

**Original-Titel:**

**Extended Molecular Profiling Improves Stratification and Prediction of Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases**

**Autoren:**

Lang et al., Annals of Surgery 2019;270:799–805.

**Kommentar:**

Dr. Hendrik Jütte, Bochum, 01.02.2021

Die Leber ist aufgrund ihrer anatomischen Lage der häufigste Ort für Fernmetastasen bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Etwa 10 bis 25 % der Patienten weisen bei Erstdiagnose eine oder mehrere Metastasen auf.

Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms haben ohne Behandlung eine mediane Überlebenszeit von 5 bis 20 Monaten. Etwa 20 bis 30 % der Patienten haben auf die Leber beschränkte Fernmetastasen, die mit einer Operation behandelt werden können. Moderne chirurgische Strategien an den wichtigsten hepatobiliären Zentren haben bewiesen, dass auch komplexe, teils mehrzeitige Eingriffe, mit einer Sterblichkeitsrate von <5% durchgeführt werden können.

In den letzten Jahrzehnten konnte die Lebenserwartung von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom durch Screening, Frühdiagnose, neuartige Therapien und weiterentwickelte Operationstechniken erhöht werden. Trotz dieser Verbesserungen gehören zu den schlechten prognostischen Faktoren weiterhin das Vorhandensein von Metastasen, ein Tumorrezidiv und lokal fortgeschrittene Tumoren. Das kolorektale Karzinom ist gleichzeitig eine der häufigsten Erkrankungen mit jährlich etwa einer Million Neuerkrankungen und 500.000 Todesfällen weltweit, wobei die Haupttodesursache die Fernmetastasierung ist. Die bestmögliche Therapie der Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom ist daher nicht nur von medizinischer, sondern auch von wirtschaftlicher Relevanz.

Die Autoren der vorliegenden Arbeit analysieren nun retrospektiv Lebermetastasen von insgesamt 139 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Die Patienten wurden dazu zufällig aus einer klinikinternen Datenbank ausgewählt. Auch Patienten mit einer R1- und R2-Resektion wurden in die Analyse eingeschlossen. Den Patientencharakteristika ist zu entnehmen, dass zahlreiche Patienten zum Zeitpunkt der Leberresektion eine deutlich fortgeschrittene Erkrankung aufwiesen. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten wurde innerhalb der letzten drei Monate vor der Operation noch eine systemische Chemotherapie durchgeführt.

Die DNA des Tumorgewebes wurde mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) analysiert, wobei nicht eindeutig ist, ob immer die Metastasen oder auch der Primärtumor sequenziert worden sind. Das NGS-Panel umfasste zunächst 720 Gene. Nach der ersten statistischen Analyse wurden schließlich zehn Gene (APC, TP53, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, SMAD2, SMAD3, SMAD4 und ERBB2) in die endgültige Analyse eingeschlossen.

Das Gesamtüberleben wurde uni- und multivariat analysiert, adjustiert nach RAS/RAF-, SMAD-Status und e-CS Score (extended clinical risk score).

Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit einer Alteration im RAS-RAF Signalweg bzw. in einem der Gene der SMAD-Familie die schlechteste Prognose aufwiesen. Für die Analyse wurde der vorbeschriebene modified clinical risk score (m-CS; Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, et al. RAS mutation clinical risk score to predict survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2019;269:120–126.), um den SMAD- bzw. BRAF-Status ergänzt, dieser Score wird in der Arbeit extended clinical risk score (e-CS) genannt. Der ursprüngliche von Brudvik publizierte m-CS vergibt jeweils einen Punkt für eine maximale Metastasengröße von > 5 cm, das Vorhandensein lokoregionärer Lymphknotenmetastasen und für eine RAS-Alteration. Daraus ergibt sich für den m-CS ein maximaler Score von 3 und für den e-CS ein maximaler Score von 4.

Das mediane Gesamtüberleben des Kollektivs betrug 40 Monate. Patienten mit einem e-CS von 3 wiesen im Median ein OS von 21 Monaten auf, mit einem e-CS von 4 betrug das OS lediglich 12,2 Monate, allerdings gehörten lediglich 6 Patienten dieser Gruppe an.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Daten, dass die Bestimmung des e-CS helfen kann, Patienten hinsichtlich ihrer Prognose besser zu stratifizieren. Sie stellen allerdings auch fest, dass ein hoher e-CS für sie keine Rechtfertigung darstellt, Patienten nicht zu operieren, insbesondere weil es auch dieser Gruppe Langzeitüberlebende gibt.

Es handelt sich um eine sehr interessante Arbeit an einem Kollektiv von insgesamt 139 Patienten mit einem hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom. Alle Tumoren wurden mittels NGS genetisch analysiert.

Die Autoren können zeigen, dass insbesondere Alterationen des RAS-RAF Signalwegs (KRAS, NRAS, BRAF) oder in der SMAD-Familie (SMAD2, SMAD3, SMAD4) eine negative Prognose von Patienten mit einem kolorektalem Karzinom mit sich bringen. Diese Beobachtung ist in der Klinik bereits bekannt. Insbesondere mikrosatellitenstabile BRAF-mutierte Tumoren zeigen einen ungünstigen Verlauf, wobei Daten zur Mikrosatelliteninstabilität hier nicht vorliegen. KRAS, NRAS und BRAF werden in der Klinik routinemäßig bestimmt. Alterationen in SMAD-Genen sind beim Kolonkarzinom vorbeschrieben, kommen darüber hinaus vor allem auch bei Pankreaskarzinomen vor. Die Bestimmung des SMAD-Status wird in der Klinik nicht im Rahmen der Routine durchgeführt, auch weil wir hierzu bisher kein zielgerichtetes Medikament vorliegt. Die Proteine der SMAD-Familie spielen eine Rolle im TGF- $\beta$  Signalweg und sind damit an der Regulierung von Zellwachstum und -entwicklung beteiligt. Die Autoren merken selber an, dass auch der ursprüngliche m-CS (ohne SMAD-Status) das Kollektiv sicher prognostisch stratifizieren kann, allerdings konnte mit der Hinzunahme von SMAD eine prognostisch noch ungünstigere Patientengruppe detektiert werden.

Offen bleibt, welche therapeutische Konsequenz aus diesen retrospektiv erhobenen Daten abgeleitet werden kann.

Interessant wäre auch gewesen, den histologischen Regressionsgrad der vorbehandelten Lebermetastasen (ca. 50%) in die Analyse miteinzubeziehen. Dieser kann im Rahmen der histologischen Routinediagnostik am HE-Schnitt bestimmt werden und eine verlässliche Aussage über den Therapieerfolg liefern, ohne Mehraufwand. Die durchgeführten molekularen Analysen wären auch an der Tumorbiopsie im Rahmen der Erstdiagnose möglich, was auch ein möglicher Ansatzpunkt für eine Therapiestratifizierung wäre.