

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33832> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Krens, Lisanne

Title: Refining EGFR-monoclonal antibody treatment in colorectal cancer

Issue Date: 2015-07-02



Chapter 12



Nederlandse samenvatting



In Nederland wordt jaarlijks bij circa 10.900 mensen dikkedarmkanker vastgesteld. De meest toegepaste behandelingen bij dikkedarmkanker zijn: een operatie, bestraling (radiotherapie) en behandeling met chemotherapie en antilichamen. Vaak is een combinatie van behandelmethoden nodig. Epidermale groei factor receptor (EGFR) antilichamen, zoals cetuximab en panitumumab zijn niet effectief gebleken bij de behandeling van patiënten met een *KRAS* mutante dikkedarmkanker. Ongeveer 40 % van de patiënten met een dikkedarmtumor heeft een mutatie in het *KRAS* gen. Indien behandeling met klassieke chemotherapie niet meer werkt zijn er voor deze patiëntengroep nog maar weinig behandelopties over. In dit promotieonderzoek is onderzoek gedaan naar drie verschillende manieren om de behandeling met EGFR-antilichamen te optimaliseren. Hierbij lag het accent op:

1. de effecten van statines bij de behandeling van dikkedarmtumoren met EGFR antilichamen;
2. de effecten van het FCGR3A polymorfisme en de effectiviteit van cetuximab;
3. de farmacokinetiek van cetuximab en panitumumab in patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

De *KRAS* mutatie in de tumor van deze patiëntengroep leidt tot een voortdurende productie van het *KRAS* eiwit en een continue activatie van de eiwitten: RAS, RAF en MAPK, zodat ‘upstream’ remming van de EGF-receptor geen zin heeft. Cholesterol verlagende statines remmen HMG-CoA reductase en hierdoor de vorming van farnesylgroepen (C15-groepen) en geranylgeranylgroepen (C17- groepen). Deze twee groepen worden gebruikt om eiwitten, waaronder *KRAS* te prenyleten en te activeren. Bij de prenylatie worden aan het *KRAS* eiwit C15- of C17 groepen gekoppeld. Door deze prenylatie wordt het *KRAS* eiwit lipofieler en verplaatst het zich naar het celmembraan, waar het zich verankert en zijn functie kan uitoefenen.

Statines en andere *KRAS* modulatoren, zoals bisfosfonaten en prenyltransferase remmers hebben mogelijk een effect op de expressie van het mutante *KRAS* eiwit omdat door een afgenomen prenylering minder *KRAS* eiwit geactiveerd wordt. (Deze fenotypische conversie leidt tot een meer wild type tumor en de hypothese is dat deze tumoren daardoor weer gevoelig worden voor de behandeling met EGFR-antilichamen.

In **hoofdstuk 2** worden de behandel-effecten van statines en verschillende andere *KRAS* modulatoren bij patiënten met kanker beschreven. Dit overzicht laat zien dat combinatie van *KRAS* modulatoren en EGFR-antilichamen mogelijk effectief kan zijn bij patiënten met een *KRAS* mutante tumor.

In de preklinische “proof of concept” studie beschreven in **hoofdstuk 3** wordt het effect van de combinatie van simvastatine en cetuximab onderzocht in vier verschillende *KRAS* mutante en wildtype tumor cellijnen. Het doel van deze studie was om te onderzoeken of deze tumor cellijnen door gelijktijdige behandeling met simvastatine weer gevoelig worden voor de behandeling met EGFR antilichamen. Met behulp van de Westernblot analyse werd aangetoond dat simvastatine de verplaatsting van *KRAS* eiwit van het cytoplasma naar het celmembraan remt. Het *KRAS* eiwit is hierdoor waarschijnlijk minder actief. In de *KRAS* G13D mutante cellijnen, LoVo en HCT 116, resulteerde combinatie behandeling met simvastatine en cetuximab in verminderde groei. Dit effect op de cel groei werd niet gezien in de *KRAS* wildtype cellijn A431 en de *KRAS* mutante SW480 cellijn (G12V).

In een retrospectieve cohortanalyse van de CAIRO2 studie (**hoofdstuk 4**) is het effect van statinegebruik op de progressievrije overleving in de patiënten met *KRAS* mutante dikkedarmkanker behandeld met cetuximab onderzocht. Bij deze studie zijn alle in Nederland geregistreerde statines meegenomen. Statinegebruik leidde in deze patiëntengroep niet tot een betere progressievrije overleving ten opzichte van niet-statinegebruikers.

