

# EVAMP: pilotstudie van everolimus voor de behandeling van hamartomen en carcinomen bij patiënten met het syndroom van Peutz-Jeghers

## EVAMP: pilot study of everolimus in the treatment of neoplasms in patients with Peutz-Jeghers syndrome

S.E. Korsse, F.A.L.M. Eskens, B.A.J. Bastiaansen, E.J. Kuipers, E.M.H. Mathus-Vliegen, E. Dekker, P. Dewint en H.J. Klümpen

### Samenvatting

Het peutz-jeghers-syndroom (PJS) wordt gekenmerkt door gastro-intestinale poliepen en een verhoogd kankerrisico. Dit zeldzame syndroom wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het *LKB1*-gen. Inactivatie van LKB1 zorgt voor upregulatie van mTORC1, een eiwit betrokken bij tumorgroei. In-vitro- en in-vivostudies hebben aangetoond dat mTORremming een gunstig effect heeft op PJS-geassocieerde poliepen en carcinomen. In de EVAMP-studie wordt onderzocht of everolimus een effectieve behandeling kan zijn voor patiënten met het peutz-jeghers-syndroom.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2013;10:165-7)

### Summary

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is associated with gastrointestinal polyposis and an increased cancer risk. This rare syndrome is caused by germline mutations in the *LKB1* gene. Inactivation of LKB1 leads to upregulation of the oncogenic protein mTORC1. Previous studies suggest a role for mTORC1-inhibition in the treatment of PJS-associated tumors. The EVAMP study aims to assess whether everolimus is an effective treatment strategy for PJS patients.

### Inleiding

#### *Peutz-jeghers-syndroom*

Het peutz-jeghers-syndroom (PJS) is een autosomaal dominant overervende aandoening die voor het eerst

werd beschreven in 1921 door de Nederlandse internist Jan Peutz.<sup>1</sup> PJS wordt gekenmerkt door mucocutane pigmentaties, gastro-intestinale poliepen en een verhoogd kankerrisico, zowel in het maag-darmkanaal

**Auteurs:** mw. drs. S.E. Korsse, arts-onderzoeker, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC, dhr. dr. F.A.L.M. Eskens, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Erasmus MC, mw. dr. B.A.J. Bastiaansen, MDL-arts, Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, dhr. prof. dr. E.J. Kuipers, MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten en Interne Geneeskunde, Erasmus MC, mw. prof. dr. E.M.H. Mathus-Vliegen, MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, mw. dr. E. Dekker, MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, dhr. dr. P. Dewint, MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Erasmus MC, dhr. dr. H.J. Klümpen, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. H.J. Klümpen, Academisch Medisch Centrum, afdeling Medische Oncologie, F4-224, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 06 44 86 23 33, e-mailadres: h.klumpen@amc.uva.nl of s.korsse@erasmusmc.nl  
Belangenconflict: Geen gemeld. Financiële ondersteuning: Deze studie wordt mede gefinancierd door Novartis.

**Trefwoorden:** carcinoom, everolimus, hamartoom, peutz-jeghers-syndroom

**Key words:** carcinoma, everolimus, hamartoma, Peutz-Jeghers syndrome

als in andere organen. Een cumulatief kankerrisico variërend van 37 tot 93% en een verhoogd relatief kankerrisico van 9,9 tot 18% in vergelijking met de algemene bevolking zijn gerapporteerd.<sup>2</sup> PJS-poliepen worden hamartomen genoemd, aangezien ze zijn bekleed met normaal darmepitheel. Hoewel hamartomateuze poliepen in een zeldzaam geval maligne kunnen ontaarden, worden ze niet beschouwd als premaligne poliepen. PJS is zeldzaam; op dit moment zijn er ongeveer 100 levende patiënten in Nederland, afkomstig uit ruim 60 families.

