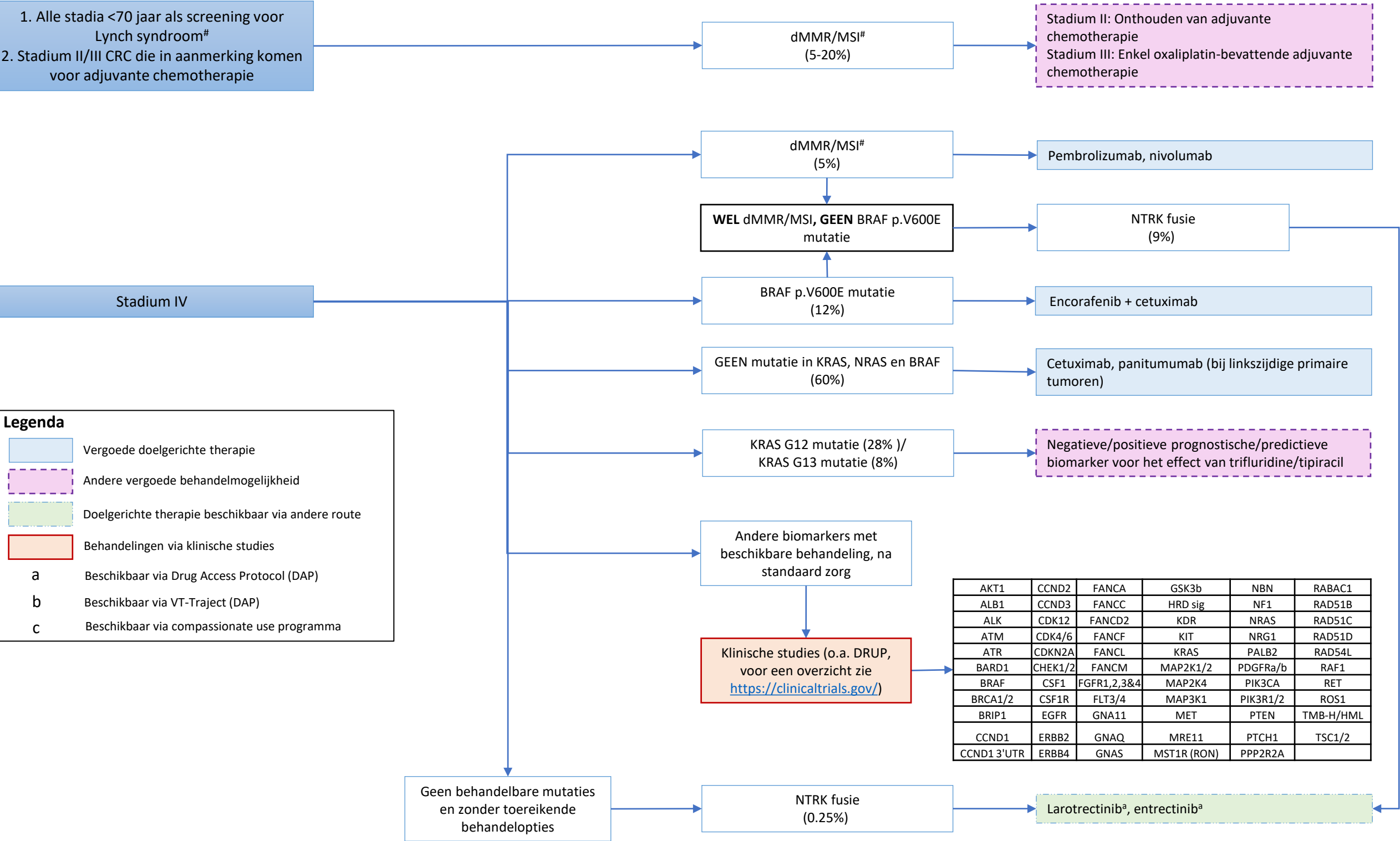


Colorectaal carcinoom (CRC)

Voor eventuele verwijzing naar klinische geneticus op basis van moleculaire analyse zie [Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in \(tumor\)weefsel | Arts en Genetica](#)
Advies voor verwijzing (mogelijk in combinatie met aanvullend criterium)



Colorectaal carcinoom

In Nederland zijn in 2021 13,000 patiënten gediagnosticeerd met colorectaal carcinoom (CRC). Hiervan had 22% (n=2800) stadium IV ziekte (1).

