

### **Original-Titel**

CDX2 als prognostischer Marker beim Kolonkarzinom im Stadium II und III  
CDX2 as a prognostic marker in stage II and III colon cancer

### **Autoren:**

P. Dalerba, D. Sahoo, S. Paik et al. New Engl J Med 2016; 374:211-222

### **Kommentar:**

Prof. Dr. Hendrik Bläker, Institut für Pathologie, Berlin, 26.07.2017

Die im New England Journal of Medicine im Jahr 2016 publizierte Studie von Dalerba et al. hat großes Aufsehen erregt. Die Autoren haben einen Verlust der CDX2 Expression als einen - bereits vorher schon von anderen Autoren beschriebenen (Baba et al., Lugli et al.) - negativen prognostischen Faktor beim Kolonkarzinom anhand umfangreicher Gen-Expressionsanalysen an über 2000 Kolonkarzinomen identifiziert. Diese für sich genommen schon beachtliche Arbeit wird ergänzt durch eine Anwendung des Markers unter standarddiagnostischen Methoden. Der Immunhistologische Nachweis einer CDX2 Expression ist ein etabliertes verfahren in der Pathologie und wird in der Regel bei metastasierten, schlecht differenzierten Adenokarzinomen ohne bekannten Primarius (Adeno-CUP) eingesetzt, um Rückschlüsse auf den Primärtumor ziehen zu können. Hierbei ist CDX2 im Falle einer Expression ein hilfreicher Marker, der einen potentiellen Primarius im Gastrointestinaltrakt favorisiert.

Diese in der Routine etablierte immunhistologische Darstellung von CDX2 wurde von den Autoren an Stadium II und III Kolonkarzinomen von Patienten aus 3 Kohorten durchgeführt. Durch diese Analyse wurde nicht nur bestätigt, dass Kolonkarzinome mit Verlust der CDX2 Expression eine schlechtere Prognose haben. Es zeigte sich auch, dass Patienten mit CDX2-negativen Tumoren im Stadium II eine deutlich verbesserte Prognose hatten, wenn sie eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Dies suggeriert, dass ein CDX2-Verlust nicht nur einen Risikofaktor im Stadium II darstellt, sondern auch einen Therapie-prädiktiven Charakter hat, indem er ein gutes Ansprechen dieser Tumoren auf Chemotherapie vorhersagt. Letzteres wird von den Autoren als möglich aber nicht sicher diskutiert, da die Datenlage (retrospektive Studie mit explorativem Charakter) zu CDX2-negativen Kolonkarzinomen im Stadium II in dieser Studie für eine verlässliche Aussage nicht hinreichend ist.

Nach der Publikation der Studie von Dalerba et al. häufen sich in der Pathologie die Anfragen zur CDX2 Expression von Kolonkarzinomen im Stadium II. Dies deutet darauf hin, dass die von den Autoren empfohlene Zurückhaltung hinsichtlich der Standhaftigkeit der CDX2 Daten nicht von allen geteilt wird und ein CDX2 Verlust als Anlass für die Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II in Erwägung gezogen wird. Dies ist nach jetzigem Kenntnisstand nicht gerechtfertigt.

Das Manuskript von Dalerba und Kollegen lässt einige technische und fachliche Punkte offen, die in einem Kommentar von Schirripa et al. adressiert werden und auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Der wesentliche Punkt, der in einem weiteren Kommentar von Coebergh van der Braak et al. bereits angesprochen wurde, betrifft die Validität der Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens CDX2-negativer Kolonkarzinome auf Chemotherapie. Es geht dabei um die Vergleichskohorten behandelter und nicht behandelter CDX2-negativer Tumoren. 20 der 23 im Stadium II behandelten Tumoren (87%) stammen aus der Therapie-Studie NSABP-7. 22 der 25 Tumoren ohne Behandlung (88%) aus der NCI-CDP und der NCBI-GEO Kohorte. Beide letzteren Kohorten erfüllen aus heutiger Sicht die onkologischen Qualitätsstandards nicht. Das wird deutlich, wenn man die Chemotherapie Rate aus diesen Kohorten im Stadium III betrachtet. Diese sollte nach heutigen Standards im Stadium III bei nahezu 100% liegen. In der NCI-CDP Kohorte, aus der die meisten unbehandelten Patienten stammen, liegt sie aber bei 18% (!!) in der NCBI-GEO-Kohorte bei 69% der Patienten. Es ist daher zu hinterfragen, ob die Unterschiede im Überleben von Patienten mit CDX2-negativen Karzinomen im Stadium II wirklich auf die Chemotherapie zurückzuführen sind. Denkbar ist auch, dass die unterschiedlichen Qualitätsstandards der klinischen und ggf. auch diagnostischen Versorgung zwischen therapierten Patienten einerseits (NSABP-7) und nicht-therapierten andererseits (NCI-CDP, NCBI-GEO) das schlechtere Überleben der nicht-therapierten Patienten erklären.

Zusammenfassend ist der Einsatz der Testung von CDX2 in Stadium II Kolonkarzinomen technisch machbar. Die bislang bestehende Datenlage zu einer prädiktiven Bedeutung des CDX2 Verlustes hinsichtlich des Ansprechens auf eine adjuvante Chemotherapie ist bislang jedoch bei Weitem nicht ausreichend und ein Zusammenhang alles andere als belegt. Wie von Dalerba et al. diskutiert, bedarf es einer prospektiven Analyse an einem einheitlichen Kollektiv, um eine adjuvante Chemotherapie bei CDX2-negativen Tumoren im Stadium II vertreten zu können.

### Literatur

1. Dalerba P, et al. *New Engl J Med* 2016; 374:211-222
2. Baba Y, et al. *Clin Cancer Res* 2009;15:4665-4673
3. Lugli A, et al. *Mod Pathol* 2008;21:1403-1412
4. Coebergh van den Braak et al. *New Engl J Med* 374:22
5. Schirripa M, et al. *New Engl J Med* 374:22