In twee multicenter klinische trials (**hoofdstuk 5 en 6**) zijn patiënten met een gemetastaseerd *KRAS* mutant colorectaal carcinoom in de derde lijn behandeld met dagelijks 80 mg simvastatine en daarnaast wekelijks cetuximab (RASTAT-C studie) of tweewekelijks panitumumab (RASTAT-P). De hypothese was dat de behandeling met de combinatie simvastatine met een EGFR- antilichaam een progressie vrije overleving geeft van 12.5 weken; deze overleving is gelijk aan de overleving die gezien wordt in *KRAS* wildtype patiënten. Deze studies werden opgezet volgens het Simon two-stage design. Dit betekent dat halverwege de studie, na inclusie van de helft van de benodigde patiënten een geplande interim analyse van het effect van de behandeling plaatsvindt. Bij een positief resultaat, mag de studie gecontinueerd worden en worden de overige patiënten geïnccludeerd in de studie. Bij de geplande interim analyse van de RASTAT-C en RASTAT-P was de progressie vrije overleving bij patiënten behandeld met simvastatine en een EGFR-antilichaam niet gelijk aan de progressievrije overleving die gezien wordt in *KRAS* wildtype patiënten. Beide studies werden gestopt na de geplande interim analyse.

Antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) zorgt er voor dat de kankercel door afweercellen, waaronder macrofagen, kapot gemaakt wordt. Dit wordt ook wel lysis genoemd. De Fc-gamma receptoren op macrofagen herkennen het Fc-fragment van het antilichaam en binden hieraan. Deze binding veroorzaakt lysis van de kankercel. Een belangrijk verondersteld werkingsmechanisme van cetuximab is ADCC en vervolgens lysis van de dikkedarmkankercel. Het kiembaan polymorfisme (rs396991) in het gen dat codeert voor de Fc-gamma receptor 3A (*FCGR3A*) zorgt er voor dat het aminozuur fenylalanine verandert in valine. Deze verandering van aminozuur veroorzaakt mogelijk veranderingen in de affiniteit van de *FCGR3A* voor het EGFR antilichaam cetuximab. Verschillende studies hebben gekeken naar het effect van het polymorfisme op de effectiviteit van cetuximab. De uitkomsten waren echter zeer variabel en dit leidde niet tot duidelijke conclusies. Met behulp van een individuele patiëntendata meta-analyse (**hoofdstuk 7**) werd gekeken naar het effect van het *FCGR3A* polymorfisme en cetuximab effectiviteit in patiënten met *KRAS* mutante en wild type dikkedarmtumoren. Het *FCGR3A* polymorfisme had geen invloed op de progressievrije overleving van patiënten met een *KRAS* mutante dikkedarm tumor.

Cetuximab en panitumumab worden beiden toegepast bij patiënten met vergevorderde of gemetastaseerde ziekte. Door een uitgebreide voorbehandeling met bijvoorbeeld chemotherapie of gemetastaseerde ziekte presenteert een deel van deze patiënten zich met nier- en leverfunctiestoornissen. De toepassing van panitumumab en cetuximab is echter alleen onderzocht bij patiënten met een goede nier- of leverfunctie. Deze twee case reports (**hoofdstuk 8 en 9**) laten zien dat de farmacokinetiek van cetuximab en panitumumab in patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet verschilt van patiënten zonder nier- of leverfunctiestoornissen. Dosis verlaging is niet noodzakelijk en de behandeling lijkt veilig.

Tot slot worden in **hoofdstuk 10** de resultaten van het gehele onderzoek in dit proefschrift bediscussieerd en wordt een toekomstperspectief voor verder onderzoek geschetst. Ondanks de aanwijzingen vanuit het preklinisch *in vitro* onderzoek dat statines, *KRAS* mutante dikkedarmkanker cellen gevoelig kunnen maken voor EGFR antilichamen leidde het gebruik van statines in de prospectieve studies en de cohortanalyse echter niet tot een verbeterde

progressie vrije overleving. Daarnaast was de effectiviteit van cetuximab niet verschillend voor de verschillende FCGR3A polymorfismen. De behandelingsmogelijkheden van patiënten met een *KRAS* mutante tumor blijven uiterst beperkt en andere therapieën zijn nodig om patiënten met een *KRAS* mutante dikkedarmtumor te behandelen.

De bijwerking van huidtoxiciteit voorkomen is belangrijk om het effect van de EGFR-antilichamen te maximaliseren. De identificatie van SNPs geassocieerd met huidtoxiciteit dragen mogelijk bij aan een verdere optimalisatie en nieuwe inzichten van de therapie met EGFR-antilichamen.

Tenslotte laten de gepresenteerde case reports zien dat dosisaanpassingen niet noodzakelijk zijn bij lever- en nierfunctiestoornissen. Dit zal echter in de toekomst in grotere patiëntenstudies onderzocht moeten worden.