Richtlijnen met betrekking tot moleculaire diagnostiek

De Nederlandse richtlijn uit 2021 (2) raadt aan om structureel Mismatch Repair (MMR) eiwit immuunhistochemie uit te voeren bij alle nieuw gediagnosticeerde CRC patiënten onder de leeftijd van 70 jaar als screening voor Lynch syndroom, bij alle stadium II/III patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante chemotherapie en bij alle patiënten die in aanmerking komen voor immunotherapie bij gemetastaseerde ziekte. Alle patiënten onder de 70 jaar met MMR-deficiëntie (dMMR) dan wel MSI-High moeten worden verwezen naar de klinisch geneticus, tenzij hypermethylering van de MLH1-promoter is aangetoond (3). Er wordt verder aangeraden om bij patiënten met gemetastaseerd CRC die voor systemische behandeling in aanmerking komen te testen voor mutaties in *KRAS* exon2/3/4, *NRAS* exon2/3/4 en *BRAF* p.V600E (2).

De ESMO richtlijn raadt aan om in alle patiënten met gemetastaseerd CRC te testen voor MMR status, *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* mutaties (4). Ook wordt er aangeraden om te testen voor *ERBB2* amplificaties in *RAS* wildtype tumoren, omdat deze patiënten mogelijk baat hebben bij HER2-gerichte therapie en niet reageren op anti-EGFR therapie.

Vergoede zorg en bijbehorende biomarkers

BRAF p.V600E mutatie (incidentie van 12% (5)):

1. Behandeling van gemetastaseerd CRC met een *BRAF* p.V600E mutatie, vanaf de 2^{de} lijn: combinatietherapie encorafenib + cetuximab (6).

KRAS, *NRAS* en *BRAF* p.V600E wildtype (incidentie van 60% (5)):

1. Behandeling van *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* p.V600E wildtype, linkszijdige primaire tumoren: combinatietherapie van cetuximab of panitumumab met chemotherapie in de 1^{ste} of 2^{de} lijn, monotherapie cetuximab of panitumumab in de latere lijn (2).

MSI-High of dMMR (incidentie afhankelijk van stadium, met lage incidentie in de gemetastaseerde setting (4-5%) (7),(8) en hoge incidentie in stadium I/II (15-20%) (9), (10)).

1. Stadium II CRC: geen adjuvante chemotherapie (2).
2. Stadium III CRC: enkel oxaliplatin-bevattende adjuvante chemotherapie (2).
3. Behandeling van gemetastaseerd CRC met MSI-High of dMMR: monotherapie pembrolizumab als 1^{ste} lijn behandeling (11).
4. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met MSI-High of dMMR die hebben gefaald op standaardbehandelingen: nivolumab is tumor-agnostisch verkrijgbaar (12).

Overige biomarkers met behandelconsequenties

KRAS codon G12 mutatie (incidentie van 28% (13)):

1. *KRAS*^{G12} lijkt een negatieve predictieve biomarker voor 3^{de} of hogere lijn behandeling met trifluridine/ tipiracil te zijn. Recent onderzoek laat zien dat de overleving van patiënten met een *KRAS* G12 gemuteerde tumor behandeld met trifluridine/tipiracil niet langer is dan van patiënten behandeld met placebo (13).

