

**Original-Titel:**

**Liquid Biopsy bei T1 sm Kolon-Karzinomen. Ein wichtiger Schritt zur personalisierten Medizin nach endoskopischer Resektion von Frühkarzinomen**

**Autoren:**

Wada Y et al. A liquid Biopsy Assay for Noninvasive Identification of Lymph Node Metastases in T1 Colon Cancer; Gastroenterology 2021;161:151-162.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.062

**Kommentar:**

Prof. Dr. Dieter Schilling, Mannheim, 14.7.2021

**Hintergrund:**

Die Liquid Biopsy wird im Management unserer Karzinompatienten einen großen Stellenwert einnehmen. Aktuelle Untersuchungen fokussieren auf die Frage, ob wir im Tumorstadium II des Kolorektalen Karzinoms nach operativer Therapie mit den Ergebnissen der Liquid Biopsy die Entscheidung für eine adjuvanten Therapie auf solidere Füße stellen können und somit auch unserem Bestreben der personalisierten Medizin näher kommen. Auch im Stadium T1 mit Hochrisikokonstellation bemühen wir uns, mit einzelnen Entscheidungsmarkern wie dem L- und V Status, dem Ausmaß des Buddings der Tumorzellen und dem Grading des Tumors Entscheidungskriterien zusammenzustellen, ob wir den Patienten einer onkologischen Resektion zuführen müssen oder nicht. Dennoch sind wir hier mit einer Over Treatment in mehr als 90 % der Patienten konfrontiert, was besonders im Rektum bei nicht unerheblicher Morbidität der operativen Therapie von enormer Bedeutung für die Patienten ist.

Die Fortentwicklung der sogenannten Liquid Biopsy, also des Nachweises von Tumor-DNA (ctDNA), Tumor-RNA (CtRNA) und zirkulierender Tumorzellen (CTCs) im Blut dient zum Einen der frühen Diagnostik, bzw. des frühzeitigen Metastasierungsnachweises, und zum Anderen dem Monitoring nach erfolgter Tumorthherapie mit dem Ziel ein Rezidiv möglichst früh zu detektieren.

Die Autoren der kommentierten Studie haben ein Test evaluiert, der über den Nachweis von micro RNA (miRNAs) und mRNA die Patienten identifizieren soll, die bei einem T1 kolorektalen Karzinom schon zum Zeitpunkt der endoskopischen Resektion Lymphknoten-Metastasen aufweisen. Ein effektiver nicht invasiver Nachweis hätte weitreichende Folgen für die Reduktion eines Over Treatments im Sinne einer onkologischen Resektion bei Patienten, bei denen keine Metastasierung vorliegt.

Die vorgestellte Arbeit ist die Weiterentwicklung der Forschungsergebnisse an Gewebeproben bei T1 kolorektalen Karzinomen der gleichen Arbeitsgruppe.

**Studie:**

Die Studie ist zweizeitig aufgebaut. Untersucht wurden Patienten mit Hochrisiko T1Karzinom (Submukosale Invasion > 100µ, V + L+, hochgradiges Budding, schlecht differenziert). 188 Serumproben aus einer Trainingskohorte (n= 46, alle radikal operiert) und einer Validierungskohorte (n=142, ebenfalls alle radikal operiert). Ausgeschlossen wurden alle CED-induzierten Karzinome, hereditäre Syndrome und Pat. mit distanten Metastasen.

In beiden Kohorten gab es hinsichtlich der histologischen Features und auch der Häufigkeit von positivem LK Befall (in der Trainingskohorte in 11%, in der Validierungskohorte in 8 %) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Nach Validierung der perfekten Panel Performance wurde ein Risikostratifikationsmodell unter Einschluss des Panels (4 miRNAs (miR181b, miR-193b, miR-195 und miR 411 und 5 mRNAs (AMT, forkhead box A1 (FOXA1), polymeric immunoglobulin receptor (PIGR) Matrix Metalloproteinase 1 (MMP1) Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) und der klinischen Risikofaktoren entwickelt, das die Vorhersage von positiven LK deutlich exakter gestaltet als Einzelfaktoren.

Mit diesem Prädiktionsmodell ist das Risiko des Over Treatments von 92 % auf 18 % gesenkt worden.

Die Autoren schlussfolgern abschließend, dass die Liquid Biopsy bei entsprechend der gängigen konventionellen Risikofaktoren High Risk Konstellation durchaus großes Potenzial hat, Over Treatment in dieser Situation zu vermeiden.

Kommentar:

Diese Arbeit, die retrospektiv ein Liquid Biopsy Panel evaluiert, ist aus meiner Sicht ein wichtiger Meilenstein in der Personalisierung der Therapie der Frühkarzinome. Die Daten, vor allem die ausgewählten Marker, die in dem Panel zusammengebracht wurden, müssen in weiteren prospektiven Interventionsstudien bestätigt werden; aber das klinische Potenzial ist riesig. Es ist die Grundlage für eine nicht invasive Risikoprädiktion, die ein heute noch alltägliches Over Treatment dieser Patienten extrem reduzieren kann. Die Autoren sprechen von einer Reduktion von heute 92 % auf 18 %. Trotz (zu erwartender) niedriger Raten positiver LK von 8 bzw. 11% findet sich eine Prädiktionsfähigkeit von über 90 %. Was wir brauchen, um tatsächlich mit diesen Assays in die klinische Routine zu kommen, sind große Daten, die uns mehr Klarheit geben über Schlüsselmarker in der Prädiktion von Metastasen-Risiko, aber später auch in der Vorhersage von Therapieresistenz und Rezidiv-Neigung.