

# Kommentar Expertenbeirat



## **Original-Titel:**

Association Between Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Patient Survival

## **Autoren:**

Phipps et al., Gastroenterology (Januar 2015)

## **Kommentar:**

Priv.-Doz. Dr. Georgia Schilling, Prof. Dr. Dirk Arnold, Klinik für Tumorbiologie, 13.02.2015

Die molekulargenetische Charakterisierung von Tumorgewebe ist in vielen Themengebieten der Tumormedizin ein neuer, hoch interessanter Ansatz, um Tumoren besser „kennenzulernen“, Informationen über die Prognose zu erhalten (prognostische Information) und möglicherweise weitere Informationen darüber, welche Therapie besonders effektiv – oder besonders ineffektiv oder sogar nebenwirkungsreich – sein könnte (prädiktive Information).

Bedingt durch die immer besseren, effektiveren und auch neuerdings „bezahlbaren“ Sequenzierungsverfahren liegen nun auch viele Informationen über die molekulargenetischen Profile von Patienten mit Darmkrebs vor. Da Darmkrebs aber sehr viele individuell unterschiedliche Genabschnitte hat, ist es sehr schwierig, verschiedene Charakteristika zu (wenigen) Subtypen zusammenzufassen, die dann noch hinsichtlich ihrer prognostischen oder prädiktiven Bedeutung untersucht werden müssen. Hieran arbeiten weltweit zahlreiche Forschergruppen, die ihre Klassifizierungen in verschiedenen Konsortien zusammenzufassen versuchen.

In der in „Gastroenterology“ im Januar 2015 publizierten Studie hat das amerikanisch-australische Forschungskonsortium fünf molekulargenetische Subtypen identifiziert. Der „Charme“ dabei: diese Einteilung beruht auf Veränderungen in vier Genabschnitten, die beim kolorektalen Karzinom als relevant für Tumorentstehung, Wachstum und Resistenz gegenüber medikamentösen Therapieverfahren gut bekannt sind, und die als „Marker“ einzeln für verschiedenen Therapieentscheidungen in verschiedenen Therapiesituationen (mit) herangezogen werden.

Analysiert wurden die Tumorproben der Teilnehmer des Seattle Colon Cancer Family Registers, die zwischen 1998 und 2007 mit einem invasiven kolorektalen Karzinom diagnostiziert worden waren; diese Patienten sind im Verlauf bis 2012 nachbeobachtet worden.

Insgesamt wurden 2080 Gewebeproben ausgewertet, von denen bei 99% mindestens ein Tumormarker vorlag; bei 65% der untersuchten Proben lagen vollständige Daten über alle vier Tumormarker vor. 16% hatten eine hohe Mikrosatelliteninstabilität, 13% eine BRAF Mutation, 31% eine KRAS Mutation, und 18% wiesen einen positiven CpG Island Methylierungsstatus auf.

- Typ 1: Mikrosatelliteninstabilität (MSI) hoch  
CpG Island methylierter Phänotyp (CIMP) positiv  
BRAF Mutation positiv  
KRAS Mutation negativ
- Typ 2: Mikrosatelliten stabil (MSS) oder MSI niedrig  
CIMP positiv

Typ 3:	BRAF Mutation positiv KRAS Mutation negativ MSS/MSI niedrig CIMP negativ
Typ 4:	BRAF Mutation negativ KRAS Mutation positiv MSS/MSI niedrig CIMP negativ
Typ 5:	BRAF Mutation negativ KRAS Mutation negativ MSI hoch CIMP negativ

Unter den Fällen, von denen die komplette Information über alle vier Marker vorlag, war die Verteilung wie folgt: 7% Typ 1, 4% Typ 2, 26% Typ 3, 47% Typ 4 und 4% Typ 5. 12% der Fälle wiesen andere Tumormarkerkonstellationen auf.

Die Gruppen unterschieden sich teils erheblich in ihrer klinischen Charakteristik, so wiesen Typ 1 und 2 das höchste mediane Alter bei Diagnosestellung und die höchste Wahrscheinlichkeit für weibliches Geschlecht auf. Weniger als 20% der Typ 1, 2 und 5 Tumoren lagen außerhalb des proximalen Kolons.

