

### Original-Titel

Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer  
Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers  
Genetics and Genetic Testing in Hereditary Colorectal Cancer

### Autoren:

John Carethers und Barbara Jung, Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1177-1190.  
Yoshinaga Okugawa und Ajay Goel, Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1204-1225.  
Elena Stoffel und Richard Boland, Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1191-1203

### Kommentar:

Dr. Timo Rath, Prof. Dr. Markus Neurath, Medizinische Klinik 1, Erlangen, 18.11.2015

In der ätiopathogenetischen Entstehung des kolorektalen Karzinoms (KRK) ist die sporadische Genese, bei welcher der Krebs über einen Zeitrahmen von 1 bis 2 Jahrzehnten aus Adenomen entsteht, die häufigste Form. Obwohl das sporadische kolorektale Karzinom durch die Abwesenheit von Keimbahnmutationen gekennzeichnet sind, weisen auch sporadische kolorektale Karzinome eine genetische Signatur und die zunehmende Identifizierung von genetischen und epigenetischen Alterationen die mit der Initiierung, Progression und Metastasierung des sporadischen kolorektalen Karzinoms assoziiert sind hat zur Identifizierung von Biomarkern geführt, die eine Prädiktion über Therapieansprache und Gesamtprognose erlauben. In dem Übersichtsartikel „**Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer**“ von **John Carethers** und **Barbara Jung** werden genetische Alterationen und genetische Biomarker des sporadischen kolorektalen Karzinoms zusammengefasst. Basierend auf ihrem genetischen Profil können sporadische KRK in folgende Gruppen unterteilt werden: (1) eine hypermutierte Gruppe, welche KRK mit defekten Mismatch Repair Genen und Mikrosatelliten Instabilität einschließt; (2) eine nicht-hypermutierte Gruppe in welcher eine Vielzahl von somatischen copy number alterationen und Aneuploidie in 85% der Fälle vorliegt. In dieser Gruppe liegt eine onkogene Aktivierung von KRAS und PIK3CA sowie ein Verlust der Heterozygotie in Tumorsuppressorgenen wie APC und TP53 vor; (3) ein sogenannter CpG island methylator Phänotyp des KRK, welcher eine Überlappung zum KRK mit Mikrosatelliten Instabilität sowie dem nicht-hypermethylierten KRK aufweist; (4) Mikrosatelliten-Alterationen an bestimmten Tetranukleotiden, welche mit metastasierendem Tumorverhalten assoziiert sind. In dem Artikel von Carethers und Jung wird die Tumorbilogie der einzelnen genetisch definierten Gruppen des KRK vergleichend gegenüber gestellt. Zudem fasst der Artikel genetische Loci zusammen, welche mit einem erhöhten Risiko der sporadischen kolorektalen Karzinogenese assoziiert sind und gibt einen Ausblick über Biomarker des KRK, welche aus dem zunehmenden Verständnis der genetischen Grundlage der kolorektalen Karzinogenese resultieren. So werden z.B. KRAS, BRAF, PIK3CA, NDRG4, BMP3 sowohl in Ihrer Bedeutung in der Ätiopathogenese des KRK als auch in Ihrer Bedeutung als Biomarker des KRK mit unmittelbarem Einfluss auf die klinische Behandlung dargestellt. Auf die Relevanz von Biomarkern, die aus epigenetischen Veränderungen, also Veränderungen, die nicht auf genetischen Mutationen beruhen, geht der Übersichtsartikel „**Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers**“ von **Yoshinaga Okugawa** und **Ajay Goel** ein. Die häufigsten epigenetischen Veränderungen betreffen dabei die Methylierung von Genen und DNA Abschnitten oder die Modifikation von DNA Faltungsproteinen, den sogenannten Histonen. Der Artikel gibt einen sehr genauen Überblick über epigenetische Stuhl oder Serum-basierte Serummarker, die zur Diagnostik des KRK oder aber zur Prädiktion und Prognose eines Therapieansprechens evaluiert worden sind. Der am bes-

