

# KRAS en het colorectaal carcinoom: huidige opties na tweede-lijnschemotherapie

## KRAS and colorectal carcinoma: current options for third line chemotherapy

J.M. Baas, H. Morreau, H.-J. Guchelaar en A.J. Gelderblom

### Samenvatting

Behandeling met de epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-remmers panitumumab of cetuximab is effectief na falen van eerste- en tweedelijns therapie bij colorectaalcarcinoompatiënten, maar de aanwezigheid van een activerende mutatie in het KRAS-gen in de tumor is een contra-indicatie voor deze behandeling. Een KRAS-mutatie wordt gevonden bij ongeveer 40% van de colorectaal carcinoomen. Derdelijnsbehandeling van patiënten met een KRAS-mutatie vindt momenteel voornamelijk plaats in onderzoeksverband. Wereldwijd lopen er verschillende studies waarin deze patiënten kunnen worden geïncorporeerd, waarvan een tweetal in Nederland. Omdat lang niet alle patiënten zonder KRAS-mutatie baat hebben bij de behandeling met panitumumab of cetuximab, is het belangrijk aanvullende predictieve markers te vinden, zoals de mutatiestatus van BRAF en PIK3CA en de mate van expressie van PTEN. De rol van PIK3CA-mutaties en PTEN-expressie is nog niet duidelijk, maar voor BRAF-mutaties geldt dat de meeste studies een verband met ongevoeligheid voor EGFR-remmers aantonen. Desondanks is KRAS vooralsnog de enige predictieve marker die in de praktijk wordt gebruikt bij het colorectaal carcinoom in de beslissing wel of niet te starten met EGFR-remmers.

(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:240-7)

### Summary

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors panitumumab and cetuximab have proven efficacy in third line treatment of colorectal cancer patients failing 5-FU, oxaliplatin and irinotecan based regimens, but only in patients not harbouring an activating KRAS mutation in their tumor. KRAS mutations are found in 40% of all colorectal cancers. Currently, no treatment is available for these patients after progression on first and second line treatment. Several studies are being conducted especially for these patients; two of them are currently active in The Netherlands. Furthermore, there is a need to find additional predictive markers, since response rates in KRAS wild type patients are limited. Several studies support an association between BRAF mutations and a lack of response to EGFR inhibitors. The role of PIK3CA mutations and of loss of PTEN has not been made clear yet. So far, KRAS is the only predictive marker used in clinical practice in deciding whether or not to start EGFR inhibitor therapy.

**Auteurs:** mw. drs. J.M. Baas, arts-onderzoeker, afdeling Klinische Oncologie, dhr. prof. dr. H. Morreau, patholoog, afdeling Pathologie, dhr. prof. dr. H.-J. Guchelaar, apotheker, afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, dhr. prof. dr. A.J. Gelderblom, internist-oncoloog, afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. J.M. Baas, arts-onderzoeker en dhr. prof. dr. H. Gelderblom, internist-oncoloog, afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 34 86, e-mailadres: j.m.baas@lumc.nl en a.j.gelderblom@lumc.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: dhr. prof. dr. H. Gelderblom en dhr. prof. dr. H.-J. Guchelaar ontvingen onderzoekssubsidie voor KRAS-gerelateerde in-vitrostudies en voor uitvoer van de klinische RASTAT-P- en RASTAT-C-studies van respectievelijk Amgen en Merck-Serono.

