

Kommentar Expertenbeirat



Original-Titel

Molecular pathological classification of colorectal cancer

Autoren:

Müller, Ibrahim, Arends, Virchows Arch (2016) 469:125–134

Kommentar:

Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Bochum, 23.12.2016

Die vorliegende Arbeit fasst den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand der molekularen Subtypisierung kolorektaler Karzinome zusammen. In einer gut lesbaren und neu illustrierten Arbeit werden die unterschiedlichen Subtypen kolorektaler Karzinome im Hinblick auf ihre epigenetischen und genetischen Alterationen zusammengestellt. Gut illustrierte Schemata runden den Text ab.

Während in den letzten zehn Jahren eine ganze Reihe von sogenannten "Tumorgenomatlanten" kolorektaler Karzinome erschienen sind, ist es erstmalig im Jahr 2015 gelungen, sogenannte Konsensus-Subtypen zu definieren.

Diese werden in der vorliegenden Arbeit ausführlich beschrieben. Generell werden zwei große Gruppen definiert: mikrosatelliteninstabile und stabile Tumoren. Letztere werden dann nochmals subdifferenziert.

Der molekulare Subtyp Typ 1 umfasst Karzinome, die mikrosatelliteninstabil sind, wobei hier eine sporadische mikrosatelliteninstabilität gemeint ist. Diese Tumoren machen etwa 14% aller kolorektalen Karzinome aus, zeigen eine Mismatch-Repair-Effizienz, sind in der Regel BRAF-mutiert und zeigen eine sogenannte CpG-Insel-Methylierung (CIMP). Diese Tumoren sind in der Regel hypermutiert; durch die Vielzahl der Mutationen werden neue Oberflächen-Antigen-Eigenschaften innerhalb der individuellen Tumorzelle geschaffen, was eine deutliche Immuninfiltration dieser Tumoren nach sich zieht. Der MSI-Immuntyp zeichnet sich daher histologisch durch eine deutliche Lymphozyten- und Plasmazell-Infiltration aus.

Die übrigen, ca. 84% der Tumoren, die nicht durch eine Hypermutation, sondern durch eine chromosomale Instabilität entstehen, gliedern sich weiter auf in die größte Gruppe der klonalen Tumoren, die eine hohe Prävalenz von DNA-Kopie Alterationen (sog. SCNA: Somatic Copy Number Alterations) zeigen. Diese Tumoren besitzen zumeist eine Aktivierung des WNT-Pathways und von MYC.

Die sogenannte metabolische Gruppe (13% aller kolorektalen Karzinome) zeichnet sich durch eine niedrige Instabilität aus, diese Tumoren sind KRAS-mutiert und zeigen eine geringe Anzahl von somatischen Alterationen (SCNA low). Diese Gruppe besitzt Veränderungen, die in metabolische Prozesse der Zelle eingreifen und diese deregulieren.

23% der kolorektalen Karzinome sind mesenchymal differenziert, besitzen eine überwiegende Stromakomponente, entstanden durch TGF-Beta-Aktivierung. Diese Tumoren zeigen eine hohes Maß an Genkopieveränderungen. Histologisch zeichnen sich diese Tumoren durch

eine sog. epitheliale-mesenchymale Transition aus, d.h. epitheliale Zellen erwerben einen spindelzelligen Phänotyp.

13% aller Tumoren können nicht eingeordnet werden, entweder, weil keine Konsensusalterationen vorhanden sind oder eine ausgeprägte Tumorerheterogenität hier eine weitergehende Differenzierung unmöglich macht.

Die Autoren fassen ebenfalls den derzeitigen Wissensstand im Hinblick auf Vorläuferläsionen, insbesondere des serratierten Phänotyps zusammen. 10%-20% aller kolorektalen Karzinome entstehen auf dem serratierten Karzinogeneseweg. Derzeit werden hyperplastische Polypen, die 80%-90% aller serratierten Läsionen ausmachen, als ungefährliche, sog. by-stander-Läsionen gesehen, als benigne Neubildungen, die keinen neoplastischen Charakter besitzen. Zwei prämaligene Vorläuferläsionen mit serratierter Morphologie sind das traditionelle serratierte Adenom (TSA) und das sessile serratierte Adenom bzw. der serratierte Polyp (SSA-Polyp).

Die Tumoren, die aufgrund des serratierten Pathways entstehen, zeigen ein heterogenes molekulares Muster. Zumeist finden sich KRAS- und BRAF-Mutation. Während traditionelle serratierte Adenome häufiger im linken Kolon diagnostiziert werden, häufig KRAS-Mutation besitzen und zumeist mikrosatellitenstabile, bzw. niedriggradige Mikrosatelliteninstabilität besitzen, sind sessile serratierte Adenome/Polypen häufig im rechten Hemikolon zu finden. 80% von ihnen zeigen eine BRAF-Mutation. Aus dem vorher Gesagten geht hervor, dass diese Tumorentitäten häufig eine CpG-Insel-Methylierung besitzen, was zu Mikrosatelliteninstabilität führt. Immunhistochemisch kann der Ausfall des Mismatch-Repairproteins MLH1 auf eine (MLH1-) Promotermethylierung zurückgeführt werden.

Die vorliegende Übersichtsarbeit fasst den derzeitigen Kenntnisstand der molekularen Subtypisierung kolorektaler Karzinome kurz und prägnant zusammen. Da es sich bei "Virchow" um eine "Pathologen-Zeitschrift" handelt, wird offenbar bewusst auf klinische Bezüge und Korrelationen verzichtet. Dieser klare Nachteil der Arbeit wird durch die zusammenfassende Darstellung der "Molekularen Konsensus-Karzinomsubtypen" nahezu vollständig kompensiert.