

INDICAZIONI DI PERCORSO: TUMORI DEL COLON

PATRIZIA RACCA

COORDINATRICE DEL GDS NEOPLASIE COLO-RETTALI DELLA RETE
ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA




**Modulo 007_RES -
LOCANDINA**
Revisione n° 9
Data di emissione: 1
settembre 2022
**Approvato ed emesso in
originale**



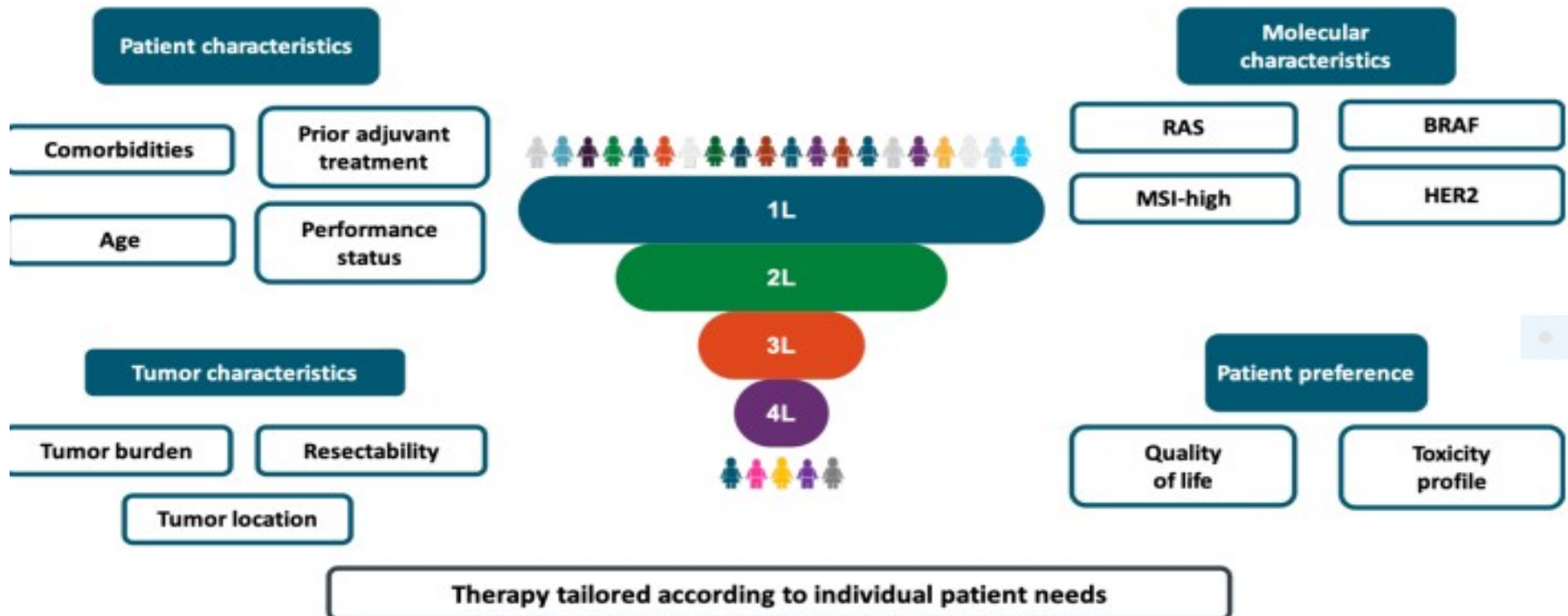
S.S. FORMAZIONE PERMANENTE E AGGIORNAMENTO

Evento Formativo Residenziale

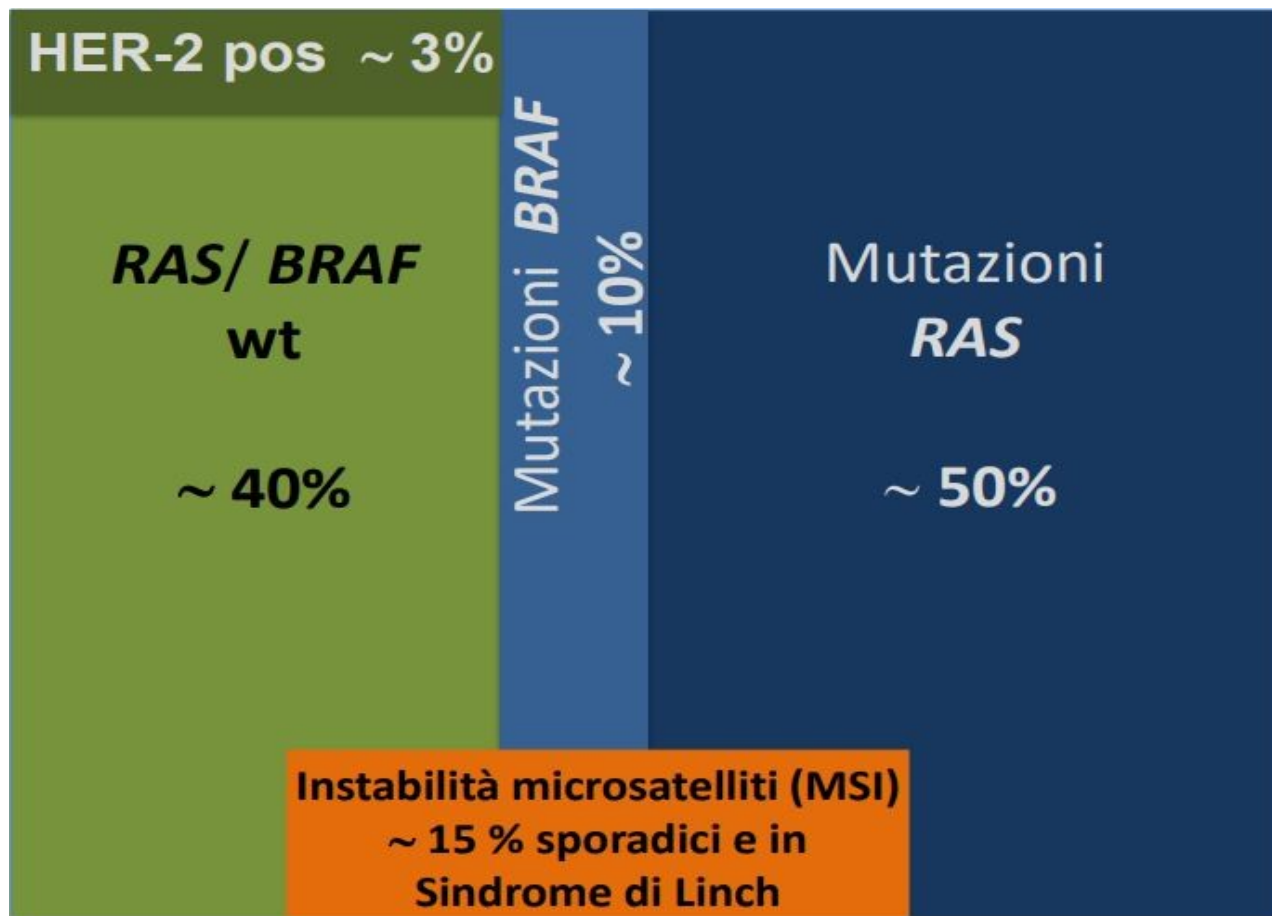
**Corso di aggiornamento per i Direttori
di Distretto: genetica oncologica e
Progetto Protezione Famiglie Fragili**

