

Appunti di genomica e oncologia

Importanza clinica delle mutazioni KRAS



Cos'è il carcinoma colorettaie

Le neoplasie maligne dell'intestino crasso e del retto sono collettivamente note con il nome di carcinoma colorettaie. Questo tipo di carcinoma è comune nei paesi sviluppati, mentre è molto meno frequente nei paesi in via di sviluppo. Nel 2008, nel mondo sono stati diagnosticati 1,2 milioni di nuovi casi di carcinoma colorettaie, con oltre 60.000 decessi imputabili alla malattia.¹

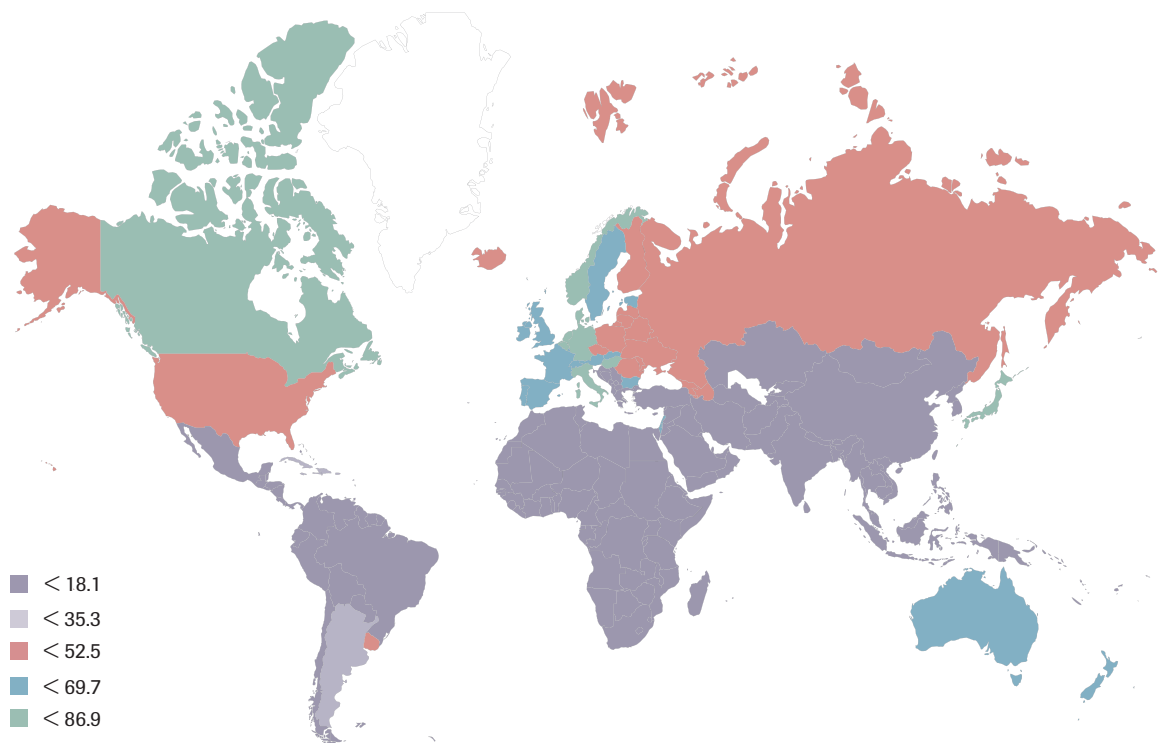
Nella maggior parte dei casi (circa il 70%), il carcinoma colorettaie non è una patologia ereditaria e la sua insorgenza può quindi essere prevenuta.² In circa il 20% dei casi, è invece presente una componente di ereditarietà o familiarità.²

A prescindere da queste ultime, esistono poi altri fattori di rischio, come l'età avanzata, le patologie infiammatorie intestinali, i regimi alimentari ricchi di grassi e/o carne rossa, la sedentarietà.³

Circa l'80% dei carcinomi colorettaiei ha origine dai polipi, neoplasie che si creano nella parete intestinale.⁴

Lo screening consente di individuare l'eventuale presenza di polipi e di neoplasie localizzate prevenendo in tal modo lo sviluppo di una patologia avanzata.