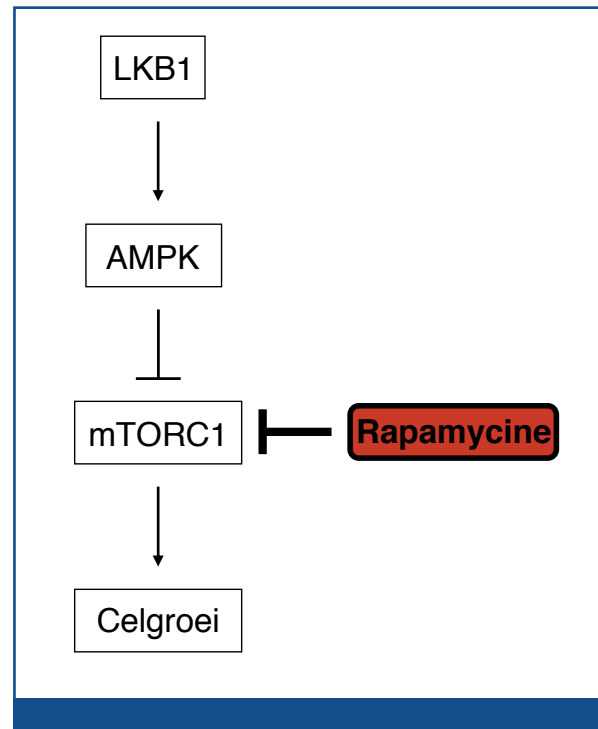
#### LKB1/AMPK/mTORC1-signaleringsroute

PJS wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in *LKB1* (ook bekend als *STK11*). *LKB1* is een tumor-suppressorgen gelegen op chromosoom 19p13.3 en codeert voor een serinetreoninekinase-eiwit.<sup>3</sup> *LKB1* is via de intracellulaire AMPK/mTORC1-signaleringsroute als 'master-kinase' betrokken bij verschillende cellulaire processen, zoals energiemetabolisme, cel-polariteit en celgroei. Activatie van 'adenine monophosphate-activated protein kinase' (AMPK) door *LKB1* leidt tot de remming van 'mammalian target of rapamycin complex 1' (mTORC1), eveneens een serinetreoninekinase-eiwit dat nauw betrokken is bij de regulatie van celgroei (zie *Figuur 1*). Verstoring van deze signaleringsroute, bijvoorbeeld door inactivatie van *LKB1*, kan leiden tot activatie van mTORC1.<sup>4</sup>

#### mTOR-remming

Rapamycine (ook bekend als sirolimus) werd oorspronkelijk ontdekt als een macrolide antibioticum op de Paaseilanden in de jaren 70 van de vorige eeuw, maar is tevens een effectieve mTORC1-remmer. Rapamycine en de derivaten everolimus en temsirolimus kunnen tumorgroei remmen door geprogrammeerde celdood te induceren en angiogenese te onderdrukken.<sup>5</sup> Everolimus is in maart 2009 door de 'Food and Drug Administration' (FDA) goedgekeurd als behandeling voor gevorderde nierceltumoren en is sindsdien ook geregistreerd voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren van het pancreas en voor gevorderde borstkanker.

In-vivo-onderzoek met PJS-muismodellen liet hyperactivatie van mTOR zien in intestinale poliepen van deze muizen. Behandeling met rapamycine vermindert de polieplast van deze dieren effectief.<sup>6</sup> Ook in *LKB1*-deficiënte cellen was rapamycine in staat de mTORC1-signaleringsroute te remmen.<sup>7</sup> Specifieke mTOR-



**Figuur 1.** Vereenvoudigde weergave van de LKB1/AMPK/mTORC1-signaleringsroute.

remmers, waaronder het immuunsuppressieve medicijn everolimus, kunnen mogelijk een rationele behandelstrategie zijn voor hamartomen of carcinomen bij PJS. Recentelijk werd in Nederland een 46-jarige PJS-patiënt met een vergevorderd pancreascarcinoom behandeld met everolimus.<sup>8</sup> De tumor liet partiële respons zien op de behandeling en bovendien verdwenen grote hamartomen in het colon van de patiënt gedurende het gebruik van everolimus. Tumorweefsel liet hyperactivatie van de mTOR-signaleringsroute zien. Deze observatie ligt mede aan de basis van de nu gepresenteerde studie.