- 
- La caratterizzazione molecolare rappresenta un passaggio fondamentale prima di iniziare il trattamento del tumore del colon retto metastatico.
 - L'oncologia di precisione richiede che debbano essere individuate le caratteristiche molecolari della neoplasia, cioè i geni che ci aiutano a definire il percorso terapeutico.
 - Vi sono alcune alterazioni geniche che, se presenti, possono fornire al clinico informazioni molto importanti sull'aggressività biologica del tumore (ruolo prognostico) e sulla possibilità di rispondere o meno alle terapie (ruolo predittivo di risposta).

COSA INFLUENZA LE SCELTE DI TRATTAMENTO NEL MCRC?



ALTERAZIONI MOLECOLARI PIÙ FREQUENTI NEL MCRC

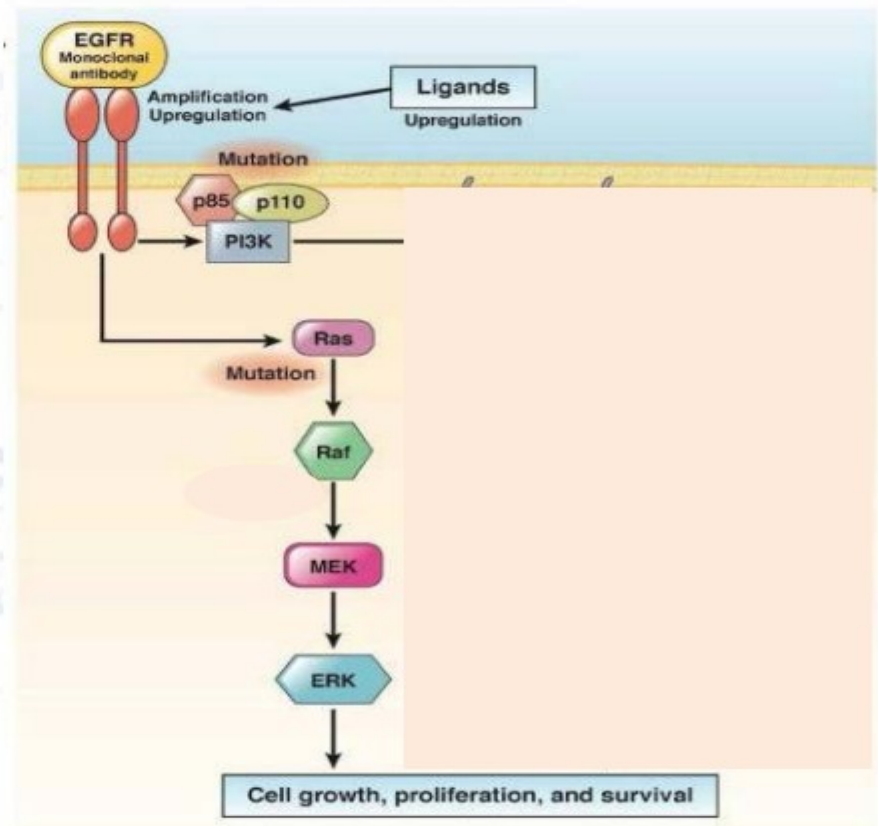


GENE RAS

Mutazioni del gene RAS

Il gene RAS codifica per una famiglia di proteine attivate dal recettore attivato EGFR e coinvolte nella trasmissione di segnali proliferativi.

Mutazioni di RAS sono presenti in circa il 50% dei tumori del colon metastatici e determinano un'attivazione costante della via di proliferazione cellulare, indipendentemente dalla stimolazione di EGFR.