**Trefwoorden:** KRAS, colorectaal carcinoom, chemotherapie

**Key words:** KRAS, colorectal carcinoma, chemotherapy

## Inleiding

De epidermale groeifactorreceptor (EGFR), behorend tot de humane epidermale groeifactorreceptoren (HER), is doelwit van 'targeted therapy' in de behandeling van het colorectaal carcinoom (CRC), longcarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. De EGFR reguleert de activiteit van 3 intracellulaire 'pathways': de RAS-RAF-MAPK-, STAT- en PI3K-AKT-mTOR-'pathway', welke belangrijk zijn in processen die tumorgroei en -proliferatie stimuleren (zie *Figuur 1*).<sup>1,2</sup> In de behandeling van het CRC beschikken we over 2 monoklonale antilichamen gericht tegen de EGFR: panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>, Amgen Inc, Thousand Oaks, Verenigde Staten) en cetuximab (Erbix<sup>®</sup>, Merck-Serono KgaA, Darmstadt, Duitsland). Beiden binden het extracellulaire domein van de receptor en voorkomen daarmee dat de natuurlijke ligand kan binden, waardoor 'downstream'-activatie van de intracellulaire 'pathways' wordt voorkomen.<sup>2</sup> Het werkingsmechanisme van de 2 middelen is vergelijkbaar, waarbij moet worden vermeld dat – in tegenstelling tot cetuximab – panitumumab volledig humaan (gehumaniseerd) is, waardoor vrijwel geen infusiereacties worden gezien.<sup>3</sup> De eerste studies met panitumumab en cetuximab-monotherapie in de derde lijn toonden een bescheiden winst in (progressievrije) overleving en beperkte responspercentages (10% voor panitumumab en 8% voor cetuximab).<sup>3,4</sup> Uit de in 2008 gepubliceerde post-hocanalyses bleek echter dat alleen patiënten zonder *KRAS*-mutatie in de tumor baat hebben bij behandeling met panitumumab of cetuximab.<sup>5,6</sup>

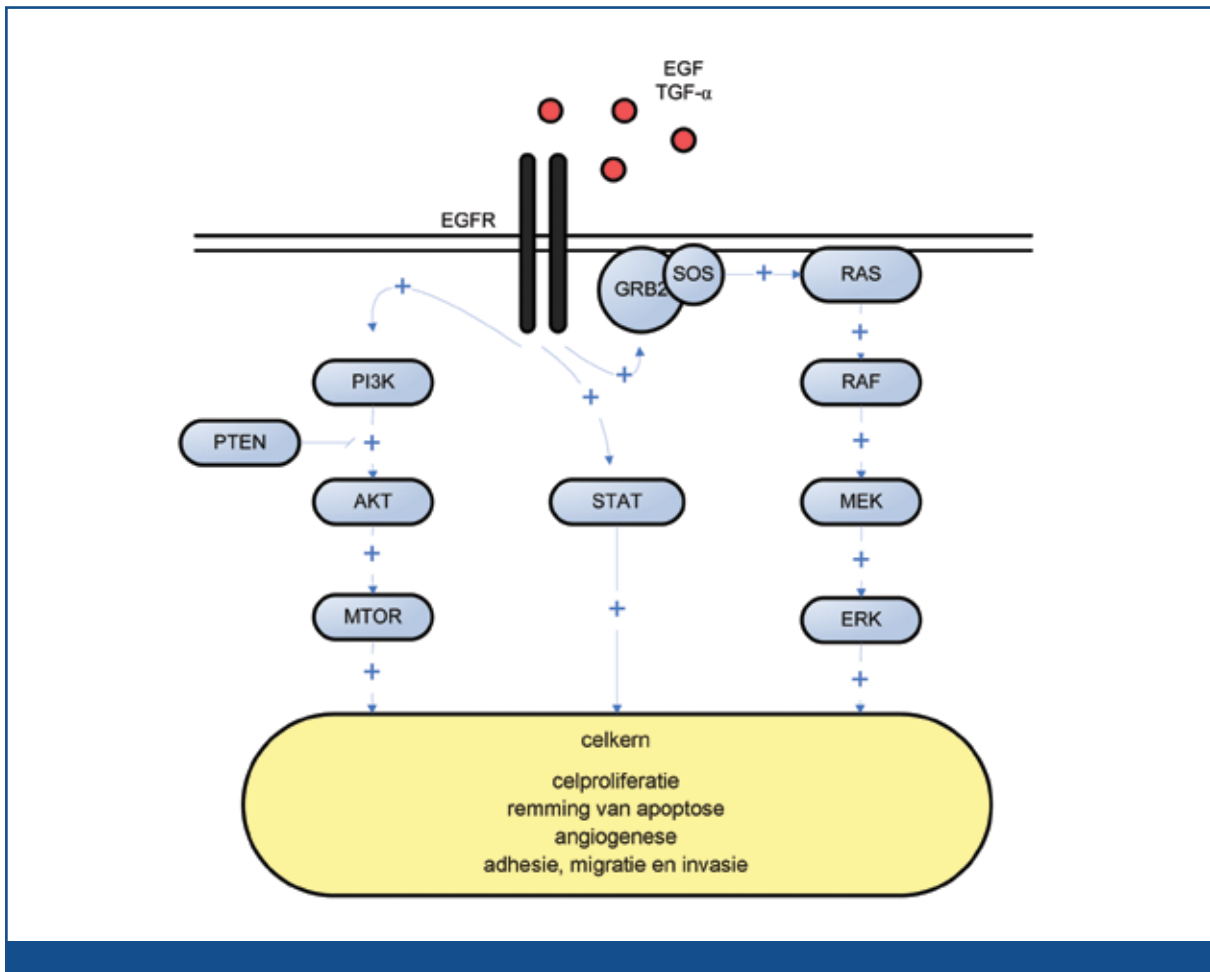
Als gevolg van bovengenoemde resultaten zijn beide middelen momenteel bij de European Medicines Agency geregistreerd als monotherapie bij patiënten met CRC zonder *KRAS*-mutatie (ofwel *KRAS*-wild-type), na falen van fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan bevattende chemotherapie ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Derhalve is er op dit moment voor patiënten met een *KRAS*-mutatie in de tumor na falen van eerste- en tweedelijnschemotherapie geen bewezen effectieve behandeling beschikbaar. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige beschikbare mogelijkheden na de tweede lijn voor patiënten met een *KRAS*-mutatie in de tumor, evenals van de rol van *KRAS* in het algemeen bij het colorectaal carcinoom en enkele andere predictieve markers voor de behandeling met panitumumab en cetuximab.