Typ 2 Tumoren wurden am seltensten im (frühen) Stadium I diagnostiziert, und hatten demzufolge logischerweise auch die geringste 5-Jahres Überlebensrate (46%). Patienten der Subgruppen 1 und 5 (MSI-hoch) hatten die beste Überlebensprognose. Die Tumorspezifische Mortalität war in der Subgruppe 3 signifikant höher als in der Gruppe 4.

Somit liefert die Einteilung in die Typen Informationen über die Prognose und zeigt interessante Korrelationen mit klinischen Charakteristika auf.

Allerdings hat diese Analyse auch zahlreiche Schwächen:

- Die Information über die (tatsächlich erfolgte) klinische Behandlung der eingeschlossenen Patienten ist limitiert.
- Bei einer erheblichen Zahl von Patienten fehlte die komplette Auswertung der Tumormarker.
- Fälle, in denen nicht wenigstens ein Tumormarker vorhanden war, wurden aus der Analyse ausgeschlossen, diese reflektieren überproportional Patienten mit jüngerem Alter bei Diagnosestellung, nicht-weißer Rasse, höherem Tumorstadium bei Erstdiagnose und schlechterer Prognose (im 5-Jahres-Überleben).
- Unterschiede im Ansprechen auf verfügbare anti-Tumorthérapien können ebenfalls zum Subtypen-spezifischen Überleben beitragen; zum Zeitpunkt der Diagnose und Therapie unterschied sich diese aber maßgeblich von den heutigen Therapien, so waren z.B. zahlreiche medikamentöse Therapieoptionen noch nicht verfügbar, und auch die heute übliche Therapiestratifizierung nach molekularen Markern noch nicht verfügbar. Wir wissen jetzt aber um das unterschiedliche Ansprechen auf 5-FU ba-

sierte Therapien in Abhängigkeit des MSI- und CIMP-Status und um die Zusammenhänge zwischen BRAF-/KRAS-Mutationsstatus und Ansprechen auf eine anti-EGFR-gerichtete Therapie, etc. Somit ist die Übertragbarkeit auf die heutige Situation nur eingeschränkt möglich

- Die hier untersuchten Tumormarker, auf der die Subtypen letztendlich beruhen, reflektieren nur einen Teil der molekularen Veränderungen, die beim kolorektalen Karzinom von Bedeutung sind; andere können weitaus wichtiger sein. Zudem sind entscheidende Faktoren wie Tumor-Umgebungs-Interaktion (wie „wohl“ fühlt sich ein Tumor im „Wirt“, dem umgebenden Gewebe) und Immunsystem in der molekulargenetischen Analyse des Tumorgewebes nicht berücksichtigt.

### **Zusammenfassung:**

Die Ergebnisse der Studie zeigen deutliche Unterschiede in klinischen Charakteristika und Prognose zwischen den hier vordefinierten Subtypen. Es ist wahrscheinlich, dass hierfür die Konstellation - und möglicherweise auch das Zusammenwirken - der verschiedenen „Marker“ MSI, CIMP, BRAF und KRAS eine Rolle spielt. Welche Bedeutung dies für die Therapieauswahl (und damit für die prädiktive Information) hat, ist unklar.

Weitere Strategien in der molekulargenetischen Analyse („Deep Sequenzierung“ der betroffenen Genabschnitte sowie des gesamten Genoms, Einzelzellanalysen, Analysen der zirkulierenden Tumorzell-DNA, und andere) werden in der Zukunft nötig sein, um die genetische Analyse weiter zu verfeinern.

Um die Prognose und - wichtiger noch - die Prädiktion des Ansprechens auf eine Therapiestrategie vorherzusagen, muss diese mit zeitgemäßen klinischen Informationen über Prognose und stattgehabter Therapie und deren Erfolg korreliert werden. Nur dies kann helfen, die Therapie des kolorektalen Karzinoms in verschiedenen Stadien und für alle Therapieverfahren (einschließlich der neuen „zielgerichteten Therapien“) besser zu definieren.