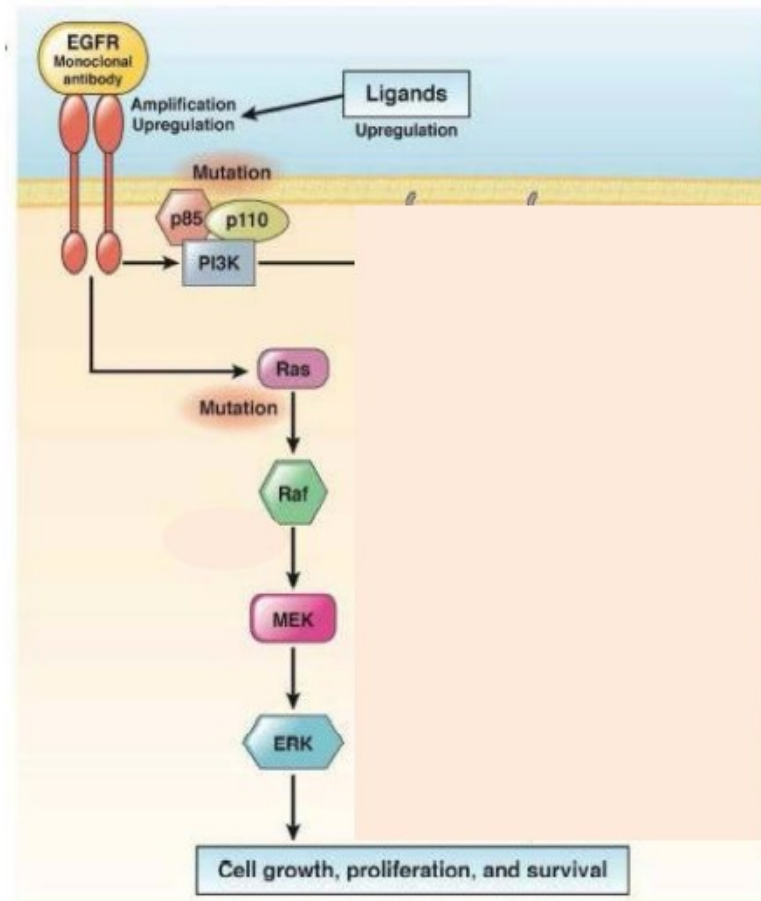


Da Carethers and Jung (2015) *Gastroenterology*, 149:1177-90, modificata.

GENE RAS

Attualmente sono disponibili anticorpi monoclonali anti-EGFR, che bloccano l'attivazione di EGFR e di conseguenza la trasduzione del segnale a valle.

In presenza delle mutazioni del gene RAS, i farmaci anti-EGFR sono inattivi.



Da Carethers and Jung (2015) *Gastroenterology*, 149:1177-90, modificata.

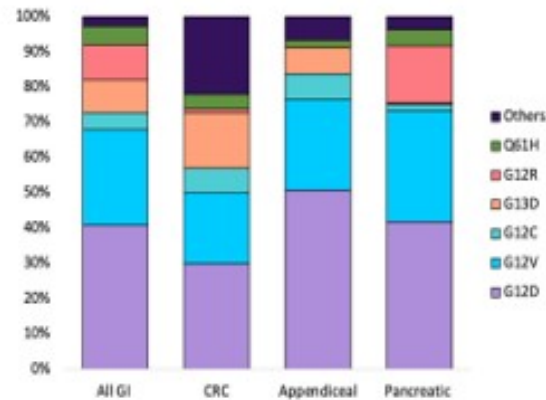
VARIANTI MUTAZIONI RAS

Most common KRAS variants in GI cancers

KRAS is the most frequently mutated gene of the RAS family, and KRAS mutations occur in approximately 50% of colorectal cancers.

The complexity of the signaling network and the heterogeneous features of the multiple KRAS mutant alleles have contributed to the difficulty in developing molecularly targeted therapies against mutant KRAS → historically considered to be undruggable

KRAS G12C accounts for approximately 7% of KRAS mutations in CRC, representing approximately 3% of all CRC patients



KRAS Variants	G12D	G12V	G12C	G13D	G12R	Q61H	Others
All GI	2675 (35.4%)	1776 (23.5%)	325 (4.8%)	401 (8.0%)	456 (8.7%)	348 (4.4%)	177 (20.1%)
CRC	889 (26.9%)	595 (28.8%)	208 (7.0%)	469 (15.8%)	31 (1.0%)	125 (4.2%)	454 (18.8%)
Appendiceal	49 (34.7%)	35 (25.7%)	10 (7.4%)	10 (7.4%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)	9 (8.4%)
Pancreatic	1543 (41.8%)	1345 (31.0%)	64 (1.8%)	11 (0.4%)	585 (16.1%)	175 (4.7%)	134 (3.6%)

