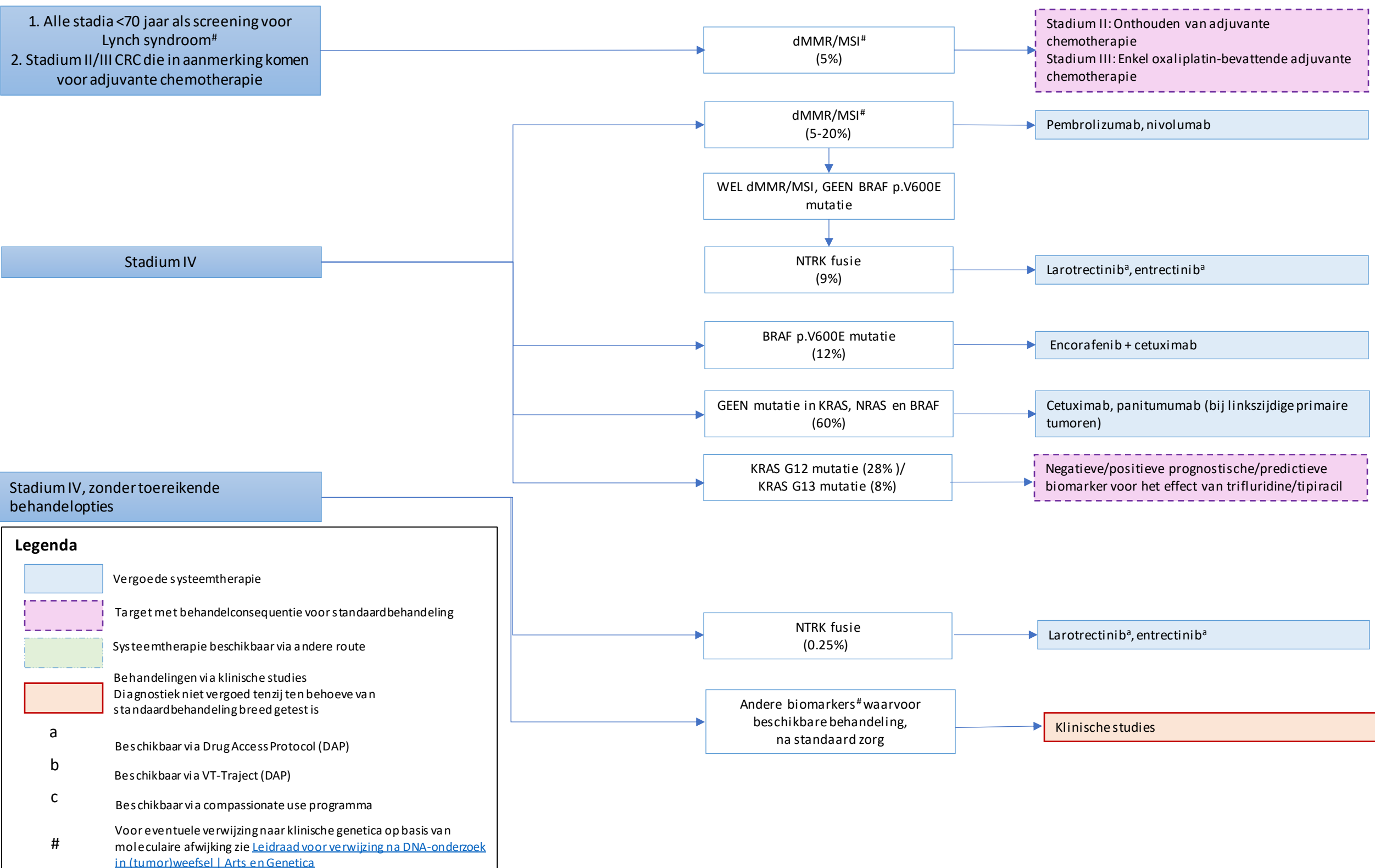


# Colorectaal carcinoom (CRC)



## Colorectaal carcinoom

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

### Vergoede zorg en bijbehorende targets

*BRAF* p.V600E mutatie (incidentie van 12% [2]):

1. Behandeling van gemetastaseerd CRC met een *BRAF* p.V600E mutatie, vanaf de 2<sup>de</sup> lijn: combinatietherapie encorafenib + cetuximab [3].