## *KRAS*-mutaties in het colorectaal carcinoom

*KRAS* is een van de oncogenen bekend voor het RAS-gen (onder andere *KRAS*, *HRAS* en *NRAS*) en behoort tot de meest frequent geactiveerde oncogenen bij kankerpatiënten. Behalve bij CRC-patiënten, worden *KRAS*-mutaties ook gezien bij patiënten met pancreascarcinoom, longcarcinoom en ovariumcarcinoom. Het gen codeert voor het RAS-eiwit, onderdeel van de RAS-RAF-MAPK-'pathway', 'downstream' van de EGFR. Activerende mutaties in het *KRAS*-gen leiden tot een voortdurende productie van het RAS-eiwit, zonder dat er activatie door de EGFR nodig is, wat de reden is dat remming van de EGFR door middel van panitumumab of cetuximab bij deze patiënten niet zinvol is.<sup>1,7</sup>

Activerende mutaties in het *KRAS*-gen komen voor bij ongeveer 40% van de colorectaal carcinomen; ruim 90% hiervan betreft een mutatie in codon 12 of 13, de overige mutaties worden gevonden in codon 61 en 146, hoewel van de laatste nog niet duidelijk is of deze inderdaad is geassocieerd met ongevoeligheid voor EGFR-remming.<sup>8</sup> In een recent gepubliceerde retrospectieve analyse (inclusief ondersteunend in-vitro-onderzoek) wordt getoond dat patiënten met een specifieke mutatie in codon 13 (c.38G>A, p.G13D) mogelijk wel baat hebben bij behandeling met cetuximab (al dan niet in combinatie met chemotherapie).<sup>9</sup>

In verschillende studies is onderzocht of de aanwezigheid van een *KRAS*-mutatie in de tumor prognostisch ongunstig is. De grootste studie tot dusver gepubliceerd over *KRAS* als prognostische marker is de RASCAL II-studie.<sup>10</sup> In een serie van 3.439 patiënten met colorectaal carcinoom stadium I t/m IV – waarvan 35% een mutatie in het *KRAS*-gen had – toonde men aan dat alleen een specifieke mutatie in codon 12 (c.35G>T, p.G12V) is geassocieerd met een kortere (progressievrije) overleving, en dan alleen bij patiënten met stadium III-ziekte. Driehonderd patiënten in de RASCAL II-studie hadden deze specifieke mutatie (9% van de patiënten met een *KRAS*-mutatie). Er zijn ook studies die tonen dat de aanwezigheid van een mutatie in het *KRAS*-gen wel degelijk is geassocieerd met een slechtere prognose, zoals de analyse van Richman et al.<sup>11</sup> In een retrospectieve analyse van 711 CRC-patiënten uit de FOCUS-studie (waarvan 43% een mutatie in het *KRAS*-gen had), werd aan-



**Figuur 1.** Binding van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) door de natuurlijke ligand (EGF of TGF- $\alpha$ ) leidt tot activatie van de RAS-RAF-MEK-ERK-, STAT- en PI3K-PTEN-AKT-mTOR-routes, leidend tot celproliferatie, remming van apoptose, angiogenese en stimulatie van adhesie, migratie en invasie.