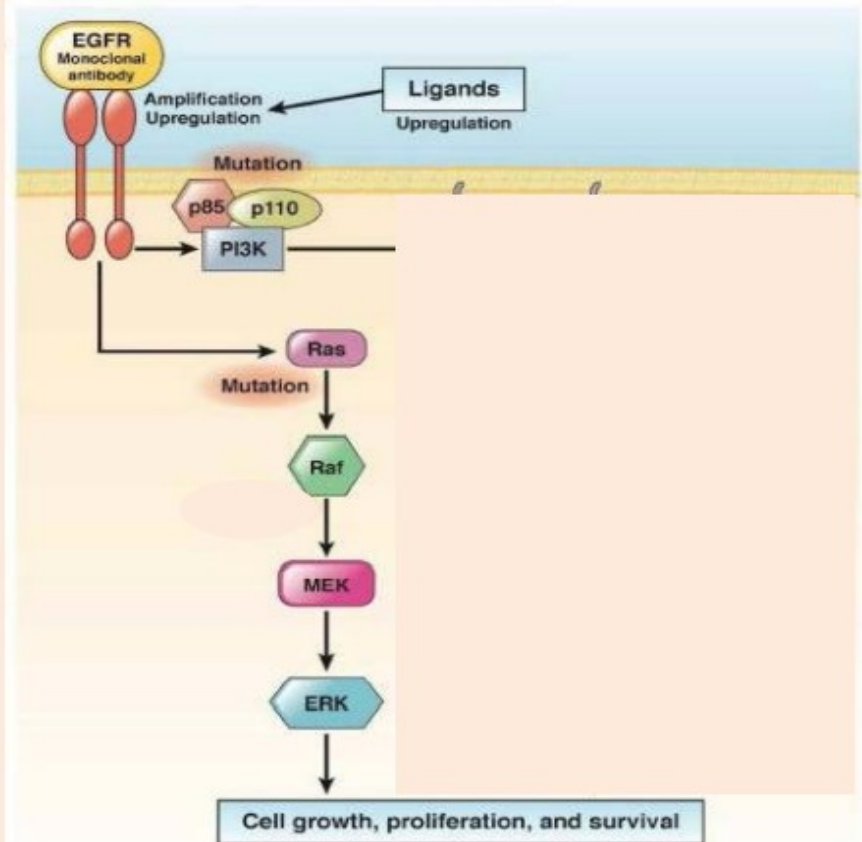
GENE BRAF

Mutazioni del gene BRAF

Il gene **BRAF** codifica per una proteina intracellulare che si trova a valle della proteina Ras, nella stessa via di trasmissione dei segnali proliferativi.

La mutazione del gene **BRAF**, presente in circa il **10%** dei tumori del colon, colpisce principalmente il dominio chinasi (esoni 15 o 11; > 90% delle mutazioni è **BRAF^{V600E}**) ed è mutuamente esclusiva con le mutazioni del gene **RAS**.

Mutazioni di **BRAF** → prognosi sfavorevole.



Da Carethers and Jung (2015) Gastroenterology, 149:1177-90, modificata.

RUOLO PROGNOSTICO DELLA MUTAZIONE DI BRAF

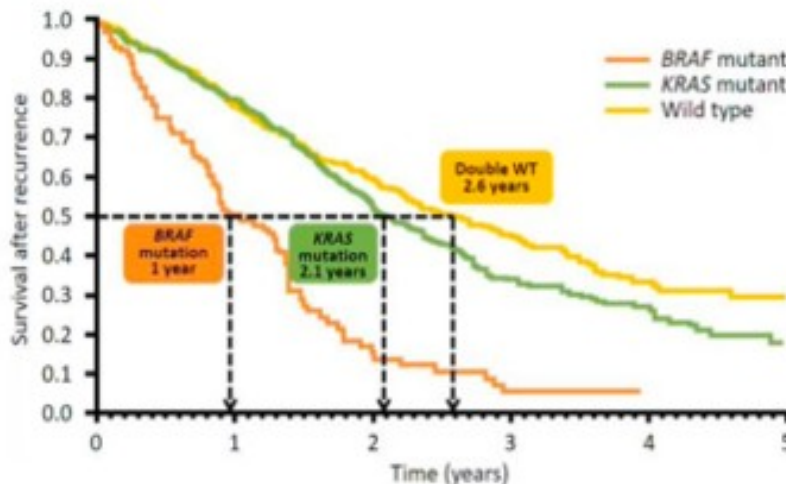
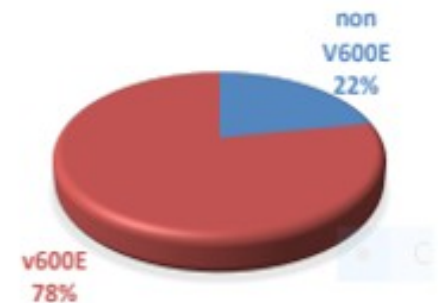
BRAF V600E is a CTG → CAG transversion at residue 1799 (T1799A), leading to an amino acidic substitution from valine to glutamic acid at codon 600 (p.V600E) in the exon 15 (V600EBRAF).

This results in a constitutively active kinase, 500-fold more active than BRAF wild type (WT)

- BRAF V600E muts occur in 5-10% of CRC.

- BRAF non-V600E muts occur in another 2,2% of CRC.

→ BRAF non-V600E muts are 22% of all BRAF mutations identified.



Overall survival of BRAF mut vs wild type is poorer

for BRAF mutant CRC (HR = 3.02, 95% CI = 2.32 to 3.93, $p < .001$)