*KRAS*, *NRAS* en *BRAF* p.V600E wildtype (incidentie van 60% [2]):

1. Behandeling van *KRAS*, *NRAS* en *BRAF* p.V600E wildtype, linkszijdige primaire tumoren: combinatietherapie van cetuximab of panitumumab met chemotherapie in de 1<sup>ste</sup> of 2<sup>de</sup> lijn, monotherapie cetuximab of panitumumab in de latere lijn [4].

MSI-High of dMMR (incidentie afhankelijk van stadium, met lage incidentie in de gemetastaseerde setting (4-5%) [5, 6] en hoge incidentie in stadium I/II (15-20%) [7, 8]).

1. Stadium II CRC: geen adjuvante chemotherapie [4].
2. Stadium III CRC: enkel oxaliplatin-bevattende adjuvante chemotherapie [4].
3. Behandeling van gemetastaseerd CRC met MSI-High of dMMR: monotherapie pembrolizumab als 1<sup>ste</sup> lijn behandeling [9].
4. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met MSI-High of dMMR die hebben gefaald op standaardbehandelingen: nivolumab is tumor-agnostisch beschikbaar [10].

### Vergoede zorg en bijbehorende targets via DAP

*NTRK1/2/3* fusies (incidentie in de algemene populatie CRC van ongeveer 0.25% [11, 12] terwijl ze met een incidentie van 6% relatief vaak voorkomen in MSI-High tumoren [13]. *NTRK1/2/3* fusies lijken wederzijds exclusief met *BRAF* mutaties [12]. Van alle gemetastaseerde MSI-High tumoren heeft 35% een *BRAF*-mutatie [6]. 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 [14] en entrectinib [15] zijn tumor-agnostisch beschikbaar via DAP [16].

### Overige targets met behandelconsequenties

*KRAS* codon G12 mutatie (incidentie van 28% [17]):

1. *KRAS*<sup>G12</sup> lijkt een negatieve predictieve biomarker voor 3<sup>de</sup> 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 [17].

*KRAS* codon G13 mutatie (incidentie van 8% [17]):

1. *KRAS*<sup>G13</sup> lijkt een positieve predictieve biomarker te zijn voor 3<sup>de</sup> of hogere lijn behandeling met trifluridine/ tipiracil [17].

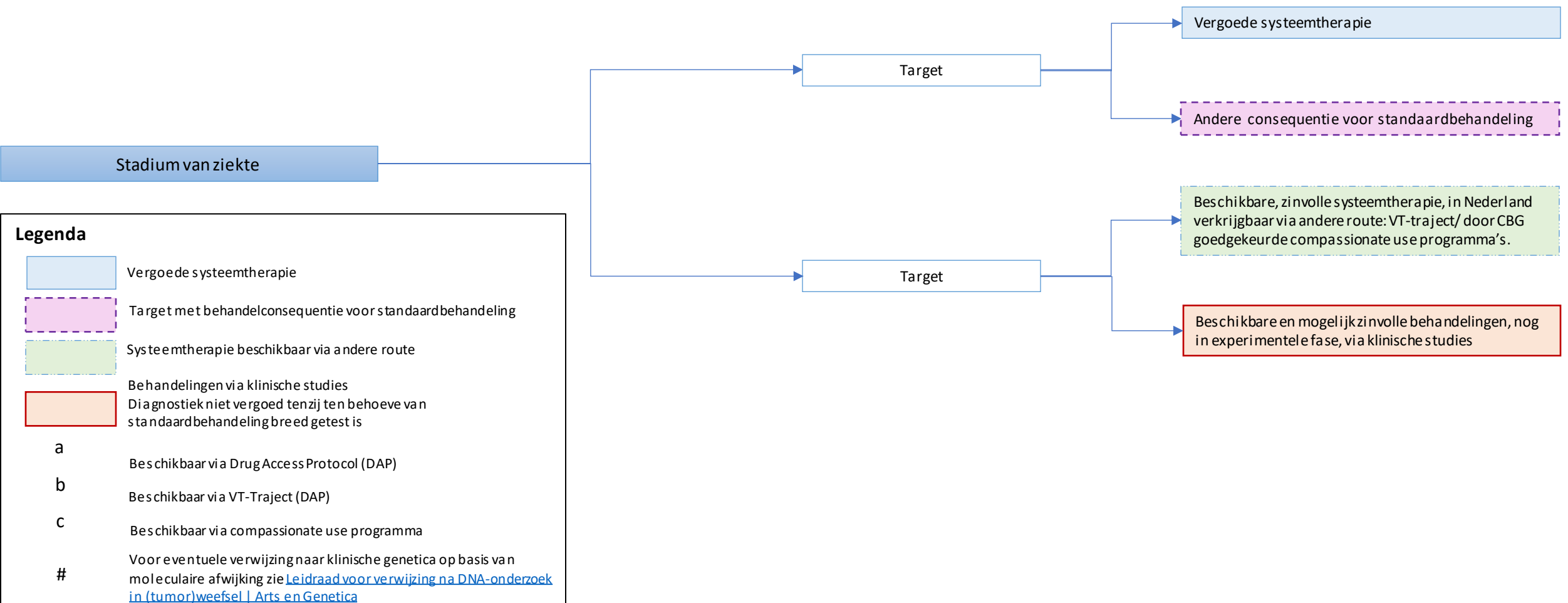
**Disclaimer:** Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