AKT=proteïnekinase B, EGF(R)=epidermale groeifactor(receptor), ERK=extracellulair 'signal-related' kinase, GRB2=groeifactorgebonden proteïne 2, MEK=mitogeen-geactiveerd proteïnekinase; MTOR='mammalian target of rapamycin', PI3K='phosphatidyl-inositide-3-kinase', PTEN='phosphatase and tensin homolog', SOS='son of sevenless', TGF $\alpha$ =tumorgroeifactor-alfa.

getoond dat patiënten met een *KRAS*-mutatie een slechtere overleving hadden dan patiënten zonder *KRAS*-mutatie (hazardratio 1,24; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,06-1,46; p-waarde 0,08). In deze studie hadden alle patiënten stadium IV-ziekte. Opmerkelijk is dat in deze studie het percentage c.35G.T, p.G12V-mutaties hoger was dan in de RASCAL II-studie (28% van de patiënten met een *KRAS*-mutatie). Op basis van de momenteel beschikbare, elkaar deels tegensprekende, literatuur is het nog niet mogelijk conclusies te trekken ten aanzien van de associatie tussen de aanwezigheid van een mutatie in het *KRAS*-gen en een slechte(re) prognose, hoewel het dus lijkt dat de prognostische waarde van *KRAS* samenhangt met het stadium van de ziekte.

### Het bepalen van de *KRAS*-status in de praktijk

*KRAS*-analyse op tumorweefsel wordt momenteel niet routinematig uitgevoerd bij CRC-patiënten. Over het algemeen wordt de patholoog pas na falen van eerste- en tweedelijnschemotherapie gevraagd de *KRAS*-status te bepalen op (reeds beschikbaar) tumorweefsel. Om de wijze waarop deze analyse wordt uitgevoerd zo veel mogelijk te standaardiseren, is er een aantal aanbevelingen geformuleerd, welke zijn vastgelegd in het European Quality Assurance Program (te vinden via <http://kras.eqascheme.org/>) en in de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (te vinden via [www.nccn.org/index.asp](http://www.nccn.org/index.asp)). Desondanks is de wijze waarop verschillende centra

**Tabel 1.** Klinische studies wereldwijd voor colorectaalcarcinoompatiënten met *KRAS*-mutatie na falen van eerste- en tweedelijnschemotherapie.

Clinicaltrials.gov ID	Onderzoeksgroep(en)	Locatie(s)	Opmerkingen
<b>Fase III</b>			
NCT01103323			
<b>inclusie voltooid</b>	regorafenib	o.a. Nederland (Leiden, Amsterdam, Leeuwarden, Hoofddorp)	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
	placebo		
<b>Fase II</b>			
NCT01110785	panitumumab + simvastatine	Nederland (LUMC en Diaconessenhuis, Leiden, HagaZiekenhuis, Den Haag, Reinier de Graaf Groep, Delft)	
NCT01190462	cetuximab + simvastatine	Nederland (LUMC, Leiden, Amphia Ziekenhuis, Breda, Orbis Medisch Centrum, Sittard)	
NCT01109615	pemetrexed + gemcitabine	Denemarken	
NCT01281761	cetuximab + irinotecan + simvastatine	Zuid-Korea	
NCT01152437	afatinib (TKI gericht tegen HER2 en EGFR)	Engeland	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT00784667	erlotinib + cetuximab	Australië	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT00932724	CY-504	Oostenrijk, Duitsland	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
	placebo		
NCT01105377	azacitidine + entinostat	Verenigde Staten, Australië, Korea, Singapore	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT00326495	sorafenib + cetuximab	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT00690677	panobinostat	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT01051596	temozolomide + veliparib (PARP-remmer)	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT01111838	ganetespib (remt Hsp90-eiwit)	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
<b>Fase I/II</b>			
NCT01086267	BMS908662 (RAF-remmer) + cetuximab	België (Leuven), Verenigde Staten, Canada	ook voor <i>BRAF</i> -MT-patiënten
	BMS908662		
NCT01149434	J1-101 (TKI gericht tegen VEGFR2, PDGFR $\beta$ en EphB4)	Verenigde Staten	
NCT00159484	celebrix + EPO906 (epothilone B)	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT01058655	everolimus + tivozanib (TKI gericht tegen VEGF)	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
<b>Fase I</b>			
NCT00959127	ARRY-438162 (MEK-remmer)	Verenigde Staten	ook voor <i>BRAF</i> -MT-patiënten
NCT01287130	cetuximab + AZD6244 (MEK-remmer)	Verenigde Staten	
NCT01154335	everolimus + OSI-906 (TKI gericht tegen IGFR en IR)	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten
NCT01040000	ensituximab	Verenigde Staten	ook voor <i>KRAS</i> -WT-patiënten

