Darmkrebs: Subtypen auf der Spur

Darmkrebs ist nicht gleich Darmkrebs. Deshalb wird nach biologischen Besonderheiten der Tumoren (Markern) gefahndet, die Aussagen erlauben über das voraussichtliche Ansprechen auf bestimmte Therapien und die individuelle Prognose. Ziel ist es, Darmkrebs-Subtypen zu identifizieren, um diese dann maßgeschneidert behandeln zu können. Zwei aussagekräftige Marker sind Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL). Wie Forschende am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) zeigen konnten, ist es sinnvoll, die beiden Marker miteinander zu kombinieren.

„MSI und TIL sind bei Dickdarmkrebs etablierte Biomarker. Die Frage ist: Lassen sich noch differenziertere Aussagen treffen, wenn man die beiden Marker miteinander kombiniert? Dieser Frage sind wir nachgegangen, indem wir alle verfügbaren Studien zusammengeführt und gemeinsam ausgewertet haben. Das Ergebnis dieser Metaanalyse legt nahe, dass ein Klassifikationssystem, das MSI und TIL gemeinsam erfasst, geeignet ist, die prognostische Einschätzung von Darmkrebs in frühen Stadien zu optimieren“, so DKFZ-Forscher Michael Hoffmeister, Letztautor der Metaanalyse.

Mikrosatelliteninstabilität – was heißt das? Mikrosatelliten sind kurze Abschnitte (DNA-Sequenzen) im Erbgut, die sich hunderte Male wiederholen und besonders anfällig sind für Fehler beim Kopieren der Erbinformation. Solche Mismatch-Fehler können die Zellen reparieren. Wenn das Reparatursystem allerdings nicht richtig funktioniert, sammeln sich Mismatch-Fehler an, und die Länge der Mikrosatelliten verändert sich. In diesem Fall spricht man von Mikrosatelliteninstabilität (MSI).

Bei Darmkrebs ist eine Testung des Tumorgewebes auf MSI aufschlussreich, weil die Tumoren in frühen Stadien (ohne Metastasen) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) eine bessere Prognose besitzen als Darmkrebs mit Mikrosatellitenstabilität (MSS). Das ist für die Therapieplanung von Bedeutung. Speziell mit modernen Immuntherapeutika – sogenannten Checkpoint-Inhibitoren – lassen sich MSI-H-Tumore gut behandeln, während MSS-Tumore auf diese Medikamente weniger gut ansprechen. Andererseits gibt es auch Therapien, die bei MSI-Tumoren nachweislich wenig Wirkung zeigen. Die Testung auf MSI wird deshalb heute bei Darmkrebs routinemäßig genutzt, um für den individuellen Patienten die bestmögliche Therapie zu finden.

Die jetzt vorgelegte Metaanalyse spricht dafür, den MSI-Subtyp weiter zu differenzieren, und zwar je nachdem, ob Lymphozyten in das Tumorgewebe eingewandert sind oder nicht, so Erstautor Durgesh Wankhede. Lymphozyten sind Immunzellen, die bei der Krebsabwehr eine zentrale Rolle spielen. Die Anwesenheit von Abwehrzellen im Tumorgewebe hat sich – wie zu erwarten – als prognostisch günstig erwiesen.

„Wir wollten nun wissen, ob wir durch Kombination von MSI und TIL einen Zugewinn an Information erhalten. Es gibt bereits eine Reihe von Studien, die der Frage nachgegangen sind, allerdings war die Aussagekraft dieser Studien vor allem wegen geringer Fallzahlen limitiert. Deshalb haben wir 21 Studien mit insgesamt rund 14.000 Patienten zusammengefasst und konnten anhand dieses umfangreichen Datenmaterials vier Subtypen mit unterschiedlicher Prognose differenzieren“, erläutert Michael Hoffmeister.

Die beste Prognose hatten Darmkrebspatienten, deren Tumore eine hohe Mikrosatelliteninstabilität sowie infiltrierende Lymphozyten in hoher Zahl aufwiesen (MSI/TIL-H). Patienten mit dieser Markerkombination lebten insgesamt länger, und sie lebten länger krankheitsfrei. Als zweitgünstigste Konstellation erwies sich Mikrosatellitenstabilität plus Lymphozyteninfiltration (MSS/TIL-H). Eine vergleichsweise schlechte Prognose hatten dagegen Patienten, bei denen im Tumorgewebe kaum oder keine Abwehrzellen gefunden wurden, wobei die Prognose weitgehend unabhängig vom Mikrosatellitenstatus war. Das heißt: Die Subtypen MSI/TIL-L bzw. MSS/TIL-L hatten ein ähnlich schlechtes Therapieergebnis.

„Die Metaanalyse spricht dafür, dass die kombinierte MSI/TIL-Testung der isolierten Testung auf MSI in der Routinediagnostik überlegen sein könnte“, resümiert Michael Hoffmeister und Durgesh Wankhede ergänzt: „Gleichzeitig sollten Langzeitstudien auf den Weg gebracht werden, um die Aussagekraft dieser Markerkombination mit Blick auf die Erfolgsaussichten einer adjuvanten Chemotherapie in frühen Darmkrebsstadien zu evaluieren.“ In einem Kommentar zur Metaanalyse im Fachjournal Lancet Gastroenterology & Hepatology heißt es dazu: „Die Integration der MSI-TIL-Bewertung könnte einen Schritt nach vorn bei personalisierten Behandlungsstrategien darstellen.“

Publikation:

Wankhede et al: Clinical significance of combined tumour-infiltrating lymphocytes and microsatellite instability status in colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2024; DOI Nummer: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00091-8

Pressemitteilung

16.05.2024
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

Dr. Sibylle Kohlstädt
Pressesprecherin
Strategische Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Tel: +49 (0) 6221 42 2843
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

- Deutsches Krebsforschungszentrum