Incidenza del carcinoma colorettaie per 100.000 abitanti



Poliposi benigna del colon

In oltre il 95% dei casi, i carcinomi coloretali hanno origine dall'epitelio ghiandolare che riveste l'intestino e prendono il nome di adenocarcinomi. Altri tipi di neoplasie che si originano nel colon e nel retto, come per esempio i tumori carcinoidi e i tumori stromali gastro-intestinali (GIST), sono meno frequenti.

La sintomatologia del carcinoma coloretale può essere aspecifica e non essere evidente nelle fasi iniziali della malattia. I sintomi principali sono: emorragie, modifiche nell'appetito e nell'evacuazione intestinale, dolori addominali, calo ponderale, astenia. La diagnosi del carcinoma coloretale si pone tipicamente sulla base di una colonscopia e di una biopsia.

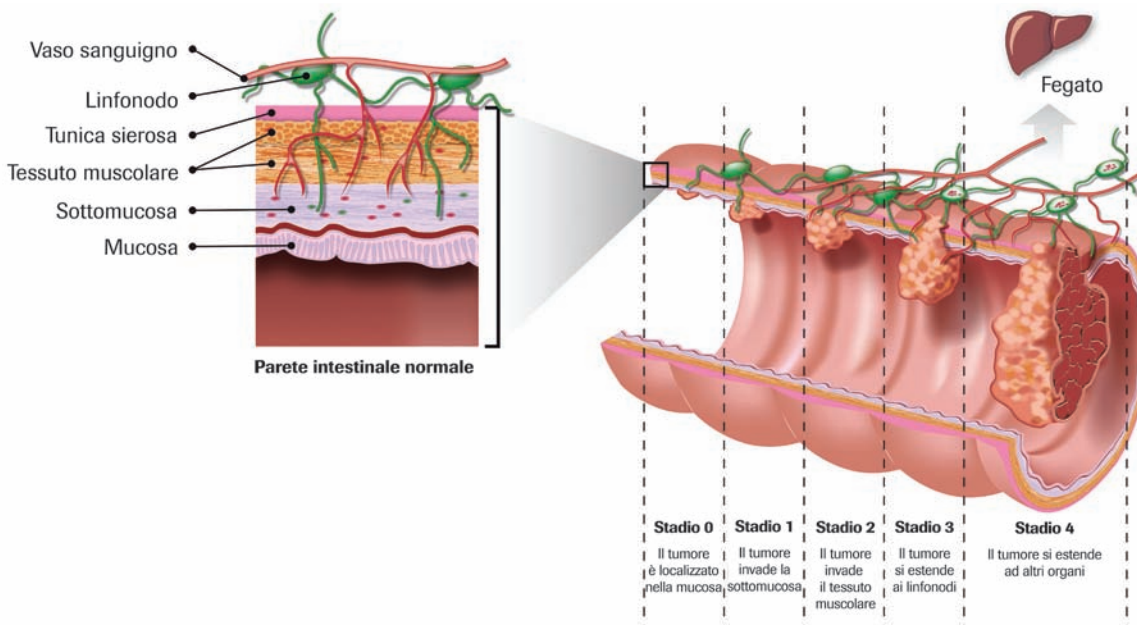
Opzioni terapeutiche per il carcinoma coloretale

Il trattamento del carcinoma coloretale dipende dallo stadio della malattia. Il trattamento primario per la malattia in fase iniziale (stadi da I a III) è la resezione chirurgica. Quando la patologia è localizzata, questo intervento è spesso risolutivo. Per lo stadio III della malattia,

possono essere utili anche la chemioterapia adiuvante o la radioterapia adiuvante (solo carcinoma del retto). Per la patologia metastatica (stadio IV), si richiede invece una terapia sistemica.