HER=humane epidermale groeifactorreceptor, IGFR='insuline-like growth factor receptor', MT=mutanttype, PARP=poly(-ADP-ribose)polymerase, PDGFR $\beta$ =bètatype 'platelet-derived growth factor receptor', TKI='tyrosine kinase inhibitor', VEGF='vascular endothelial growth factor', WT=wildtype.

*KRAS*-analyse uitvoeren niet altijd hetzelfde. Zo zijn er verschillen in de handelingen in de preanalytische fase, met name het gebruik van verschillende commerciële kits voor desoxyribonucleïnezuurisolatie, en wordt er naast 'sequencing' volgens Sanger (ook wel 'direct sequencing') tegenwoordig ook 'pyrosequencing' of allelspecifieke 'polymerase chain reaction' (PCR) toegepast. PCR gevolgd door sequentieanalyse is zeer specifiek, maar de sensitiviteit van deze methode hangt sterk af van het percentage tumorcellen aanwezig in het beschikbare materiaal. Dit kan bijvoorbeeld van belang zijn bij patiënten die preoperatief (of voorafgaand aan een biopsie) zijn behandeld met chemotherapie, omdat het aantal tumorcellen dan gering kan zijn. Daarnaast heeft om dezelfde reden resectiemateriaal de voorkeur boven biopsiemateriaal. Wanneer er geen resectiemateriaal beschikbaar is, is weefsel verkregen door middel van een biopsie uiteraard bruikbaar, mits er voldoende tumorcellen in het weefsel aanwezig zijn.<sup>12</sup>

Van sommige patiënten is zowel weefsel van de primaire tumor als van een metastase beschikbaar. Omdat wordt gedacht dat het optreden van een mutatie in het *KRAS*-gen een vroege stap is in het ontstaan van een kankercel, wordt verondersteld dat de *KRAS*-status van een metastase overeenkomt met die van de primaire tumor.<sup>13</sup> In geval van discordantie is het echter theoretisch mogelijk dat patiënten, van wie wordt gedacht dat hun tumor een mutatie in het *KRAS*-gen heeft, niet worden behandeld met een EGFR-remmer, terwijl hun metastasen *KRAS*-wildtype zijn en dus mogelijk wel op deze middelen zouden reageren. In het algemeen wordt de analyse uitgevoerd op het materiaal van de primaire tumor. Dat dit bij de meeste patiënten voldoende is, wordt ondersteund door een recente studie van Knijn et al.<sup>14</sup> In deze studie werd bij ruim 300 patiënten de *KRAS*-status bepaald van zowel de primaire tumor als van een levermetastase, en deze was overeenkomstig bij 96,4% (95%-BI 93,6-98,2). Bij 11 patiënten was de *KRAS*-status niet overeenkomstig. Bij 6 van deze patiënten was dit verschil relevant in de keuze wel of niet te starten met een EGFR-remmer; zij hadden alleen een mutatie in de primaire tumor of in de metastase. De overige 5 patiënten hadden verschillende mutaties in de primaire tumor en metastase, maar beide hadden wel een mutatie in het *KRAS*-gen, derhalve werd het verschil als klinisch niet relevant beschouwd.