KRAS codon G13 mutatie (incidentie van 8% (13)):

1. *KRAS*^{G13} lijkt een positieve predictieve biomarker te zijn voor 3^{de} of hogere lijn behandeling met trifluridine/ tipiracil (13).

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

Beschikbare zorg en bijbehorende biomarkers (niet vergoed via basispakket)

NTRK1/2/3 fusies (incidentie in de algemene populatie CRC van ongeveer 0.25% (14), (15) terwijl ze met een incidentie van 6% relatief vaak voorkomen in MSI-High tumoren (16). *NTRK1/2/3* fusies lijken wederzijds exclusief met *BRAF* mutaties (14). Van alle gemetastaseerde MSI-High tumoren heeft 35% een *BRAF*-mutatie (8). In de subset van MSI-High tumoren die *BRAF*-wildtype zijn, hebben *NTRK1/2/3* fusies een incidentie van 9%).

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK1/2/3* fusie zonder andere toereikende behandelopties: larotrectinib (17) en entrectinib (18) zijn tumoragnostisch beschikbaar in het VT-Traject (binnen DAP (19)).

Binnenkort verwachte biomarkers en doelgerichte geneesmiddelen met bijbehorende biomarkers: enkele voorbeelden

HER2/*ERBB2* amplificatie (incidentie van 2% (20)):

1. HER2/*ERBB2* amplificatie lijkt een negatieve predictieve biomarker te zijn voor behandeling met anti-EGFR therapie, verschillende retrospectieve studies tonen dit aan (21).
2. Er loopt onderzoek naar meerdere gerichte therapieën voor de behandeling van gemetastaseerd CRC met HER2/*ERBB2* amplificatie (4), waaronder trastuzumab-deruxtecan en trastuzumab-pertuzumab.

PRESSING (Primary rESistance IN RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients treated with anti-eGfr monoclonal antibodies) panel, bestaande uit tyrosine kinase receptoren en downstream signalling pathways (HER2/*MET* amplificatie, *ALK/ROS1/NTRK1-3/RET* fusies en *PIK3CA* exon 20/*PTEN/AKT1* mutaties):

1. Deze alteraties lijken een negatieve predictieve waarde te hebben voor behandeling met anti-EGFR gerichte therapie, onafhankelijk van de zijdigheid van de tumor (22), (23).

Chromosoom 18q11.2-q12.1 verlies (incidentie van 71% (24)):

1. Chromosoom 18q11.2-q12.1 verlies lijkt een positieve predictieve biomarker te zijn voor behandeling van gemetastaseerd CRC met bevacizumab (24), (25).

RNF43 mutaties (incidentie van 43% in *BRAF* p.V600E gemuteerd CRC (26)):

1. *RNF43* inactiverende mutaties lijken een positieve predictieve biomarker te zijn voor behandeling met anti-BRAF/EGFR combinatietherapie (26).

Bibliografie:

1. IKNL. NKR cijfers [Internet]. Available from: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>
2. NVVH. Colorectaal carcinoom Nederlandse richtlijn. 2021.
3. IKNL. Erfelijke darmkanker Nederlandse richtlijn. 2015.
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):10–32.
5. Steeghs EMP, Vink GR, Elferink MAG, Voorham QJM, Gelderblom H, Nagtegaal ID, et al. Nationwide evaluation of mutation-tailored anti-EGFR therapy selection in patients with colorectal cancer in daily clinical practice. J Clin Pathol. 2022 Oct;75(10):706–11.
6. NVMO-commissie BOM. Encorafenib, binimetinib en cetuximab bij gemetastaseerd BRAF-V600E-gemuteerd colorectaal carcinoom. 2020.
7. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, Ligtenberg MJL, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2009 Jan;100(2):266–73.
8. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. Clin Cancer Res. 2014 Oct 15;20(20):5322–30.
9. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives. 2020;
10. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2017 Nov;(1):1–15.
11. NVMO-commissie BOM. Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom. 2021.
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport nivolumab (Opdivo®) bij de behandeling van dMMR/MSI solide tumoren na standaardbehandeling [Internet]. 2022. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2022/06/23/standpunt-nivolumab-opdivo-bij-dmmr--of-msi-tumoren>
13. van de Haar J, Ma X, Ooft SN, van der Helm PW, Hoes LR, Mainardi S, et al. Codon-specific KRAS mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. Nat Med. 2023 Mar;29(3):605–14.