La terapia sistemica per il carcinoma coloretale metastatico si basa sull'utilizzo di farmaci citotossici e a bersaglio mirato, somministrati in monoterapia o in terapia di combinazione. Da svariati decenni, le fluoropirimidine rappresentano i chemioterapici di base per il trattamento del carcinoma coloretale metastatico. Le fluoropirimidine costituiscono un'opzione terapeutica efficace sia che vengano somministrate per via endovenosa (5-fluorouracile), sia che vengano assunte per os (capecitabina). Nell'ultimo decennio, sono apparse sul mercato nuove terapie citotossiche (irinotecano, ossaliplatino) e a bersaglio mirato (bevacizumab, cetuximab, panitumumab), che hanno notevolmente modificato il quadro del trattamento della patologia metastatica. Con l'avvento di queste nuove terapie, il tempo medio di sopravvivenza complessiva dei pazienti con carcinoma coloretale metastatico è aumentato da 12 mesi con la monoterapia a base di fluoropirimidine fino a circa 2 anni con la terapia di combinazione.

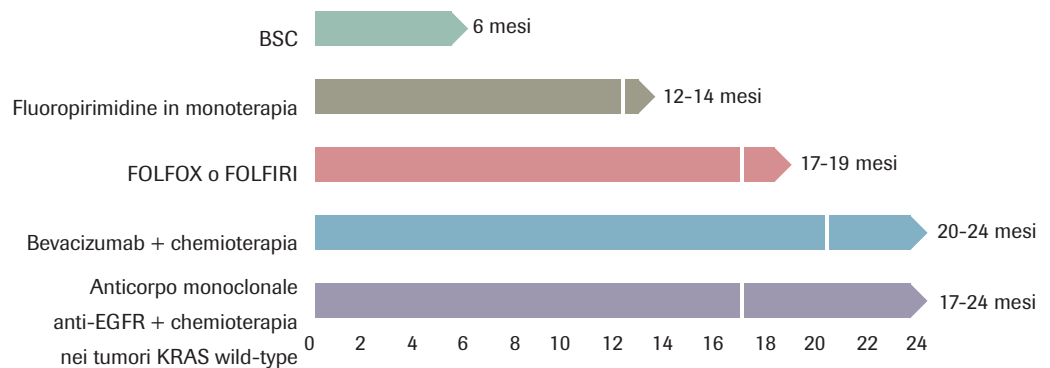
Rappresentazione grafica della progressione del carcinoma del colon (intestino crasso)



Opzioni terapeutiche per il carcinoma coloretta

Le terapie di prima linea per il carcinoma coloretta metastatico prevedono generalmente la somministrazione di una fluoropirimidina associata all'ossaliplatino o all'irinotecano e a un farmaco a bersaglio mirato. La terapia viene continuata per un periodo fisso (solitamente 6 mesi) o fino alla progressione della malattia, a seconda della tossicità, della preferenza del paziente e della risposta del tumore. La sequenza dei farmaci utilizzati nelle linee terapeutiche successive sembra essere meno importante rispetto all'esposizione a tutti i farmaci attivi in un dato momento dell'iter terapeutico.

Guadagno di sopravvivenza con le terapie di combinazione per il carcinoma coloretta metastatico



BSC = Miglior terapia di supporto

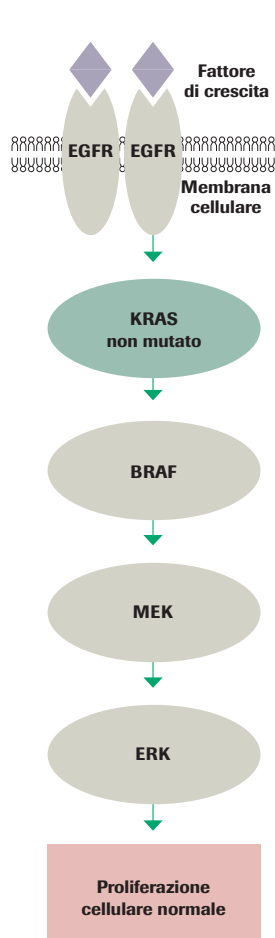
FOLFIRI = 5-fluorouracile, leucovorina e irinotecano

