

Obiettivi. I pazienti affetti da carcinoma del colon retto che presentano mutazioni a carico di KRAS non rispondono al trattamento con inibitori del recettore del fattore di crescita epiteliale (anti – EGFR). L'eleggibilità al trattamento prevede, quindi, l'identificazione dei pazienti wild – type, procedura che nella maggior parte dei casi viene effettuata mediante sequenziamento genico diretto. In presenza di una mutazione a carico di KRAS può verificarsi l'evenienza che il picco dell'elettroferogramma relativo alla base mutata superi quello relativo alla base wild – type. In questo caso si ritiene ci sia uno sbilanciamento preferenziale dell'allele mutato rispetto al wild – type (MASI). Gli obiettivi di questo studio prevedono la verifica della frequenza della MASI in KRAS nei pazienti affetti da carcinoma del colon retto metastatico, con analisi della distribuzione intratumorale del fenomeno e valutazione dell'impatto clinico.

Metodi. Sono stati analizzati 437 elettroferogrammi che dimostravano la presenza di una mutazione a carico dell'esone 2 di KRAS; in 30 casi i risultati sono stati rivalutati utilizzando il sequenziamento di nuova generazione (NGS). Per analizzare la distribuzione spaziale della MASI in KRAS, sono state microdissezionate specifiche aree tumorali mediante microdissettore laser. L'impatto della presenza di MASI in KRAS sull'andamento clinico della malattia, in termini di Sopravvivenza Globale (OS), è stato valutato in 58 dei pazienti analizzati. Inoltre, è stata valutata in vitro la risposta agli inibitori di EGFR in relazione a differenti livelli di MASI per la mutazione G13D.

Risultati. La presenza di MASI è stata riscontrata in 58/436 casi (12.8%), con un'associazione statisticamente significativa per la mutazione G13D ($p = 0.05$) ed una distribuzione intratumorale eterogenea. La concordanza nell'identificazione della MASI a carico di KRAS tra il sequenziamento genico diretto ed il sequenziamento di nuova generazione è risultata essere del 94%. Pur riscontrando una sopravvivenza globale minore nei pazienti con MASI, la differenza con i pazienti che non presentavano il fenomeno non è risultata statisticamente significativa ($p = 0.08$). Nei sistemi in vitro, la presenza di MASI associata alla mutazione G13D ha dimostrato l'insorgenza di una resistenza al trattamento con Cetuximab. In conclusione, la MASI a carico di KRAS è un evento frequente nei carcinomi colon retto, con un'associazione con la mutazione G13D e con una distribuzione eterogenea all'interno del tessuto tumorale. Questo potrebbe avere un ruolo nella predizione di resistenza agli inibitori di EGFR. L'implementazione del sequenziamento di nuova generazione avrà sicuramente un ruolo nel definire la frequenza, la distribuzione e l'impatto prognostico della MASI nei pazienti affetti da carcinoma del colon retto.

Disclaimer: This abstract has been translated and adapted from the original English-language content. Translated content is provided on an "as is" basis. Translation accuracy or reliability is not guaranteed or implied. BMJ is not responsible for any errors and omissions arising from translation to the fullest extent permitted by law, BMJ shall not incur any liability, including without limitation, liability for damages, arising from the translated text.