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

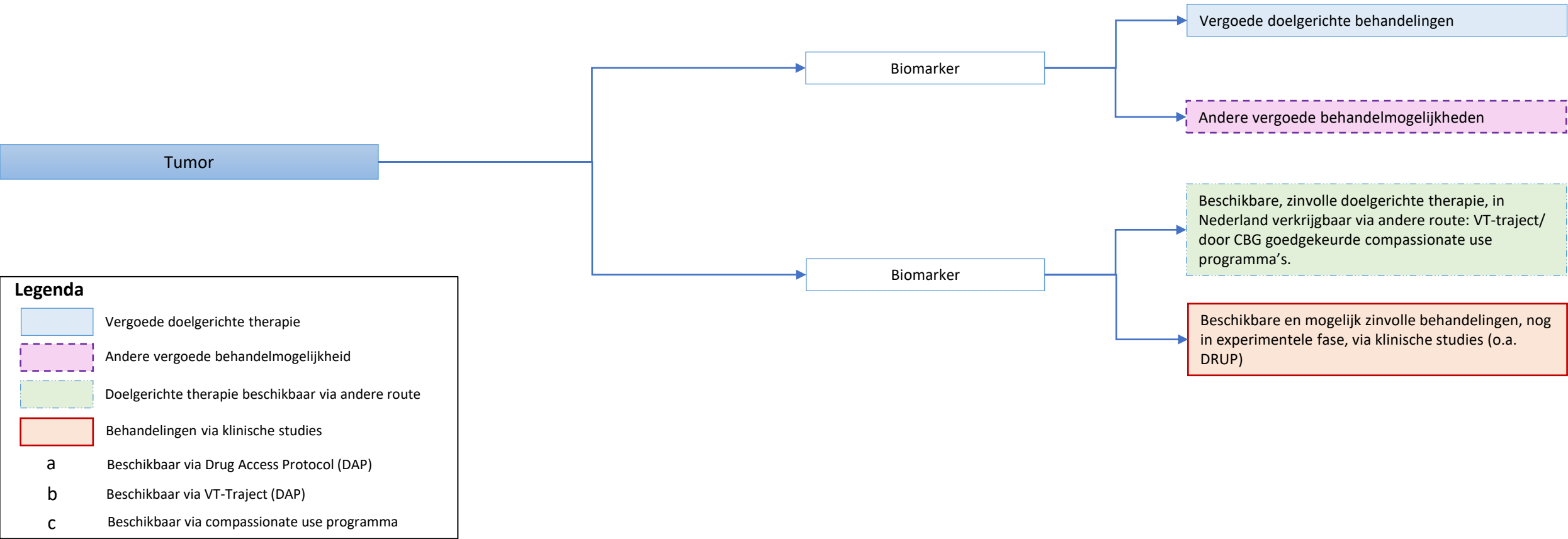
14. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. NPJ Precis Oncol. 2021 Jul 20;5(1):69.
15. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. Ther Adv Med Oncol. 2020 Jan;12:175883592097561.
16. Wang H, Li Z, Ou Q, Wu X, Nagasaka M, Shao Y, et al. NTRK fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability. Cancer Med. 2022 Jul;11(13):2541–9.
17. NVMO-commissie BOM. Larotrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie. 2022.
18. NVMO-commissie BOM. Entrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nvmo.org/bom/entrectinib-bij-solide-tumoren-met-een-ntrk-genfusie/?meta>
19. Laurien Zeverijn EV. Harmonising patient-access programmes the Dutch DRUG Access Protocol platform. 2022.
20. Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, Haag J, Krüger S, Becker T, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2014 Nov;111(10):1977–84.
21. De Cuyper A, Van Den Eynde M, Machiels JP. HER2 as a Predictive Biomarker and Treatment Target in Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2020 Jun;19(2):65–72.
22. Cremolini C, Morano F, Moretto R, Berenato R, Tamborini E, Perrone F, et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclonal antibodies: the PRESSING case-control study. Ann Oncol. 2017 Dec;28(12):3009–14.
23. Morano F, Corallo S, Lonardi S, Raimondi A, Cremolini C, Rimassa L, et al. Negative Hyperselection of Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Who Received Panitumumab-Based Maintenance Therapy. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3099–110.
24. Van Dijk E, Van Werkhoven E, Asher R, Mooi JK, Espinoza D, Van Essen HF, et al. Predictive value of chromosome 18q11.2-q12.1 loss for benefit from bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A post hoc analysis of the randomized phase III -trial AGITG-MAX. Int J Cancer. 2022 Oct;151(7):1166–74.
25. Van Dijk E, Biesma HD, Cordes M, Smeets D, Neerincx M, Das S, et al. Loss of Chromosome 18q11.2-q12.1 Is Predictive for Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Bevacizumab. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2052–60.