FOLFOX = 5-fluorouracile, leucovorina e ossaliplatino

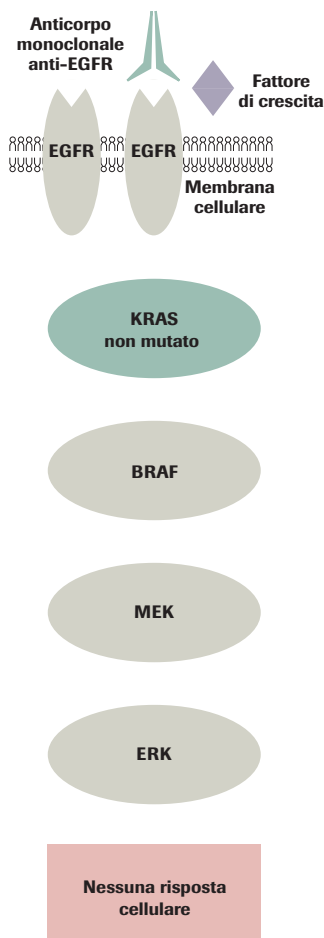
Cos'è KRAS

Il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) appartiene alla famiglia ErbB dei recettori di superficie cellulare. È anche chiamato con il nome di HER-1 ed ErbB1. Nelle cellule normali, i fattori di crescita si legano all'EGFR e attivano diverse vie di trasduzione del segnale, tra cui la via della proteinchinasi attivata dai mitogeni RAS (MAPK) e la via della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K), che regolano la differenziazione, la proliferazione, la migrazione, l'invasione, l'angiogenesi e l'apoptosi cellulare.

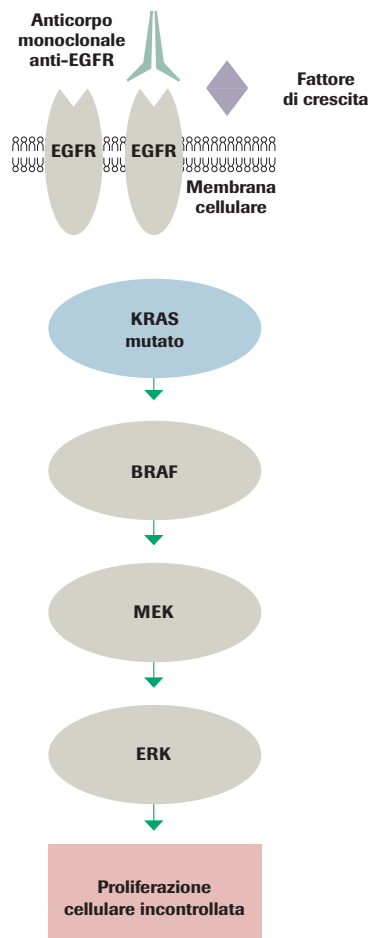
Regolazione della trasduzione del segnale della via dell'EGFR nelle cellule con KRAS non mutato



Trasduzione del segnale della via dell'EGFR nelle cellule con KRAS non mutato soppressa da anticorpi monoclonali anti-EGFR



Disregolazione della trasduzione del segnale della via dell'EGFR nelle cellule con KRAS mutato



KRAS è una piccola proteina G che costituisce parte integrante della via di segnale RAS/MAPK. Funge da switch molecolare e passa ciclicamente da una forma attivata (on) a una forma inattivata (off). Le mutazioni del gene KRAS determinano un'anomalia delle proteine KRAS che presentano sempre la forma attivata. Ciò comporta a sua volta l'attivazione oncogenica della via di segnale RAS/MAPK e una crescita cellulare anomala. Inoltre, le mutazioni KRAS bypassano a monte gli inibitori farmacologici della via di segnale RAS/MAPK, come per esempio gli anticorpi monoclonali anti-EGFR.

Le mutazioni KRAS si verificano nel 35-45% dei carcinomi coloretali.⁴ Nel restante 60% circa, il tumore non presenta mutazioni KRAS e viene pertanto definito come KRAS wild-type (normale o non mutato). Nei carcinomi coloretali sono state individuate oltre 5.700 mutazioni puntiformi diverse del gene KRAS. Una percentuale elevata di queste mutazioni si verifica nei codoni 12 o 13.⁵ Altre mutazioni KRAS, che si verificano nei codoni 61, 63, 117, 119 e 146, sono molto meno comuni.