### De patiënt zonder *KRAS*-mutatie in de tumor (*KRAS*-wildtype)

De patiënt zonder *KRAS*-mutatie in zijn tumor, komt na falen van eerste- en tweedelijnschemotherapie in aanmerking voor behandeling met panitumumab of cetuximab. Ook in deze groep patiënten is er echter slechts een beperkt deel dat baat heeft bij de behandeling. Daarom wordt gezocht naar aanvullende predictieve factoren naast *KRAS*. Logischerwijs wordt hiervoor gekeken naar genen die coderen voor eiwitten betrokken bij de EGFR-gemedieerde 'pathways', zoals *BRAF*, *PTEN* en *PIK3CA*.

De aanwezigheid van een *BRAF*-mutatie (meestal c.1799T>A, p.V600E) is geassocieerd met een slechtere prognose. Voor deze mutaties geldt dat ze nooit tegelijk met een *KRAS*-mutatie voorkomen. *BRAF*-mutaties worden gevonden bij ongeveer 8% van de CRC-patiënten. Omdat ze relatief minder vaak voorkomen (vergeleken met bijvoorbeeld *KRAS*) is het lastiger een verband aan te tonen tussen de aanwezigheid van een mutatie en het gebrek aan respons op panitumumab of cetuximab. De meeste – maar niet alle – studies tonen dat patiënten met een *BRAF*-mutatie in de tumor geen baat hebben bij behandeling met panitumumab of cetuximab.<sup>8,15,16</sup> Door het relatief lage percentage patiënten met een *BRAF*-mutatie in de studies, is de rol van *BRAF*-mutaties echter vooralsnog onduidelijk en heeft de status van het *BRAF*-gen momenteel (nog) geen invloed op de keuze wel of niet te starten met een dergelijke behandeling.

Het *PIK3CA*-gen codeert voor een onderdeel van het PI3K-eiwit, onderdeel van de PI3K-PTEN-AKT-mTOR-route. Mutaties in exon 9 en 20 van dit gen worden gezien bij 15% van de CRC-patiënten.<sup>17</sup> De tot nog toe gepubliceerde gegevens over *PIK3CA*-status als predictieve factor zijn tegenstrijdig en mogelijk is er ook een verschil tussen de predictieve waarde van mutaties in exon 9 en 20.<sup>8,18,19</sup> Op basis van de huidige literatuur is de status van het *PIK3CA*-gen niet bruikbaar als predictieve marker.

*PTEN* is een tumorsuppressorgen en verlies van *PTEN*-expressie wordt gezien bij 30-50% van de CRC-patiënten.<sup>17</sup> Verschillende studies tonen aan dat verlies van *PTEN*-expressie is geassocieerd met ongevoeligheid voor EGFR-remmers. Omdat er geen gestandaardiseerde methode beschikbaar is om de mate van *PTEN*-expressie te bepalen, is het echter niet mogelijk definitieve conclusies te trekken over *PTEN*-expressie als predictieve marker.<sup>8</sup>

**Tabel 2.** In- en exclusiecriteria van de RASTAT-C- en -P-studies.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemetastaseerd colorectaal carcinoom na falen van fluoropyrimidine, oxaliplatine en irinotecan bevattende chemotherapie</li> <li>• <i>KRAS</i>-mutatie (in codon 12, 13 of 61) aangetoond in tumorweefsel</li> <li>• Indien van toepassing: herstelt van relevante toxiciteit van eerdere chemotherapie</li> <li>• Leeftijd <math>\geq 18</math> jaar</li> <li>• 'Informed consent'</li> <li>• Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 WHO 0-2</li> <li>• Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie</li> <li>• Creatinefosfokinase <math>\leq 2,5 \times</math> ULN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische intracranieële metastasen</li> <li>• Eerdere behandeling met een EGFR-remmer</li> <li>• Non-compliance in eerdere studies</li> <li>• Gebruik van <math>\geq 4</math> eenheden alcohol per dag</li> <li>• Gebruik van verapamil of amiodarone</li> <li>• Toxiciteit van statine(s) in het verleden</li> <li>• Symptomatische hypothyreoïdie</li> <li>• Interstitiële longziekte</li> <li>• Significante cardiovasculaire problematiek</li> <li>• Zwangerschap of borstvoeding</li> <li>• Weigering effectieve anticonceptie te gebruiken</li> <li>• Deelname in een andere studie in de afgelopen 30 dagen*</li> <li>• Een tweede maligniteit in de afgelopen 5 jaar (behoudens basaalcelcarcinoom van de huid en pre-invasief cervixcarcinoom)*</li> </ul>

\*Deze exclusiecriteria gelden alleen voor de RASTAT-C-studie.