26. Elez E, Ros J, Fernández J, Villacampa G, Moreno-Cárdenas AB, Arenillas C, et al. RNF43 mutations predict response to anti-BRAF/EGFR combinatory therapies in BRAFV600E metastatic colorectal cancer. Nat Med. 2022 Oct;28(10):2162–70.

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

TOEKOMST MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK: WERKGROEP MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK IN DE ONCOLOGIE

Disclaimer: Op basis van deze slide kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen. Diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose zijn buiten beschouwing gelaten.



Leeswijzer:

Vanwege de snelle ontwikkeling van doelgerichte geneesmiddelen bestaat de noodzaak om te testen voor biomarkers en hiervoor moleculaire diagnostiek te verrichten. De inzet van minimaal klinisch noodzakelijke moleculaire diagnostiek verschilt per tumortype. Onder regie van Zorginstituut Nederland (ZiNL) hebben gemandateerde leden van de NVMO, NVALT, NVVP en VKGL lijsten met Minimaal Klinisch Noodzakelijke Targets (MKNT) opgesteld. Deze lijsten zijn in tripartiete werkoverleggen afgestemd met vertegenwoordigers van de CieBAG en de NFK.

Doel

Voor de samenstelling van de MKNT-lijsten is per tumortype een overzicht gemaakt van biomarkers (“targets”) met consequenties voor de behandeling. Het doel hiervan is om de bekendheid van de minimaal te testen biomarkers onder behandelaren én pathologen te vergroten. Tevens dienen de lijsten als basis voor snelle actualisatie in een zeer dynamisch veld.

Scope

De lijsten richten zich enkel op de biomarkers met behandelconsequenties (de zogenoemde prognostische en predictieve diagnostiek). Daarbij vallen de diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose buiten de scope van deze lijsten. Het is belangrijk om te benoemen dat de MKNT-lijsten en het begeleidend document dienen als overzicht van de biomarkers die minimaal getest moeten worden, en níet als lijsten van biomarkers die uitsluitend vergoed moeten worden.

De lijsten bevatten naast doelgerichte geneesmiddelen die beschikbaar zijn via het verzekerde pakket ook geneesmiddelen die via andere routes in Nederland beschikbaar zijn, zoals het DRUG Access Protocol (DAP), het Voorwaardelijke Toelating (VT) traject, en door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen goedgekeurde compassionate use programma’s. Daarnaast worden biomarkers genoemd welke behandelconsequenties hebben anders dan het geven van doelgerichte geneesmiddelen.