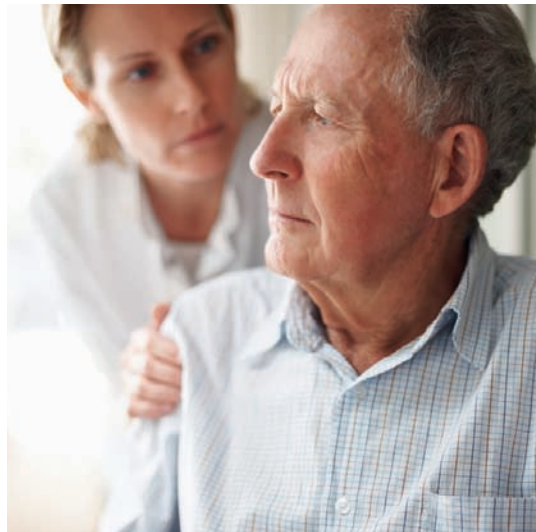
Mutazioni KRAS nei carcinomi coloretali⁵

Mutazioni	Codone	Frequenza	Percentuale sul totale
G12D	12	2,024	35.2
G12V	12	1,305	22.7
G13D	13	921	16.0
G12C	12	487	8.5
G12S	12	405	7.1
G12A	12	359	6.3
Altra G13	13	80	1.4
G12R	12	67	1.2
Tutte Q61	61	44	0.8
Altro	-	52	0.8
Totale		5,744	100

Mutazioni KRAS nei carcinomi colorettali

Attualmente esistono valide prove a sostegno del fatto che lo stato delle mutazioni KRAS rappresenta un marcatore tumorale predittivo dell'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-EGFR. La terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR è utile nei pazienti affetti da carcinoma colorettale con gene KRAS non mutato, mentre non è efficace o può addirittura risultare dannosa nei pazienti con mutazioni KRAS.

Tutte le neoplasie maligne derivano dall'acquisizione di una serie di anomalie nella sequenza del DNA (mutazioni), molte delle quali finiscono con l'avvantaggiare la crescita delle cellule portatrici di queste anomalie. Su queste modificazioni genetiche è attualmente disponibile una grande quantità di dati pubblicati nella letteratura scientifica. Il catalogo delle mutazioni somatiche nei tumori¹⁵ (COSMIC) è finalizzato all'archiviazione dei dati relativi alle mutazioni somatiche e contiene varie informazioni inerenti alle neoplasie maligne nell'uomo. COSMIC è un database internazionale disponibile attraverso il Wellcome Trust del Regno Unito e periodicamente aggiornato.



L'incidenza e la frequenza delle mutazioni responsabili del carcinoma coloretale sono state aggiornate nella versione 49 del COSMIC. La tabella e il grafico sotto riportati elencano le principali mutazioni segnalate.

