goed mogelijk te bepalen welke therapie geschikt zal zijn voor een patiënt alvorens de behandeling met anti-ErbB-monoklonalen te starten. In het geval van trastuzumab wordt eerst bepaald of de tumor HER2-overexpressie heeft. Voor de EGFR-monoklonalen geldt dat eerst bepaald wordt of de tumor *wildtype* K-RAS is. Uit bovenstaand overzicht blijkt echter dat deze bepalingen niet voldoende zijn om een hoge respons op de behandeling te garanderen.

In de toekomst zal mogelijk bij HER2-positieve borstkankerpatiënten ook bepaald worden of de tumor een PTEN-deficiëntie heeft.

Daarnaast is het mogelijk te bepalen of de tumor een verhoogde IGF-1R-expressie vertoont.

Naast K-RAS is de *wildtype*/mutatie B-RAF een biomarker om het effect van EGFR-monoklonalen te voorspellen. Ter aanvulling kan ook bij deze tumoren de activiteit van PTEN en IGF-1R gemeten worden. DNA-microarrays maken het mogelijk eventuele mutaties zichtbaar te maken.

Een biomarker om het effect van EGFR-antilichamen tijdens de therapie enigermate te beoordelen is de acne-achtige huidreactie die na behandeling optreedt. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat mensen met relatief ernstige huidreacties een betere respons op cetuximab toonden [37].

Uit verschillende onderzoeken is eveneens gebleken dat een aangetoond verhoogde EGFR-expressie van de tumor geen efficiënt voorspellende biomarker is voor de werkzaamheid [38, 39]. Wellicht heeft dit te maken met de beschikbare methode om EGFR aan te tonen [5].

Potentiële alternatieven

Momenteel zijn verschillende middelen in onderzoek om resistentie tegen monoklonale antilichamen te ontwijken.

Lapatinib, een intracellulaire tyrosinekinaseremmer die werkt tegen zowel EGFR als HER2, laat in verschillende onderzoeken (1000-1250 mg/dag), gecombineerd met trastuzumab of cetuximab, positieve resultaten zien bij borsttumoren [40, 41]. Er wordt antitumorrespons gezien bij 5-50% van de onderzoekspopulatie; dit betreft echter relatief kleine patiëntenpopulaties. In vitro is aangetoond dat lapatinib in combinatie met trastuzumab apoptose van borstkankercellen stimuleert [42]. Helaas passeert lapatinib de bloedhersenbarrière niet goed [43] en is het momenteel onduidelijk of dit middel erg effectief is bij het voorkomen van hersenmetastasen. De eerste studies laten matig positieve resultaten zien [37, 44]. Naast lapatinib worden andere tyrosinekinaseremmers onderzocht. CI-1033 is een interessant middel dat effectief lijkt tegen alle vier ErbB-receptoren. De eerste resultaten van het geneesmiddel, als monotherapie, vallen echter tegen [45]. Daarnaast is helaas ook al resistentie ervan tegen tyrosinekinaseremmers aangetoond [46].

Pertuzumab, een monoklonaal antilichaam dat de dimerisatie tussen HER2 en andere ErbB-receptoren kan verstoren, is onderzocht in combinatie met trastuzumab. Een studie liet een positief effect van deze combinatie zien, dit was echter bij niet eerder met trastuzumab behandelde HER2-positieve tumoren [47]. Bij toepassing als monotherapie bij HER2-resistente tumoren is geen effect waargenomen [48].

Ook tegen IGF-1R zijn monoklonale antilichamen in ontwikkeling. Zowel fase-I- als fase-II-studies zijn gaande. Lapatinib lijkt overigens ook een remmend effect te hebben op de activiteit van IGF-1R [49]. Hsp90, een klein eiwit, bewerkstelligt een goede vouwing van onder andere EGFR, HER2, IGF-1R, AKT en RAF [50]. Remming van Hsp90 zorgt voor degradatie van deze eiwitten en induceert apoptose in trastuzumabresistente cellen, mits toegediend in combinatie met trastuzumab [51]. Hsp90-remmers worden momenteel onderzocht in vroeg klinisch onderzoek.

Momenteel worden enkele vaccins, veelal antilichamen tegen HER2, ontwikkeld en onderzocht met, tot nu toe, matig resultaat [52].

Ten slotte worden verschillende experimentele geneesmiddelen onderzocht die een remmende werking kunnen hebben op diverse mediators in de EGFR-transductiepaden [11]. Van een aantal middelen die aangrijpen op de PI3K/AKT-transductiepaden is het onderzoek stopgezet wegens excessieve toxiciteit [53].

Conclusie

Monoklonale antilichamen gericht tegen de ErbB-receptoren EGFR en HER2, spelen een belangrijke rol in de behandeling van borsttumoren, gemetastaseerde colorectale tumoren en plaveiselceltumoren van het hoofd en de hals. Zowel primaire als verworven resistentie treedt op. Momenteel zijn enkele biomarkers beschikbaar om de respons op deze middelen enigszins te kunnen voorspellen; deze zijn echter niet afdoende.

Nieuwe therapieën zijn volop in ontwikkeling, de nadruk van deze behandelingen ligt met name op de combinatie van monoklonale antilichamen als cetuximab, trastuzumab en panitumumab met diverse andere geneesmiddelen die op verschillende punten, verderop in het traject na EGFR/HER2, aangrijpen op de signaaltransductie in de cel. De komende jaren zal duidelijk worden welke klinische resultaten hiermee zijn te behalen.