Concluderend is bij patiënten met *KRAS*-wildtype de aanwezigheid van een mutatie in het *BRAF*- of *PIK3CA*-gen en/of de mate van expressie van *PTEN* vooralsnog geen contra-indicatie voor het starten met panitumumab of cetuximab na falen van eerste- en tweedelijnsbehandeling.

### De patiënt met *KRAS*-mutatie in de tumor (*KRAS*-mutanttype)

Wanneer een CRC-patiënt met een *KRAS*-mutatie in de tumor en na falen van eerste- en tweedelijnsbehandeling nog een behandelwens heeft, is behandeling in studieverband een optie. Op dit moment zijn er op [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wereldwijd ruim 20 klinische studies te vinden voor CRC-patiënten met een *KRAS*-mutatie die progressief zijn na ten minste eerste- en tweedelijnsbehandeling (zie *Tabel 1*, pagina 243). Opvallend is dat veel studies gebruikmaken van middelen die ingrijpen op de EGFR of een van de EGFR-gemedieerde 'pathways', zoals EGFR-remmers (afatinib, cetuximab, erlotinib, panitumumab), RAF-remmers (sorafenib, BMS908662), MEK-remmers (AZD6244, ARRY-438162) en mTOR-remmers (everolimus). Drie van de in *Tabel 1* genoemde studies worden onder andere uitgevoerd in Nederland, namelijk de CORRECT-studie (regorafenib versus placebo), de

RASTAT-P-studie (panitumumab + simvastatine) en de RASTAT-C-studie (cetuximab + simvastatine).

Van de eerste studie, de CORRECT-studie, is recentelijk de inclusie voltooid. Het experimentele middel in deze fase III-studie is regorafenib, een orale multi-kinaseremmer gericht tegen onder andere RAF, VEGF-2, VEGF-3, c-KIT, TIE-2, PDGFR-, RET en FGFR-1.<sup>20</sup> Geïnccludeerde patiënten (zowel *KRAS*-wildtype als -mutanttype) werden gerandomiseerd tussen regorafenib 160 mg per dag gedurende 3 weken, gevolgd door een stopweek, en placebo. Het primaire eindpunt van de studie is algehele overleving.

De 2 momenteel actieve studies in Nederland, RASTAT-P en RASTAT-C, zijn gelijk in opzet en grotendeels ook overeenkomstig wat betreft inclusiecriteria (zie *Tabel 2*). In deze fase II-studies wordt simvastatine 80 mg per dag toegevoegd aan de behandeling met panitumumab (6 mg/kg elke 2 weken) of cetuximab (250 mg/m<sup>2</sup> elke week na een oplaaddosis van 400 mg/m<sup>2</sup>). De rationale achter deze studies is gebaseerd op het feit dat simvastatine via de mevalonaatroute niet alleen de synthese van cholesterol remt, maar ook van farnesyl- en geranyltransferase, beide essentieel voor de posttranslationale activatie van het RAS-eiwit. Wanneer de remming van het RAS-eiwit inderdaad kan worden bereikt met simvastatine 80 mg, zou combinatie met panitumumab of cetuximab bij

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ongeveer 40% van de patiënten met colorectaal carcinoom heeft een *KRAS*-mutatie in de tumor en komt hierdoor niet in aanmerking voor behandeling met panitumumab of cetuximab.
2. Derdelijnsbehandeling van patiënten met een *KRAS*-mutatie vindt plaats in onderzoeksverband.
3. In Nederland lopen naast verschillende fase I-studies momenteel 2 fase II-studies specifiek voor patiënten met een *KRAS*-mutatie na falen van eerste- en tweedelijnsbehandeling.
4. *KRAS*-analyse vindt bij voorkeur plaats op resectiemateriaal, wat afkomstig kan zijn van zowel de primaire tumor als van een metastase.
5. Voor patiënten zonder *KRAS*-mutatie in de tumor geldt dat de aanwezigheid van een *BRAF*-mutatie (nog) geen contra-indicatie is voor behandeling met panitumumab of cetuximab.
6. De waarde van *PIK3CA*-mutaties en mate van *PTEN*-expressie als predictieve markers in de behandeling met panitumumab of cetuximab is nog niet duidelijk.