#### Doel van de EVAMP-studie

Het doel van de EVAMP-studie is om te bepalen of everolimus een effectieve behandeling kan zijn voor patiënten met PJS. In deze studie kunnen 2 groepen PJS-patiënten worden geïncludeerd: 1) PJS-patiënten met een gevorderde maligniteit, en 2) PJS-patiënten met hoogrisicopoliepen in het maag-darmkanaal. Hoogrisicopoliepen worden gedefinieerd als poliepen die endoscopisch niet te bereiken of te verwijderen zijn, of als poliepen die zeer snel groeien en recidiveren. Patiënten worden behandeld met dagelijks 10 mg everolimus oraal. Vóór het starten van de behan-

deling en gedurende de eerste weken van de behandeling worden bloed- en weefselsamples verkregen voor farmacodynamisch onderzoek. Het effect van de behandeling wordt geëvalueerd door middel van de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST)-criteria.<sup>9</sup> Maligniteiten worden in beeld gebracht met een CT-scan iedere 9 weken. Patiënten met hoogrisicopoliepen ondergaan, afhankelijk van de locatie van de poliepen, een MRI-enteroclyse-onderzoek, gastroscopie of colonoscopie 1 jaar na start van de behandeling. Tevens worden bijwerkingen van de behandeling gescoord. De behandeling met everolimus wordt gestaakt indien er ziekteprogressie optreedt of in geval van onacceptabele bijwerkingen. Patiënten met hoogrisicopoliepen worden 1 jaar behandeld met everolimus, tenzij er onacceptabele bijwerkingen van de behandeling optreden.

## In- en exclusiecriteria

De onderzoekspopulatie bestaat uit volwassen (> 18 jaar) patiënten met het peutz-jeghers-syndroom, bevestigd door een *LKB1*-kiembaanmutatie. Deelnemers mogen geen andere oncologische therapie krijgen ten tijde van de behandeling met everolimus en moeten in een goede lichamelijke conditie verkeren (ECOG/WHO-performance 0-2, adequate nier-, lever- en beenmergfunctie). Het totaal aantal benodigde patiënten is 15.

## Deelnemende centra

De EVAMP-studie is een 'investigator initiated', multicentrum, fase II-studie. De studie is tot stand gekomen door een samenwerking tussen de afdelingen Oncologie en Maag-, Darm- en Leverziekten van het Aca-

demisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam en het Erasmus Medisch Centrum (Erasmus MC) te Rotterdam. Patiënten kunnen worden aangemeld door contact op te nemen met één van de hoofdonderzoekers: dr. H.J. Klumpen (AMC) of dr. P. Dewint (Erasmus MC).

## Referenties

1. Peutz JL. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen. *Ned Maandschr v Geneesk* 1921;10:134-46.
2. Van Lier MG, Wagner A, Korsse SE, et al. Hoog kankerrisico en verhoogde mortaliteit bij patiënten met het syndroom van Peutz-Jeghers. *Ned Tijdschr Oncol* 2012;9:200-10.
3. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-7.
4. Van Veelen W, Korsse SE, Van de Laar L, et al. The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. *Oncogene* 2011;30:2289-303.
5. Klumpen HJ, Beijnen JH, Gurney H, et al. Inhibitors of mTOR. *Oncologist* 2010;15:1262-9.
6. Wei C, Amos CI, Zhang N, et al. Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by targeting mammalian target of rapamycin signaling. *Clin Cancer Res* 2008;14:1167-71.
7. Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer cell* 2004;6:91-9.
8. Klumpen HJ, Queiroz KC, Spek CA, et al. mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29:e150-3.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.

Ontvangen 26 november 2012, geaccepteerd 23 mei 2013.