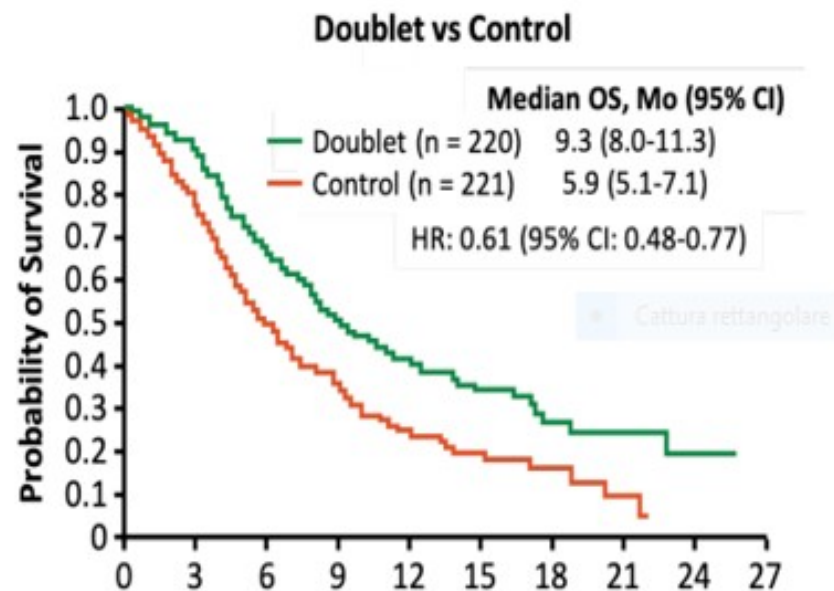
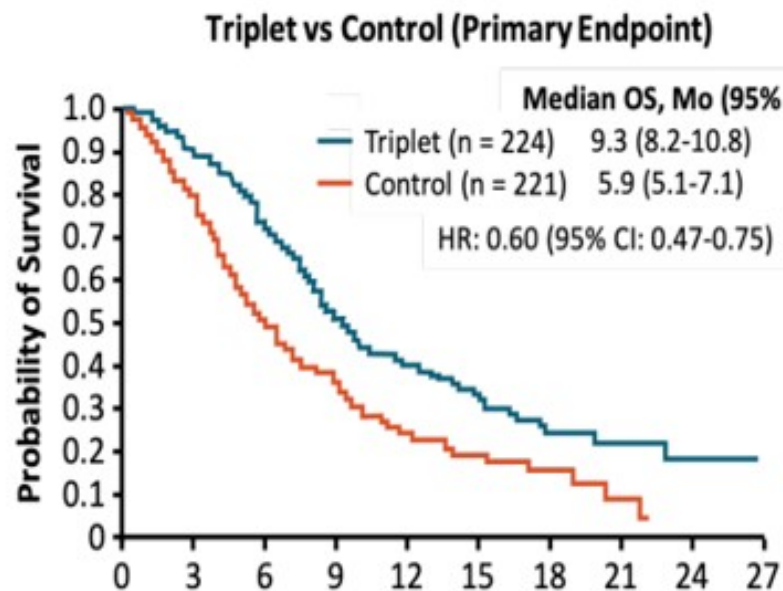
for KRAS mutant CRC (HR = 1.20, 95% CI = 1.01 to 1.44, $P < .04$)

vs wild-type.

RUOLO PREDITTIVO MUTAZIONE DI BRAF V600E

- La mutazione di BRAF va sempre ricercata con un test specifico. Da aprile 2022 abbiamo a disposizione una nuova terapia mirata, che diventa lo standard di cura nei pazienti con questa mutazione. Encorafenib, inibitore di BRAF, in combinazione con Cetuximab, un anticorpo monoclonale che inibisce il recettore per il fattore di crescita epidermico, agisce sulla via del segnale cellulare per bloccare la replicazione delle cellule neoplastiche.
- Lo studio Beacon, che ha portato all'approvazione e rimborsabilità del farmaco, ha arruolato 665 pazienti. I dati evidenziano miglioramenti della sopravvivenza globale, della risposta obiettiva e della sopravvivenza libera da progressione. La sopravvivenza globale mediana con Encorafenib in combinazione con Cetuximab ha raggiunto 9,3 mesi rispetto a 5,9 mesi nel braccio di controllo, costituito da chemioterapia più Cetuximab. A un anno il 41,5% era vivo rispetto al 24,8%, con una riduzione del rischio di morte del 40%. Il tasso di risposta obiettiva è stato del 20% rispetto al 2%. Inoltre, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 4,3 mesi in confronto a 1,5 mesi.

