

Original-Titel

KRAS und BRAF somatic mutations in colonic polyps and the risk of metachronous neoplasia

Autoren:

Juárez und Mitarbeitern, PLoS One, September 27, 2017

Kommentar:

Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Bochum. 06.04.2018

Die Arbeit beschäftigt sich mit der Bedeutung molekularer Analysen (RAS und BRAF) in der Vorhersage von Nachsorgeintervallen nach Polypektomie des Kolorektums.

In Deutschland wird – der gerade aktualisierten S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms folgend – jeder entfernte Polyp histologisch untersucht, um eine Einteilung in neoplastische (Adenome) und nicht-neoplastische Läsionen (hyperplastische Polypen) vorzunehmen. Auch über die Vollständigkeit der Abtragung bei Läsionen größer 0,5 cm entscheidet die Histologie. Eine immunhistochemische oder auch molekularpathologische Charakterisierung der Polypen ist nicht vorgesehen.

Das sog. die "Polypenmanagement" macht innovative evidenz-basierte Aussagen zur Nachsorge.

Im Vergleich zu früheren Empfehlungen sind die neuen Nachsorgeintervalle deutlich verlängert, um einer "überprotektiven Nachsorge" entgegenzutreten.

Die Daten zur "Vorsorgekoloskopie" zeigen, dass nach Abtragung von Adenomen bei der Hälfte der Patienten im Verlauf weitere Adenome detektiert werden. Diese Kontrolluntersuchungen nach Polypektomien machen etwa ein Fünftel aller Koloskopien aus und stellen daher einen wichtigen und möglicherweise reduzierbaren Kostenfaktor dar. Neuere Daten zeigen, dass nach Abtragung von singulären Adenomen in lediglich 0,9% der Karzinome innerhalb von drei Jahren nach Adenomabtragung auftreten. Werden also anlässlich einer Indexkoloskopie singuläre kleine, nicht-fortgeschrittene Adenome abgetragen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Karzinomentstehung in den nächsten (zehn – 15) Jahren sehr gering. Sie steigt deutlich an, wenn mehrere Adenome oder auch Adenome mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie / Dysplasie diagnostiziert wurden.

Die neue, evidenzbasierte Nachsorgeempfehlung richtet sich daher nach Anzahl, Größe und Histologie der entfernten Adenome. Prinzipiell sollen alle Polypen unter Angabe der Lokalisation entfernt und auch geborgen werden. Die histologische Aufarbeitung jedes entfernten Polypens ist obligat. Bei Patienten mit ein oder zwei Adenomen die kleiner als 1 cm sind und keine höhergradige intraepitheliale Neoplasie besitzen, ist ein verlängertes Kontrollintervall von fünf bis zehn Jahren jetzt empfohlen. Bei Patienten, die drei bis vier Adenome besitzen, oder ein größeres Adenom oder ein Adenom mit villöser Histologie oder hochgradigen intraepithelialen Neoplasien wird ein Kontroll-Koloskopie-Intervall nach drei Jahren empfohlen. Ein Kontrollintervall kürzer als drei Jahre sollte dann angestrebt werden, wenn mehr als fünf

Adenome entfernt wurden. Serratierte Läsionen werden analog zu klassischen Adenomen nachgesorgt.

Durch die Neufassung der Kontrollempfehlungen werden verlängerte Nachsorgeintervalle erwartet, da das Nachsorgeintervall der zweiten Kontrollkoloskopie von den Befunden der Index-Koloskopie und der ersten Kontrollkoloskopie abhängt.

Die Autoren der vorliegenden Arbeit untersuchen nunmehr, ob es neben der Größe, der Anzahl und des Ausmaßes der intraepithelialen Neoplasien molekulare Faktoren (KRAS und BRAF) gibt, die eine präzisiertere Nachsorgeempfehlung erlauben. Der Standard der Empfehlungen, gegen den getestet wird, wird nicht genannt.

Die Autoren untersuchen in ihrer retrospektiven Arbeit 308 Patienten mit insgesamt 995 „Polypen“. BRAF- und KRAS-Mutationen wurden mit den gängigen Methoden analysiert.

Die Autoren konnten innerhalb der Läsionen BRAF-Mutation in 14,9% oder KRAS-Mutationen in 22,8% nachweisen. 62,3% aller Läsionen zeigten einen Wildtyp-Status sowohl für KRAS als auch für BRAF. Die Autoren konnten zeigen, dass somatische KRAS-Mutationen in Polypen einen potenziellen Marker darstellen, um das Risiko der Entwicklung von fortgeschrittenen Neoplasien vorherzusagen. Erwartungsgemäß zeigten eine ganze Reihe der serratierten Läsionen eine BRAF-Mutation, auch hyperplastische Polypen waren häufig KRAS- und BRAF-mutiert. Eine Graduierung der Adenome hinsichtlich des Grades der intraepithelialen Neoplasien wurde leider von den Autoren nicht vorgenommen bzw. nicht in die Auswertung mit einbezogen. Darüber hinaus differenzieren sie nicht eindeutig zwischen der Anzahl der entfernten Läsionen und geben nicht an, ob auch beispielsweise hyperplastische Polypen des Rektums mit analysiert wurden.

Letztendlich bleibt die Bedeutung der molekularen Analyse im Hinblick auf präzisiertere (i.e. verlängerte) Nachsorgeempfehlungen unklar. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich die Zahl der Nachsorge-Koloskopien erhöhen würde, da hyperplastische Polypen in Deutschland nicht nachgesorgt werden (bei KRAS-Mutationen dann allerdings schon)..

Letztendlich soll auch der Kostenfaktor des molekularen Vorgehens nicht unerwähnt bleiben; Die histopathologische Aufarbeitung eines Kolonpolypens wird in Deutschland im ambulanten System mit durchschnittlich 8 Euro vergütet. Eine zusätzliche RAS- oder BRAF-Testung würde den Preis einer Aufarbeitung um den Faktor 50-100 steigern.

Die molekulare Analyse von (entfernten) Kolonpolypen muss in prospektiven Studien zeigen, dass sie eine verbesserte Nachsorge erreicht - und zwar im direkten Vergleich mit den differenzierten Nachsorge-Empfehlungen der Deutschen Leitlinie.

Quelle der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“:

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2017-12_1.pdf