

Original-Titel

Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease

Autoren:

Rona Yaeger, Manish A. Shah, Vincent A. Miller, Judith R. Kelsen, Kai Wang, Zachary J. Heins, Jeffrey S. Ross, Yuting He, Eric Sanford, Rhonda K. Yantiss, Sohail Balasubramanian, Philip J. Stephens, Nikolaus Schultz, Moshe Oren, Laura Tang und David Kelsen *Gastroenterology*. 2016; 151: 278-287.

Kommentar:

Prof. Dr. med. Raja Atreya; Erlangen. 09.10.2016

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist ein erhöhtes Risiko für intestinale Karzinome beschrieben. Abhängig vom Manifestationsort und der Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen, sind erhöhte Raten an kolorektalen Karzinomen bei Colitis ulcerosa und Crohn's Colitis, sowie bei Adenokarzinomen des Dünndarms für Morbus Crohn bekannt. Die biologischen Grundlagen der Colitis-assoziierten Karzinomentstehung sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt worden. Es gibt jedoch vermehrte Hinweise, dass die chronische Entzündungsreaktion zu einer Veränderung des Genoms führt, welches die Karzinomentstehung maßgeblich fördert.

In der Studie von Yaeger et al. wurde eine Hybrid Capture-basierte Next Generation Sequencing-Technologie zur Charakterisierung von sich wiederholt auftretenden genomischen Alterationen bei Colitis-assoziierten Karzinomen (CAC) im Vergleich zu sporadischen Karzinomen (SAC) durchgeführt.

Die DNA des Tumorgewebes von 47 CAC-Patienten (20 Colitis ulcerosa, 18 Morbus Crohn) wurde isoliert und anschließend mehr als 300 Karzinom-assoziierte Gene untersucht. Die Proben wurden über einen Zeitraum von 12 Jahren gesammelt. Das mediane Alter der CAC-Tumorpatienten lag bei 55 Jahren (22-79 Jahre). Der primäre Tumor war dabei im Ileum (n=2), rechten Kolon (n=18), linken Kolon (n=6) und Rektosigmoid (n=21) lokalisiert.

Es wurden insgesamt 6,2 genomische Alterationen pro CAC-Patienten entdeckt. Eine wiederholt auftretende Alteration bei CAC sollte bei mindestens 10% der Tumoren auftreten. In der finalen Analyse konnte im Vergleich zu SAC eine häufiger auftretende genomische Alteration in dem T53, IDH1 und MYC-Gen festgestellt werden, wohingegen Mutationen im APC-Gen seltener als bei SAC (Datenbank der Cancer Genome Atlas or Foundation Medicine) auftraten.

Die Autoren konnten bei 17 von 47 CAC-Proben (36%) eine Alteration finden, welche mittels einer therapeutischen Substanz zielgerichtet behandelt werden könnten. Diese beinhalten Mutationen, welche die Gene IDH1 R132, BRAF V600E und EML4-ALK fusion protein codieren. Weiterhin Amplifikationen von FGFR1, FGFR2 und ERBB2. Gegen diese Strukturen gibt es bereits Substanzen (z.B. Antikörper, small molecules), welche zukünftig therapeutisch

Kommentar Expertenbeirat



eingesetzt werden könnten. Insgesamt konnten Alterationen im APC- Signalweg in 100% der M. Crohn verursachten CAC und 83% der Colitis ulcerosa bedingten CAC festgestellt werden. Aktivierungen im RTK/RAS Signalweg lagen zu 72% bei M. Crohn- und 57% bei Colitis ulcerosa assoziierten CAC vor. Alterationen im IDH1 und APC-Gen waren signifikant häufiger bei CAC von Morbus Crohn im Vergleich zu Colitis ulcerosa Patienten.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie die Hypothese bestätigt werden, dass es eine substanzielle Differenz zwischen CAC und SAC hinsichtlich der genomischen Alteration gibt. Dies weist auch auf dieser Ebene nach, dass es sich bei SAC und CAC um biologisch verschiedene Karzinomentitäten handelt. Hervorzuheben ist dabei die Identifizierung von alterierten Genen, welche prinzipiell als Zielstruktur für bereits zugelassene oder sich in klinischen Studien befindlichen Therapeutika dienen könnten. Es wäre daher interessant zu untersuchen, ob die Beschreibung der veränderten Genome auch funktionell im Rahmen einer zielgerichteten Therapie klinisch genutzt werden könnte. Dabei würden therapeutische Strategien eingesetzt werden, welche bei SAC nicht zur Anwendung kommen. Hierbei könnte es sogar zu einem Unterschied der Therapie eines Morbus Crohn bedingten CAC im Vergleich zum Colitis ulcerosa bedingten CAC kommen. Einschränkend ist an dieser Studie allerdings zu bemerken, dass die Suche nach alterierten Genen auf 300 bereits vorher definierte Ziel-Gene von vornherein begrenzt war. Weiterhin fanden sich im Vergleich zu anderen Kohorten von CAC-Patienten gewisse Differenzen in der gefunden Häufigkeit der vorhandenen Genomstruktur. Die erhobenen Ergebnisse sollten daher in weiteren Studien validiert werden. Prinzipiell könnten diese genomischen Untersuchungen die Grundlage für eine zukünftige, personalisierte Therapie von CAC bei CED-Patienten darstellen.