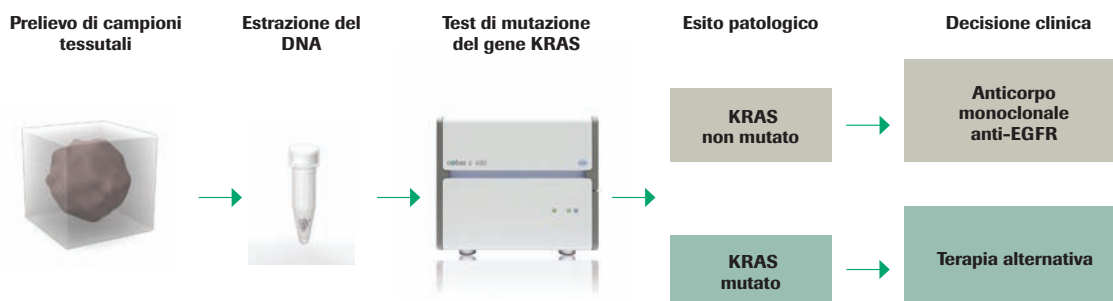
COSMIC versione 49 - Intestino crasso

Modifiche di aminoacidi	Codice COSMIC	Segnalazioni	Frequenza (%)
G12D	521	2,689	34.0
G12V	520	1,793	22.7
G13D	532	1,440	18.2
G12C	516	652	8.2
G12A	522	490	6.2
G12S	517	429	5.4
G12R	518	100	1.3
G13C	527	38	0.5
G13D	18793	26	0.3
Q61H	554	19	0.2
G13R	529	17	0.2
A146T	19404	16	0.2
G13D	531	13	0.2
Q61H	14201	11	0.1
Q61H	555	11	0.1
G13V	534	10	0.1
G13A	533	9	0.1
Q61L	553	9	0.1
G13S	528	8	0.1
L19F	20818	6	0.1
Q61R	552	5	0.1
G12F	512	4	0.1
Q61K	549	4	0.1
V14I	12722	4	0.1
Tutti gli altri		113	1.4
Totale		7,916	100

Test di mutazione del gene KRAS nella pratica clinica

La validità del test di mutazione del gene KRAS ai fini della valutazione dell'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-EGFR nel carcinoma coloretale metastatico è attualmente sostenuta da importanti organizzazioni oncologiche negli Stati Uniti e in Europa, tra cui la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la National Cancer Comprehensive Network (NCCN) e la European Society for Medical Oncology (ESMO).

Inoltre, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) attualmente specifica che gli anticorpi monoclonali anti-EGFR devono essere utilizzati nei pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico con gene KRAS non mutato.¹⁶ Anche la Food and Drug Administration (FDA) americana riconosce che gli anticorpi monoclonali anti-EGFR non apportano alcun beneficio ai pazienti affetti da carcinomi che presentano mutazioni KRAS nei codoni 12 o 13.¹⁷



Linee guida cliniche per gli anticorpi monoclonali anti-EGFR nel carcinoma coloretale metastatico

Organizzazione	Anno	Raccomandazione
ASCO Parere clinico provvisorio ¹⁵	2009	“Sulla base delle revisioni sistematiche della letteratura in materia, tutti i pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico, candidati alla terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR dovrebbero sottoporsi al test di mutazione del gene KRAS in un laboratorio certificato secondo gli emendamenti alla legge statunitense per il miglioramento dei laboratori clinici Clinical Laboratory Improvement Act (CLIA). Nel caso in cui venga rilevata una mutazione KRAS nel codone 12 o 13, i pazienti affetti da carcinoma coloretale non devono essere trattati con un regime terapeutico che preveda la somministrazione di anticorpi monoclonali anti-EGFR.”
ESMO ¹⁶	2010	“L'attività degli anticorpi monoclonali anti-EGFR è limitata ai tumori con gene KRAS non mutato e pertanto tale terapia non deve essere utilizzata nei carcinomi colorettali con mutazioni KRAS.”
NCCN ¹⁷	2011	“Una parte consistente della letteratura recente ha dimostrato che le neoplasie che presentano una mutazione nel codone 12 o nel codone 13 del gene KRAS sono fondamentalmente insensibili agli inibitori dell'EGFR. Il panel di esperti pertanto raccomanda vivamente la genotipizzazione KRAS del tessuto tumorale in tutti i pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico. I pazienti con mutazioni KRAS note nel codone 12 o 13 non dovrebbero essere trattati con inibitori dell'EGFR, in quanto non esiste virtualmente alcuna possibilità che ne traggano beneficio e l'esposizione del paziente alla tossicità e ai costi del trattamento appare del tutto ingiustificata. Dalle linee guida nel loro complesso è implicito che le raccomandazioni NCCN si riferiscano esclusivamente ai pazienti affetti da patologia tumorale con gene KRAS non mutato.”

Ruolo di KRAS nell'assistenza sanitaria personalizzata

Come sottolineano i dati precedenti, lo stato delle mutazioni KRAS svolge un ruolo fondamentale nell'aiutare i medici a decidere se un paziente affetto da carcinoma coloretale a uno stadio avanzato possa potenzialmente trarre beneficio sotto il profilo clinico da una terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR. Gli inibitori dell'EGFR sono inefficaci nei confronti dei tumori con mutazioni KRAS e pertanto il trattamento con questi farmaci espone i pazienti a un rischio evitabile di tossicità e a inutili spese terapeutiche.