LITERATUUR

- 1 Wheeler DL, Huang S, Kruser TJ, et al. Mechanisms of acquired resistance to cetuximab: role of HER (ErbB) family members. *Oncogene* 2008;27:3944-56.
- 2 Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiation Oncology Biol* 2004;59(2):21-6.
- 3 Nahta R, Yu D, Hung MC, et al. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Oncology* 2006;3:269-80.
- 4 Holbro T, Civenni G, Hynes NE. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res* 2003;284:99-110.
- 5 Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-74.
- 6 Zhang H, Berezov A, Wang Q, et al. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest* 2007;117:2051-8.
- 7 Jimeno A, Messersmith AW, Hirsch FR, et al. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol* 2009;27:1130-6.
- 8 Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.

- 9 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
- 10 Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-95.
- 11 Dempke WCM, Heinemann V. Resistance to EGF-R (erbB-1) and VEGF-R modulating agents. *Eur J Cancer* 2009;45:1117-28.
- 12 Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-8.
- 13 Zabrecky JR, Lam T, McKenzie SJ, et al. The extracellular domain of p185/neu is released from the surface of human breast carcinoma cells, sk-br-3. *J Biol Chem* 1991;266:1716-20.
- 14 Anido J, Scaltriti M, Bech Serra JJ, et al. Biosynthesis of tumorigenic HER2 C-terminal fragments by alternative initiation of translation. *EMBO J* 2006;25:3234-44.
- 15 Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. *J Clin Oncol* 2008;26:5668-70.
- 16 David L, Shattuck JK, Miller KL, et al. Met receptor contributes to trastuzumab resistance of Her2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res* 2008;68:1471-7.
- 17 Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, et al. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *Eur Med Biol Org J* 1997;16:1647-55.
- 18 Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37.
- 19 Diermeier S, Horváth G, Knuechel-Clarke R, et al. Epidermal growth factor receptor coexpression modulates susceptibility to Herceptin in HER2/neu overexpressing breast cancer cells via specific erbB-receptor interaction and activation. *Exp Cell Res* 2005;304:604-19.
- 20 Lu YH, Zi XL, Zhao YH, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1852-7.
- 21 Nahta R, Yuan LX, Zhang B, et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res* 2005;65:1118-28.
- 22 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
- 23 Molina MA, Saez R, Ramsey EE, et al. NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:347-53.
- 24 Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117-27.
- 25 Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69:1851-7.
- 26 Jhawer M, Goel S, Wilson AJ, et al. PIK3CA Mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Cancer Res* 2008;68:1953-61.
- 27 Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2007;12:395-402.
- 28 Linardau H, Dahabreh IJ, Kanaloipiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:962-72.
- 29 Eribus. EPAR-samenvatting voor het publiek. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404n1.pdf. Geraadpleegd 15 maart 2009.
- 30 Vectibix. EPAR-samenvatting voor het publiek. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-n1.pdf. Geraadpleegd 15 maart 2009.
- 31 Nicolantonio DI F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-Type BRAF Is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-12.
- 32 Le XF, Claret FX, Lammayot A, et al. The role of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in anti-HER2 antibody-induced G1 cell cycle arrest and tumor growth inhibition. *J Biol Chem* 2003;278:23441-50.
- 33 Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 2007;13:1648-55.
- 34 Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5658-63.
- 35 Palmieri D, Chambers AF, Felding-Habermann B, et al. The biology of metastasis to a sanctuary site. *Clin Cancer Res* 2007;13:1656-62.
- 36 Boogerd W, Lagerwaard FJ. Behandeling van hersenmetastasen. *Ned Tijdschr Oncol* 2009;6:3-9.
- 37 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- 38 Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803-10.
- 39 Lenz HJ, van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;24:4914-21.
- 40 Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3317-23.
- 41 Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
- 42 Xia W, Gerard CM, Liu L, et al. Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene* 2005;24:6213-21.
- 43 Polli JW, Humphreys JE, Harmon KA, et al. The role of efflux and uptake transporters in [N-[3-chloro-4-[(3-fluorobenzyloxy).phenyl]-6-[5-[[[2-(methylsulfonyl)ethyl].amino)methyl]-2-furyl]-4-quinazolinamine (GW572016, lapatinib) disposition and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2008;36:695-701.
- 44 Lin NU, Dieras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452-9.
- 45 Rixe O, Franco SX, Johnston SR, et al. A randomized, phase II, dose-finding study of the pan-ErbB receptor tyrosine-kinase inhibitor CI-1033 in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chem Pharm* 2009;10:1007/s00280-009-0975-z.
- 46 Beijnen JH, Schellens JHM. Nieuwe oncolytica oraal werkzaam. *Vijf tyrosinekinaseremmers geregistreerd*. *Pharm Weekbl* 2008;5:20-5.
- 47 Nahta H, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:2343-6.
- 48 Tanner M, Kapanen AL, Junttila T, et al. Characterization of a novel cell line established from a patient with Herceptin-resistant breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1585-92.
- 49 Nahta R, Yuan LX, Du Y, et al. Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab resistant breast cancer cells: Effects on insulin-like growth factor 1 signaling. *Mol Cancer Ther* 2007;6:667-74.
- 50 Banerji U. Heat shock protein 90 as a drug target: some like it hot. *Clin Can Res* 2009;15:9-14.
- 51 Modi S, Stopeck AT, Gordon MS, et al. Combination of trastuzumab and tanespimycin (17-AAG, KOS-953) is safe and active in trastuzumab-refractory HER-2 overexpressing breast cancer: a phase I doseescalation study. *J Clin Oncol* 2007;25:5410-7.
- 52 Calabrich A, Dos Santos Fernandez G. Trastuzumab: mechanisms of resistance and therapeutic opportunities. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1250-8.
- 53 Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Can Res* 2006;8:215-22.