## Bibliografie:

1. IKNL. *NKR cijfers*. Available from: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>.
2. Steeghs, E.M.P., et al., *Nationwide evaluation of mutation-tailored anti-EGFR therapy selection in patients with colorectal cancer in daily clinical practice*. *Journal of Clinical Pathology*, 2022. **75**(10): p. 706-711.
3. BOM, N.-c. *Encorafenib, binimetinib en cetuximab bij gemetastaseerd BRAF-V600E-gemuteerd colorectaal carcinoom*. 2020; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/encorafenib-binimetinib-en-cetuximab-bij-gemetastaseerd-braf-v600e-gemuteerd-colorectaal-carcinoom/?meta>.
4. NVVH *Colorectaal carcinoom Nederlandse richtlijn*. 2021.
5. Koopman, M., et al., *Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer*. *British Journal of Cancer*, 2009. **100**(2): p. 266-273.
6. Venderbosch, S., 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*. *Clinical Cancer Research*, 2014. **20**(20): p. 5322-5330.
7. Battaglin, F., et al., *Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives*. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 2018. **16**(11): p. 735-747.
8. Bonneville, R., et al., *Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types*. *Jco Precision Oncology*, 2017. **1**.
9. BOM, N.-c. *Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom*. 2021; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-als-eerstelijnsbehandeling-van-het-gemetastaseerd-microsatellietinstabiel-colorectaal-carcinoom/?meta>.
10. Nederland, Z. *Farmacotherapeutisch rapport nivolumab (Opdivo®) bij de behandeling van dMMR/MSI solide tumoren na standaardbehandeling*. 2022; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2022/06/23/standpunt-nivolumab-opdivo-bij-dmmr--of-msi-tumoren>.
11. Forsythe, A., et al., *A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors*. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2020. **12**.
12. Westphalen, C.B., et al., *Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population (vol 5, 69, 2021)*. *Npj Precision Oncology*, 2021. **5**(1).
13. Wang, H., et al., *fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability*. *Cancer Medicine*, 2022. **11**(13): p. 2541-2549.
14. BOM, N.-c. *Larotrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie*. 2022; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/larotrectinib-bij-solide-tumoren-met-een-ntrk-genfusie/?meta>.
15. BOM, N.-c. *Entrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie*. 2022; Available from: <https://www.nvmo.org/bom/entrectinib-bij-solide-tumoren-met-een-ntrk-genfusie/?meta>.
16. Zeverijn, L.J., et al., *Harmonising patient-access programmes: the Dutch DRUG Access Protocol platform*. *Lancet Oncology*, 2022. **23**(2): p. 198-201.
17. van de Haar, J., et al., *Codon-specific mutations predict survival benefit of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer*. *Nature Medicine*, 2023. **29**(3): p. 605-+.

**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.

# Tumorsoort



## Leeswijzer:

Vanwege de snelle ontwikkeling van systemische behandel mogelijkheden bestaat de noodzaak om te testen voor targets en hiervoor moleculaire diagnostiek te verrichten. De inzet van 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 Klinisch Noodzakelijke Targets (KNT) opgesteld. Deze lijsten zijn in tripartite werkoverleggen afgestemd met vertegenwoordigers van de CieBAG en de NFK.

### Doel

Voor de samenstelling van de KNT-lijsten is per tumortype een overzicht gemaakt van targets met consequenties voor de behandeling. Het doel hiervan is om de bekendheid van de noodzakelijk te testen targets 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 targets 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 KNT-lijsten en het begeleidend document dienen als overzicht van de targets die getest worden voor het bepalen van de optimale behandeling, en niet als lijsten van targets 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 targets genoemd welke behandelconsequenties hebben anders dan het geven van systeemtherapie.