La determinazione dello stato delle mutazioni KRAS è importante non solo per assicurare che i pazienti non vengano esposti a un rischio evitabile di tossicità, ma anche per ridurre al minimo il dispendio di tempo e costi che una terapia inefficace solitamente comporta.

La possibilità di selezionare i pazienti con la maggior probabilità di trarre beneficio dagli inibitori dell'EGFR riduce gli oneri individuali e collettivi spesso associati alle terapie oncologiche.

Il risparmio sui costi della terapia per 1.000 pazienti che evitano la terapia con inibitori dell'EGFR ammonterebbe nei soli Stati Uniti a 20-40 milioni di dollari USA.²¹

Secondo uno studio australiano,²² i test per migliorare l'outcome clinico ridurrebbero i costi superflui da parte dei pazienti non responsivi, con la possibilità di realizzare un risparmio netto di 4,5-6,5 milioni di dollari all'anno nella sola spesa farmaceutica.

Gli autori proseguono sottolineando come sia ancora più importante il fatto che i pazienti non responsivi agli inibitori dell'EGFR possano iniziare una terapia oncologica alternativa (per esempio con il bevacizumab) presumibilmente più efficace nel loro caso specifico.



Le linee guida emesse nel 2008 per il carcinoma coloretale dalla rete nazionale statunitense per la ricerca sul cancro NCCN (National Comprehensive Cancer Network) raccomandano il test di mutazione del gene KRAS in tutti i pazienti oncologici affetti da carcinoma coloretale candidati alla terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR.²³ Inoltre, l'ASCO ha emesso recentemente un parere clinico provvisorio nel quale si afferma che “nel caso in cui si rilevi una mutazione KRAS i pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico non dovrebbero essere sottoposti a terapia con anticorpi monoclonali anti-EGFR.”¹⁸

Sulla base di questi riscontri, gli enti normativi europei hanno attualmente approvato l'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-EGFR solo nei pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico con gene KRAS non mutato e pertanto impongono che prima dell'inizio di tale terapia i pazienti vengano sottoposti al test di mutazione del gene KRAS in un contesto sanitario specialistico.

Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: HYPERLINK "<http://globocan.iarc.fr>"<http://globocan.iarc.fr>
2. Benson AB 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *J Manag Care Pharm* 2007;13(6 Suppl C):S5-18
3. Fearon ER, Bommer GT. Molecular Biology of Colorectal Cancer, In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds) *Cancer: principles and practice of oncology*, 8th edition
4. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-47
5. Catalogue of somatic mutations (COSMIC), COSMIC release v42, large intestine; HYPERLINK "<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>"<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>
6. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
7. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65
8. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34
9. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17
10. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2010 (abstr281)*
11. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71
12. Maughan T, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based combination chemotherapy (CT) in patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (ACRC): a randomised superiority trial (MRC COIN). *ECCO 15-34th ESMO Multidisciplinary Congress Berlin, Germany, 20-24 September 2009 (abstr 6LBA)*
13. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010 Oct 4 [Epub ahead of print]
14. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 Oct 4. [Epub ahead of print]
15. HYPERLINK "<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>"<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>
16. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use. Available from: HYPERLINK "<http://www.ema.europa.eu/ema/index>"<http://www.ema.europa.eu/ema/index>. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines>
17. Food and Drug Administration. Class labeling changes to anti-EGFR monoclonal antibodies, cetuximab (Erbix) and panitumumab (Vectibix): KRAS mutations. Available from: HYPERLINK "<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucml172905.htm>"<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucml172905.htm>
18. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2091-6
19. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, colon cancer, v1, 2011. Available from: HYPERLINK "<http://www.nccn.org/>"<http://www.nccn.org/>
20. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v93-7
21. Bouchie, A. The jury is no longer out. *BioCentury* 2008; 16 (25): A1-A5.
22. Australian Centre for Health Research. Improving the Quality Use of Medicines in Australia: Realising the Potential of Pharmacogenomics. October 2008
23. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. 2008 v.3

Impegnata per un ambiente migliore, Roche utilizza carta riciclata.

cobas KRAS test é un dispositivo medico-diagnostico in vitro CE



Roche Diagnostics SpA
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)