ten etablierte diagnostische Serummarker ist das methylierte Septin 9 (SEPT9) und es konnte kürzlich in einer *vis-à-vis* Studie gezeigt werden, dass SEPT9 eine dem fäkal okkulten Bluttest (FOBT) vergleichbare Sensitivität und Spezifität aufweist (Church TR et al. *Gut* 2014;63:317–325). Methyliertes SEPT 9 ist mittlerweile kommerziell als Blut-basierter Screening Test auf das Vorliegen eines KRK verfügbar. Ein gut untersuchter diagnostischer DNA Biomarker der im Stuhl bestimmt wird, ist das methylierte VIM. Eine Vielzahl von Studien konnten den Nutzen von VIM für die Früherkennung des KRK belegen, so dass die Bestimmung von methyliertem VIM einen der ersten kommerziell erhältlichen DNA Fäzes Test darstellte. Mittlerweile sind eine Vielzahl von methylierten Genen bekannt, die sich als Stuhl-basierte Biomarker für die Frühdiagnostik des KRK eignen. Die zunehmende Identifizierung solcher hypermethylierten Gene hat in der Entwicklung und Validierung des DNA Stuhltests *Cologuard* gemündet. *Cologuard* basiert auf der Detektion von methyliertem BMP3, methyliertem NDRG4 und mutiertem KRAS und besitzt, so die Ergebnisse einer Validierung an über 10.000 Individuen, eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 87% für die Diagnose eines KRK (Imperiale TF et al. *N Engl J Med* 2014;370:1287–1297). Neben diagnostischen Biomarkern werden in dem Artikel von Okugawa und Goel eine Vielzahl von Biomarkern mit prognostischer und prädiktiver Aussagekraft vorgestellt und diskutiert. Zudem gibt der Artikel einen fundierten Überblick über nicht-codierende RNA als Biomarker des KRK. Hier haben vor allem die sogenannten miRNA das Verständnis der Karzinogenese revolutioniert und es konnte gezeigt werden, dass miRNAs nicht nur eine funktionelle Bedeutung in der Karzinogenese haben, sondern auch als klinisch relevante Biomarker benutzt werden können. Dies resultiert zum einen aus der hohen Stabilität von miRNAs, die im Gegensatz zu herkömmlicher RNA aufgrund ihrer Struktur nicht von RNasen degradiert werden, und zum anderen aus der Tatsache, dass miRNAs von Tumorzellen aktiv in die systemische Zirkulation und den Verdauungstrakt sezerniert werden. Ein Beispiel einer solchen miRNA ist miR-21, welche sowohl im Serum als auch im Stuhl für die Frühdiagnose des KRK evaluiert worden ist. Nach den gegenwärtigen Erkenntnissen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine einzelne miRNA eine akkurate Frühdiagnostik ermöglicht, so dass die kombinierte bestimmte mehrerer miRNA in einem Biomarker-Panel der vielversprechendere Ansatz ist, um miRNAs als akkurate Biomarker für die Diagnostik und Prognoseeinschätzung des KRK zu etablieren. In dem Artikel „**Genetics and genetic Testing in hereditary colorectal cancer**“ von **Elena Stoffel** und **Richard Boland** werden die klinischen, pathologischen und genetischen Charakteristika des hereditären kolorektalen Karzinoms zusammengefasst und Strategien erläutert, wie ein genetisches Screening in den klinischen Alltag implementiert werden kann. Beim hereditären KRK besteht der erste Schritt darin, zu unterscheiden, ob der Patient unter einem Polyposis-Syndrom leidet oder ein nicht-polypöses hereditäres KRK aufweist. Dies kann eine klinische Herausforderung sein vor dem Hintergrund, dass es bei einzelnen Patienten eine Überlappung gibt zwischen einem attenuierten Polyposis-Syndrom (mit nur wenigen Polypen) und einem nicht-polypösen hereditären KRK, bei welcher Patienten gelegentlich mehr als 10 Polypen aufweisen. Unter dem Polyposis-Syndrom werden Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP), mit einer MutYH-assoziierten Polyposis (MAP) sowie Patienten mit einem Hamartom-Syndrom subsummiert. Unter den Polyposis-Syndromen ist die FAP die häufigste Entität. Die FAP ist relativ einfach zu diagnostizieren, je nach Anzahl und Ausprägung des Polypenrasens im Kolon wird ein klassischer Phänotyp (100 bis tausende von Polypen) von einem attenuierten Phänotyp (10 bis 100 Polypen) unterschieden. In vom klassischen Phänotyp Betroffenen kann das Lebenszeitrisiko ein KRK zu entwickeln über 90% betragen, so dass die Proktokolektomie die Therapie der Wahl bei der klassischen FAP darstellt. Bei der attenuierten FAP kann die engmaschige endoskopische Überwachung mit Polypenabtragung als Alternative zum chirurgischen Vorgehen in Betracht