patiënten met *KRAS*-mutatie theoretisch een vergelijkbaar effect hebben met panitumumab- of cetuximab-monotherapie bij patiënten met *KRAS*-wildtype. Dit concept is inmiddels in vitro bevestigd (ongepubliceerde gegevens). Het primaire eindpunt van de studies is het percentage patiënten vrij van progressie na 12,5 (RASTAT-P) en 14 weken (RASTAT-C). Deze tijdstippen zijn gekozen op basis van de historische resultaten van deze middelen in de derde lijn bij patiënten met wildtype *KRAS*.<sup>5,6</sup> De centra die deelnemen aan de RASTAT-P-studie zijn het Diaconessenhuis in Leiden, het HagaZiekenhuis in Den Haag en de Reinier de Graaf Groep in Delft. Voor de RASTAT-C-studie zijn dat het Amphia ziekenhuis in Breda en het Orbis Medisch Centrum in Sittard, naast het Leids Universitair Medisch Centrum voor beide studies.

### Conclusie

Bij ongeveer 40% van alle CRC-patiënten wordt een *KRAS*-mutatie gevonden in de tumor. Deze mutaties vormen een contra-indicatie voor behandeling met de EGFR-remmers panitumumab of cetuximab. Voor de bepaling van de *KRAS*-status wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van resectiemateriaal, waarbij de sensitiviteit zal afhangen van het percentage tumorcellen in het weefsel. Daarbij lijkt zowel weefsel van een primaire tumor als van een metastase betrouw-

bare informatie te geven.

Omdat het responspercentage en de progressievrije overleving op EGFR-remmers bij patiënten met *KRAS*-wildtype toch nog beperkt is, wordt verder gezocht naar aanvullende predictieve markers teneinde de juiste patiënten te selecteren voor deze therapie. De meeste studies tonen dat mutaties in het *BRAF*-gen zijn geassocieerd met ongevoeligheid voor EGFR-remmers. Doordat deze mutatie relatief weinig voorkomt, is het aantal patiënten met *BRAF*-mutatie in deze studies echter laag en is de associatie nog niet voldoende bewezen om te gebruiken in de praktijk. De rol van *PIK3CA*-mutaties en verlies van *PTEN*-expressie is nog niet duidelijk. Op dit moment hebben de mutatiestatus van het *BRAF*- en *PIK3CA*-gen en mate van expressie van *PTEN* dus (nog) geen klinische consequenties en is *KRAS* de enige predictieve marker in de beslissing wel of niet te starten met panitumumab of cetuximab. Voor patiënten met een *KRAS*-mutatie die na falen van eerste- en tweedelijnschemotherapie een behandelwens hebben, is behandeling in studieverband mogelijk.

### Referenties

1. Laurent-Puig P, Lievre A, Blons H. Mutations and response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin Cancer Res* 2009;15:1133-9.
2. Rocha-Lima CM, Soares HP, Raez LE, Singal R. EGFR targeting of solid

- tumors. *Cancer Control* 2007;14:295-304.
3. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
  4. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8.
  5. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
  6. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
  7. Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1308-24.
  8. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-62.
  9. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-20.
  10. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the RASCAL II study. *Br J Cancer* 2001;85:692-6.
  11. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5931-7.
  12. Van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch* 2008;453:417-31.
  13. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
  14. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Börger ME, Tol J, Teerenstra S, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104:1020-6.
  15. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-12.
  16. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99.
  17. Banck MS, Grothey A. Biomarkers of resistance to epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:7492-7501.
  18. Prenen H, De Schutter J, Jacobs B, De Roock W, Biesmans B, Claes B, et al. PIK3CA mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:3184-8.
  19. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69:1851-7.
  20. Wilhelm SM, Dumas J, Adhane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal, and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical anti-tumor activity. *Int J Cancer* 2011;129:245-55.

*Ontvangen 9 april 2011, geaccepteerd 26 augustus 2011.*