BRAF MUT: BEACON TRIAL, OS

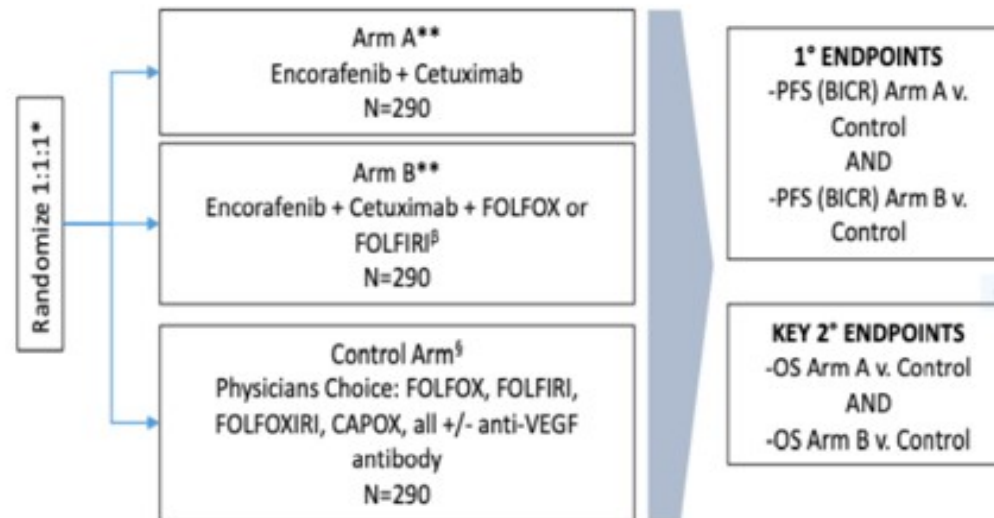


ONGOING TRIAL BRAF MUT I LINEA

BREAKWATER Study

Phase 3

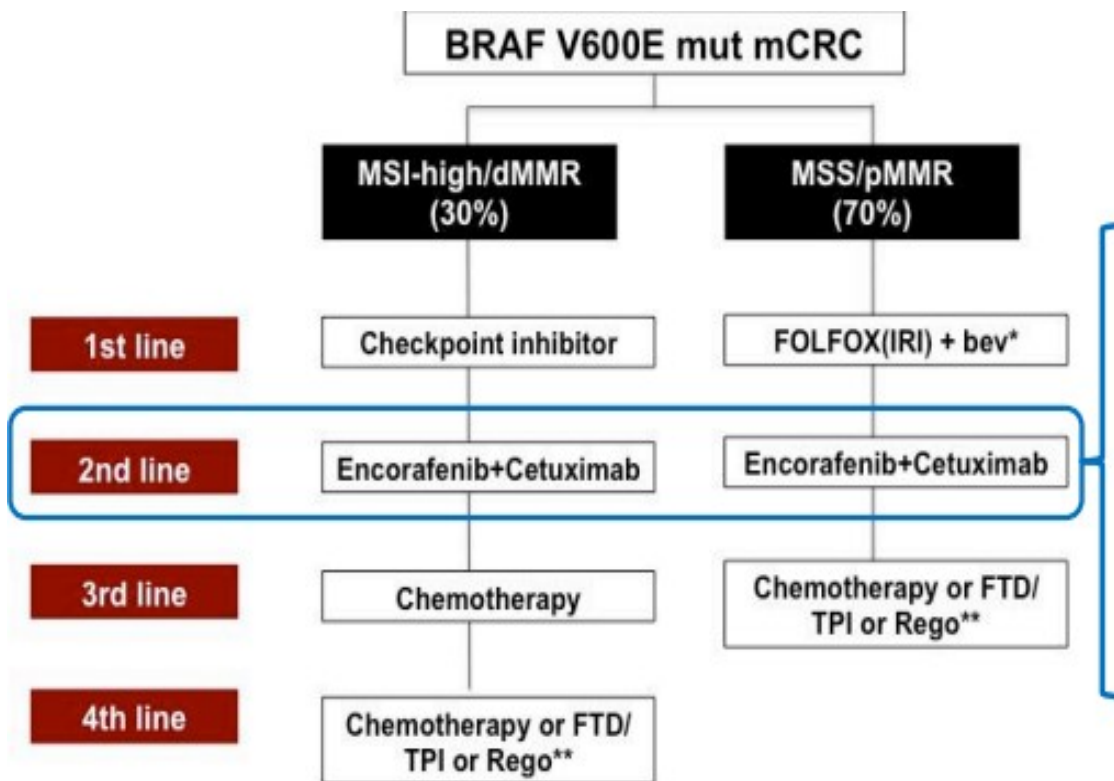
- Patients with *BRAF* V600E mutant mCRC and **no** prior systemic therapy in the metastatic setting



*Stratified by: ECOG PS 0 v. 1, Region US/Canada v. Western Europe v. ROW

**Same dosing as SLI; [§]FOLFOX or FOLFIRI based on SLI results; [§] No crossover

NEI PAZIENTI CON MUTAZIONE BRAF V600E



* Consider reintroduction after PD in the case of very good duration of response (PFS > 12 mos);

**based on previous treatments and their outcome

INSTABILITÀ DEI MICROSATELLITI

Instabilità dei microsatelliti (MSI)

I microsatelliti sono corte sequenze ripetute di mono-, di- o tetranucleotidi. L'instabilità dei microsatelliti è causata da mutazioni o epimutazioni (ipermetilazione del promotore di MLH1 in CRC sporadici) a carico dei geni del mismatch repair (MMR), il sistema deputato alla riparazione di accoppiamenti errati nel DNA.

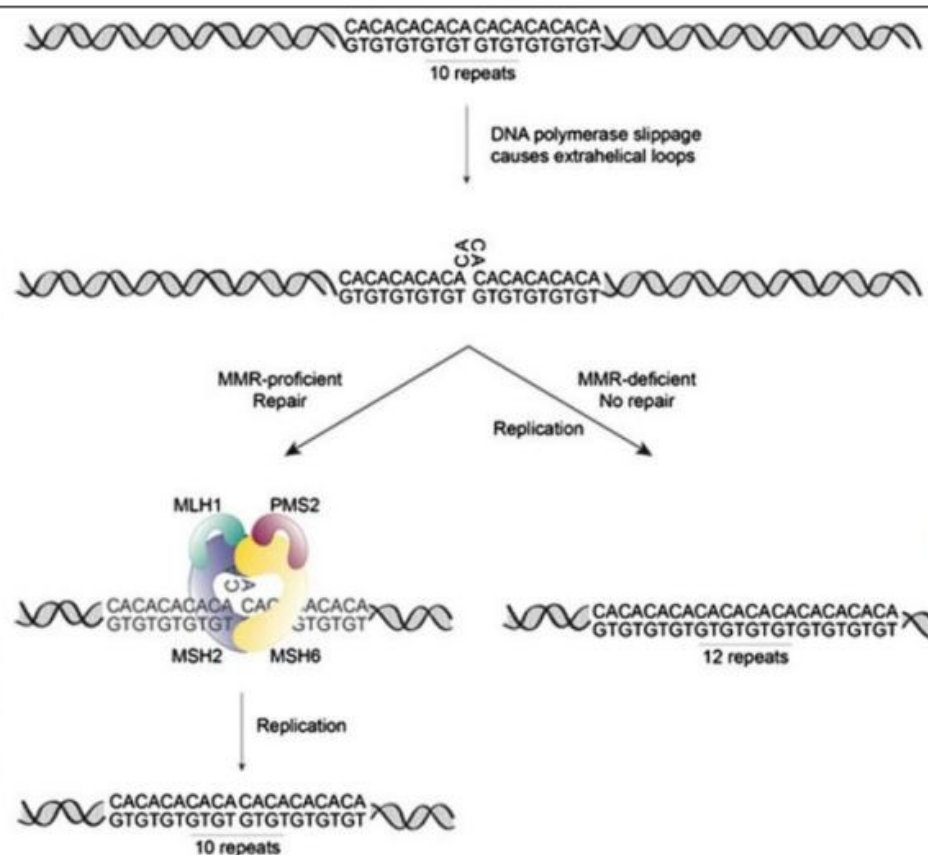


Figura da Paulin et al, in *Pathology and Epidemiology of Cancer*, Ed Springer, 2016

INSTABILITÀ DEI MICROSATELLITI

Due i metodi per determinare MSI (concordanza >94%):

- Diretto con test molecolare
- Indiretto con immunohistochimica

Perché ricercare espressione delle proteine del MMR?

