

Original-Titel:

Association Between Molecular Subtypes of Colorectal Tumors and Patient Survival, Based on Pooled Analysis of 7 International Studies

Autoren:

Phipps et al., Gastroenterology 2020;158:2158–2168

Kommentar:

Professor Dr. med. Andrea Tannapfel, Bochum, 27.02.2020

Die WHO-Klassifikation unterscheidet unterschiedliche, anhand von histologischen Kriterien definierte Subtypen des kolorektalen Karzinoms (WHO 2019). Vom histologischen Aspekt her werden *serratierte* und *adenomartige* Adenokarzinome, *mikropapilläre* und *muzinöse* Adenokarzinome mit einer eigenen ICD-Nummer belegt. Darüber hinaus definiert die WHO sogenannte *schlecht kohäsive Karzinome*, *Siegelringzellkarzinome*, *medulläre Adenokarzinome* sowie *adenosquamöse Karzinome*.

Die Angabe des histologischen Subtyps gehört, ebenso wie der Tumordifferenzierungsgrad, zum essentiellen Bestandteile der Biopsiediagnose. Die histologischen Subtypen haben prognostische Bedeutung. Insbesondere Siegelringzellkarzinome und muzinöse Adenokarzinome haben, verglichen mit Adenokarzinomen, eine schlechtere Prognose.

Im Jahr 2015 sind erste Arbeiten erschienen, die eine Subtypisierung anhand molekularer Veränderungen vorgenommen haben. So unterteilten Guinney und Mitarbeiter kolorektale Karzinome anhand von verschiedenen Genveränderungen wie Mikrosatellitenstabilität (MSI), CpG-Insel-Methylierungsphänotyp (CIMP), chromosomale Instabilität (CIN) und der RAS/BRAF-Mutationsstatus (The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015; 21:1350-1356).

Die CMS-Subtypen zeigen Unterschiede im klinischen Verlauf mit den schlechtesten Ergebnissen für die Subtypen, die BRAF mutiert sind, oder auch mikrosatelliteninstabil.

Die Autoren der vorliegenden Arbeit analysieren nun insgesamt 5.010 Patienten mit kolorektalen Karzinomen, deren Mikrosatelliteninstabilitätsstatus, CpG-Status sowie KRAS- und BRAF-Status bekannt ist (aus vorherigen Einzelstudien). Sie nutzten allerdings nicht die sog. CMS-Gruppen - die auch von ihnen bereits mehrfach publiziert wurden - (siehe: Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival - Gastroenterology 2015), sondern legten eine neue Einteilung vor.

Sie kategorisieren Typ 1 als hochgradig mikrosatelliteninstabil, CIMP positiv mit Mutation in BRAF, aber nicht KRAS. Typ 2 mikrosatellitenstabil, CIMP positiv, Mutation von BRAF, aber nicht KRAS. Typ 3 mikrosatellitenstabil, CIMP mit Mutation von KRAS, nicht BRAF. Typ 4 mikrosatellitenstabil, CIMP, keine pathogene Mutation von BRAF oder KRAS oder Typ 5 hochgradig mikrosatelliteninstabil, keine CIMP, keine pathogenetische Mutation in BRAF oder KRAS.

Das Gesamt- und Rezidiv-freie Überleben wurde multivariat analysiert, adjustiert nach Alter, Geschlecht sowie UICC-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit Typ 2 (mikrosatellitenstabil, CIMP positiv, Mutation von BRAF, Wildtyp von RAS) im Vergleich zu Patienten mit Typ 4 Kolonkarzinom eine signifikant kürzeres krankheitsfreies Überleben aufwiesen. Patienten mit mikrosatelliteninstabilen Tumoren zeigten eine signifikant verbesserte Überlebensrate, verglich man sie mit Mikrosatelliten-stabilen kolorektalen Karzinomen.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass eine Bestimmung der genetischen Parameter erfolgen müsste, um Patienten ggf. intensiver zu therapieren, wenn sie einer prognostisch ungünstigen KRK-Gruppe angehören.

Es handelt sich um eine sehr interessante Arbeit an einem großen Patientenkollektiv, das insgesamt sieben große Observationsstudien von insgesamt 5.010 Patienten inkludiert. Alle 5.010 Patienten sind genetisch analysiert worden, wobei interessanterweise der MSI-Status innerhalb der Studien relativ ungleich verteilt erschien. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das unterschiedliche Patientenalter der Studienpatienten sein.

Die Autoren können zeigen, dass insbesondere Mutationen von BRAF eine negative Prognose von Patienten mit kolorektalem Karzinom mit sich bringen, eine Beobachtung, die in der Klinik bereits bekannt ist. Insbesondere mikrosatellitenstabile BRAF-mutierte Tumoren zeigen einen ungünstigen Verlauf. Patienten, die an einem mikrosatellitenstabilen BRAF- und RAS- Wildtyp Tumor leiden, haben eine vergleichsweise bessere Prognose. Patienten, die hochgradig mikrosatelliteninstabil sind, zeigen unabhängig vom Tumorstadium oder Patientenalter und Geschlecht eine sehr gute Prognose.

Diese Prognoseparameter sind in der Klinik bereits bekannt - und werden auch schon bestimmt.

Durch die Kombination von Mikrosatelliteninstabilitätsanalyse (durch Immunhistochemie möglich) sowie Mutationsanalyse von RAS und BRAF kann eine Prognoseeinschätzung unabhängig vom Tumorstadium erreicht werden. Diese Marker können beispielsweise auch an Biopsien analysiert werden.

Offen bleibt, welcher "Genmarker" die stärkste Prognose-bedeutung besitzt. Interessant wäre auch gewesen, den histologischen Tumortyp oder einzelne (p)TNM-Kategorien (z.B. pN2) mit in die Multivarianzanalyse einzubeziehen. Da unterschiedliche Studien gemeinsam statistisch evaluiert wurden, können die Autoren Therapie-assoziierte Effekte nicht adressieren.

Die Autoren präsentieren eine Zusammenfassung von bereits publizierten Daten aus den einzelnen Studien. Sie errechnen in einer Multivarianzanalyse die prognostisch wichtigsten "Genmarker". Interessant ist, dass diese Analysen bereits an der Biopsie durchgeführt werden können - was von den Autoren allerdings nicht herausgehoben wird.

Unklar bleibt letztendlich auch, warum die Autoren eine "Umklassifikation" durchgeführt haben, und nicht bei den CMS-Subtypen geblieben sind. Die hier genutzte Subklassifikation weicht hinsichtlich Prognose deutlich von bisher publizierten Daten ab.