gezogen werden. Bei den nicht-polypösen hereditären kolorektalen Karzinomen werden das Lynch-Syndrom und das familiäre kolorektale Krebsyndrom X (FCC Syndrome X) unterschieden. Das Lynch Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und ist ein Krankheitsbild, welches mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung syn- und metachroner Malignome in vergleichbar jungem Lebensalter, vor allem im Kolorektum und dem Endometrium, assoziiert ist. Mit einem Anteil von etwa 3% an allen kolorektalen Karzinomfällen stellt das Lynch-Syndrom die häufigste erblich bedingte Ursache des kolorektalen Karzinoms dar. Molekular-genetisch zugrunde liegen dem Lynch-Syndrom Keimbahnmutation in sogenannten „Mismatch Repair Genen“ (MMR), welche für DNA-Mismatch-Reparaturproteine kodieren. Bisher konnten vier Gene identifiziert werden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), durch welche nach einem „second hit“ im zweiten Allel im Laufe des Lebens die Krebsentstehung induziert wird. Aufgrund der hohen Prävalenz des Lynch-Syndroms sind viele Zentren bereits dazu übergegangen ein Screening auf das Vorliegen des Lynch-Syndroms bei neu diagnostizierten kolorektalen Karzinomen vorzunehmen. Der Algorithmus zum Screening auf das Lynch-Syndrom wird in dem Artikel von Stoffel und Boland wie unten aufgeführt empfohlen. Eine MMR-Defizienz oder Mikrosatelliteninstabilität tritt bei etwa 15% aller KRK auf, demnach ist die Bestimmung einer MMR Defizienz oder Mikrosatelliteninstabilität (MSI) in der Immunhistochemie ein erster sehr kosteneffizienter Weg das Screening auf ein Lynch-Syndrom zu initiieren. Sollte sich hier eine Defizienz in MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 bestätigen, ist eine weitere genetische Testung erforderlich. Sollte der Tumor keine MMR-Defizienz aufweisen, hängt es wie in Abbildung 1 dargestellt von der Familiengeschichte und der eigenen Polypenhistorie ab, ob eine Testung auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms erforderlich ist. Des Weiteren werden in dem Artikel von Stoffel und Boland die klinischen und pathogenetischen Charakteristika von selteneren hereditären KRK dargestellt sowie deren diagnostischen Kriterien erläutert. Der Artikel ist somit eine fundierte Referenzstelle für den gegenwärtigen Stand der genetischen Grundlage und die genetische Testung beim hereditären KRK.

**Abbildung 1:** Algorithmus zum Screening auf das Vorliegen eines Lynch-Syndroms (nach: Stoffel EM, Boland CR. Gastroenterology. 2015 Oct;149(5):1191-1203)