- Screening per sindrome di Lynch
- Ruolo prognostico: i tumori MSI hanno miglior prognosi (ad eccezione dei casi MSI e mutazione BRAF V600E)
- Ruolo predittivo per responsività a 5-FU
- Indicazione a immunoterapia nel mCRC

SCREENING SINDROME DI LYNCH

- La forma di predisposizione ereditaria ai tumori coloretali più comune è la sindrome di Lynch, che ha una incidenza del 2.8% tra i pazienti con una nuova diagnosi di CCR e 2-5% tra i pazienti con diagnosi di cancro dell'endometrio .
- E' una condizione ereditaria associata ad un aumento di rischio di sviluppare nell'arco della vita diversi tipi di neoplasie, principalmente colonretto ed endometrio (ma anche ovaio, stomaco, tratto urinario, pancreas, vie biliari, tenue e cervello) ed è causata da varianti patogenetiche dei geni coinvolti nel riparo del MMR del DNA, in particolare MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6.

IMPORTANZA IDENTIFICAZIONE LYNCH

- Prevenzione nei soggetti portatori di una variante patogenetica dei geni MMR, affetti quindi dalla SL e ad alto rischio oncologico.
- L'approccio preventivo prevede in primo luogo l'identificazione dei pazienti oncologici affetti da Lynch con appropriati tests genetici costituzionali eseguiti su sangue periferico e successivamente l'identificazione dei famigliari sani portatori della stessa variante genetica utilizzando i tests genetici a cascata.
- Tutti i famigliari portatori della variante patogenetica sono poi candidati a protocolli di prevenzione personalizzati finalizzati alla diagnosi precoce e alla riduzione del rischio oncologico.
- Prevenzione:
 - Riduzione mortalità 70 % (parenti)
 - Riduzione secondi tumori (pazienti)



CRC/EC (tutte le età)

IHC 4 geni MMR

MMR normale

Probabilmente NON LYNCH, se:
- presenza di storia familiare suggestiva
- giovane età di insorgenza
- tumore multiplo
- n° polipi coloretali >10

MMR difettivo*

*se pattern atipico, utile valutazione MSI

Discussione gruppo multidisciplinare

d-MSH2/MSH6
d-MSH6
d-PMS2

d-MLH1/PMS2

MUTAZIONE SOMATICA p.V600E BRAF (solo per CRC)
a/o
IPERMETILAZIONE PROMOTORE MLH1

ASSENTE

PRESENTE***

Consulenza Genetica Oncologica (CGO)

NO SINDROME DI LYNCH

Preso in carico pazienti
SINDROME DI LYNCH

***= considerare CGO in presenza di ipermetilazione di MLH1 in soggetto con storia familiare sospetta, CRC in giovane età, tumore multiplo o con >10 polipi coloretali

RUOLO PROGNOSTICO MSI

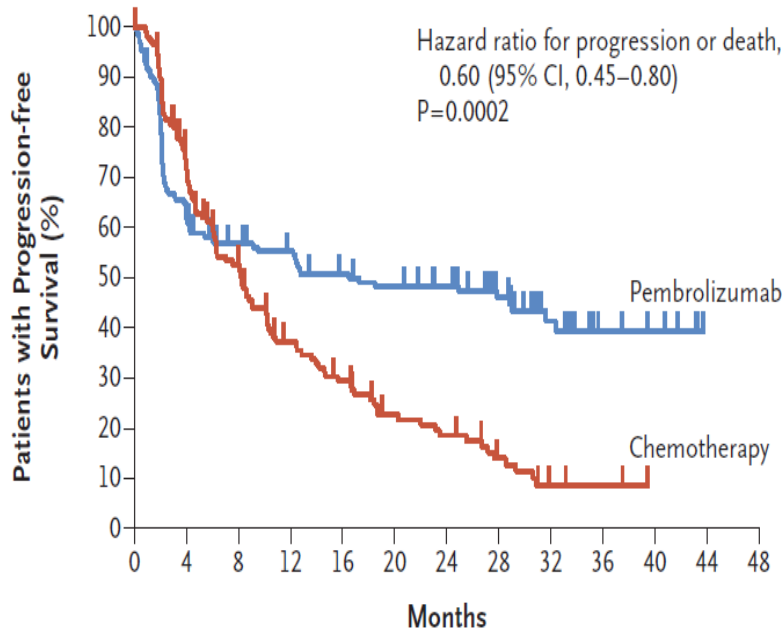
- Nei pazienti operati per CCR stadio II, l'indicazione a chemioterapia adiuvante è ancora controversa (valutazione rischio/beneficio per singolo paziente, sulla base di fattori prognostici noti).
- Valutazioni retrospettive di studi di fase III di CT adiuvante ed una meta-analisi hanno evidenziato che la presenza di d-MMR/MSI correla significativamente con un minor rischio di recidiva ed una miglior prognosi, soprattutto per i pazienti in stadio II .

RUOLO PREDITTIVO DI RISPOSTA

- Dati preclinici hanno inoltre ipotizzato che CCR d-MMR/MSI risultino resistenti a chemioterapia contenente solo il 5FU.
- Considerando la miglior prognosi e la relativa chemioresistenza al 5FU dei CCR d-MMR/MSI, ne deriva che pazienti operati in stadio II, in assenza di altri fattori prognostici negativi, non dovrebbero essere sottoposti a chemioterapia adiuvante per la probabile scarsa efficacia del trattamento, a fronte della potenziale tossicità.
- In questi pazienti, in presenza di altri fattori di rischio, è auspicabile considerare l'associazione di fluorofolati ed oxaliplatino.
- La determinazione alla diagnosi di d-MMR/MSI permetterebbe pertanto di selezionare facilmente questi pazienti.

IMMUNOTERAPIA IN MCRC

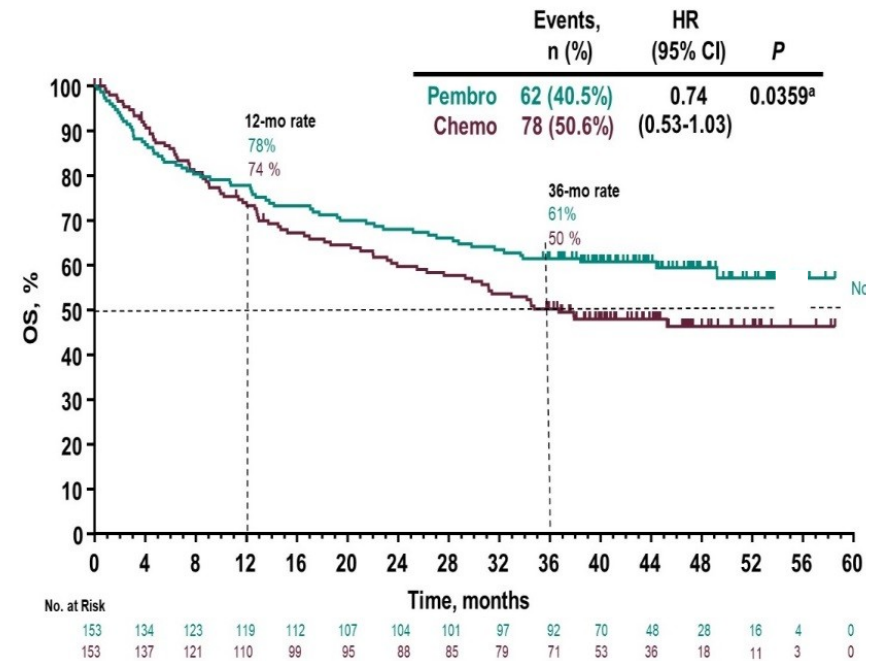
- Nello studio Keynote 177, 307 pazienti randomizzati a ricevere la terapia con anti PD-1 o la chemioterapia standard.
- Con un follow-up mediano di 32,4 mesi, il pembrolizumab è risultato superiore alla chemioterapia in termini di PFS: 16,5 mesi vs 8,2 mesi .
- Il trattamento con Pembrolizumab si associa a un trend di ridotta mortalità che non raggiunge la significatività statistica (alta % di crossover da CT a immunoterapia).
- Il tasso di risposta complessiva è stato del 43,8% nel braccio pembrolizumab rispetto al 33,1% nel braccio di controllo della chemioterapia (P=0,0275).
- Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o > sono stati riportati nel 22% dei pazienti nel braccio pembrolizumab, contro il 66% dei pazienti nel braccio con chemioterapia.
- I dati sulla sopravvivenza globale sono stati riportati all'ASCO 2021



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Chemotherapy	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

André, NEJMed 2020

Overall Survival



André, ASCO 2021

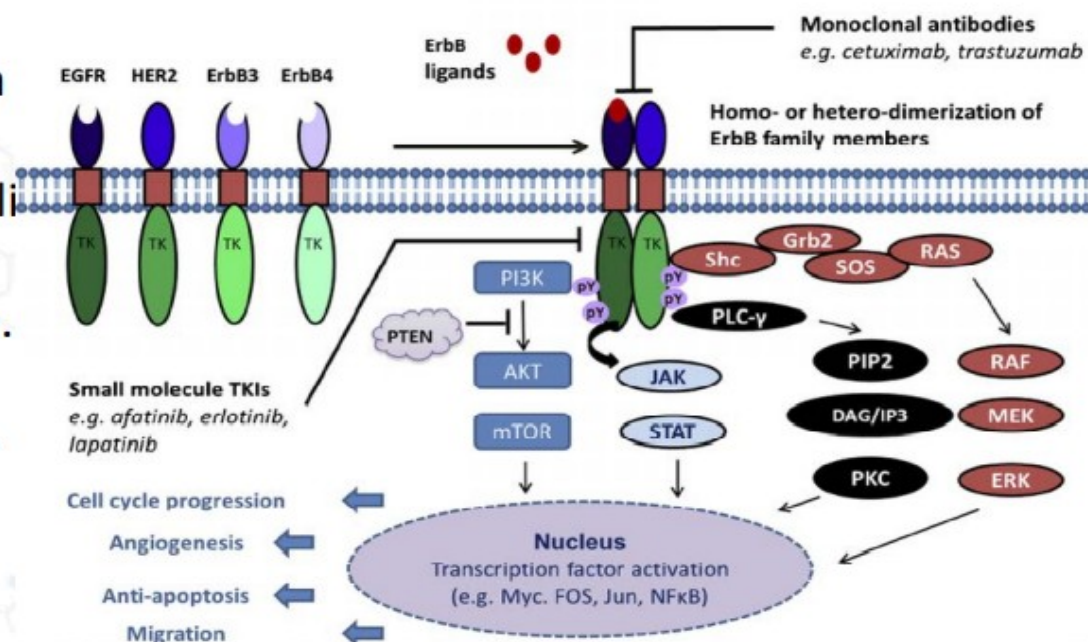
GENE HER2

L'**HER-2-neu** è un recettore di membrana coinvolto nella trasmissione dei segnali di crescita e proliferazione cellulare.

HER-2-neu risulta **iper-espresso** in circa il 3% dei tumori metastatici del colon.

L'iper-espressione o l'amplificazione di questo recettore è un noto marcatore predittivo di risposta ai farmaci anti-HER-2.

ErbB Pathway Activation and Targeting





raccapatrizia@gmail.com