



*Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta
Interní klinika*

*Ústřední vojenská nemocnice-Vojenská fakultní nemocnice Praha
Oddělení gastrointestinální endoskopie*

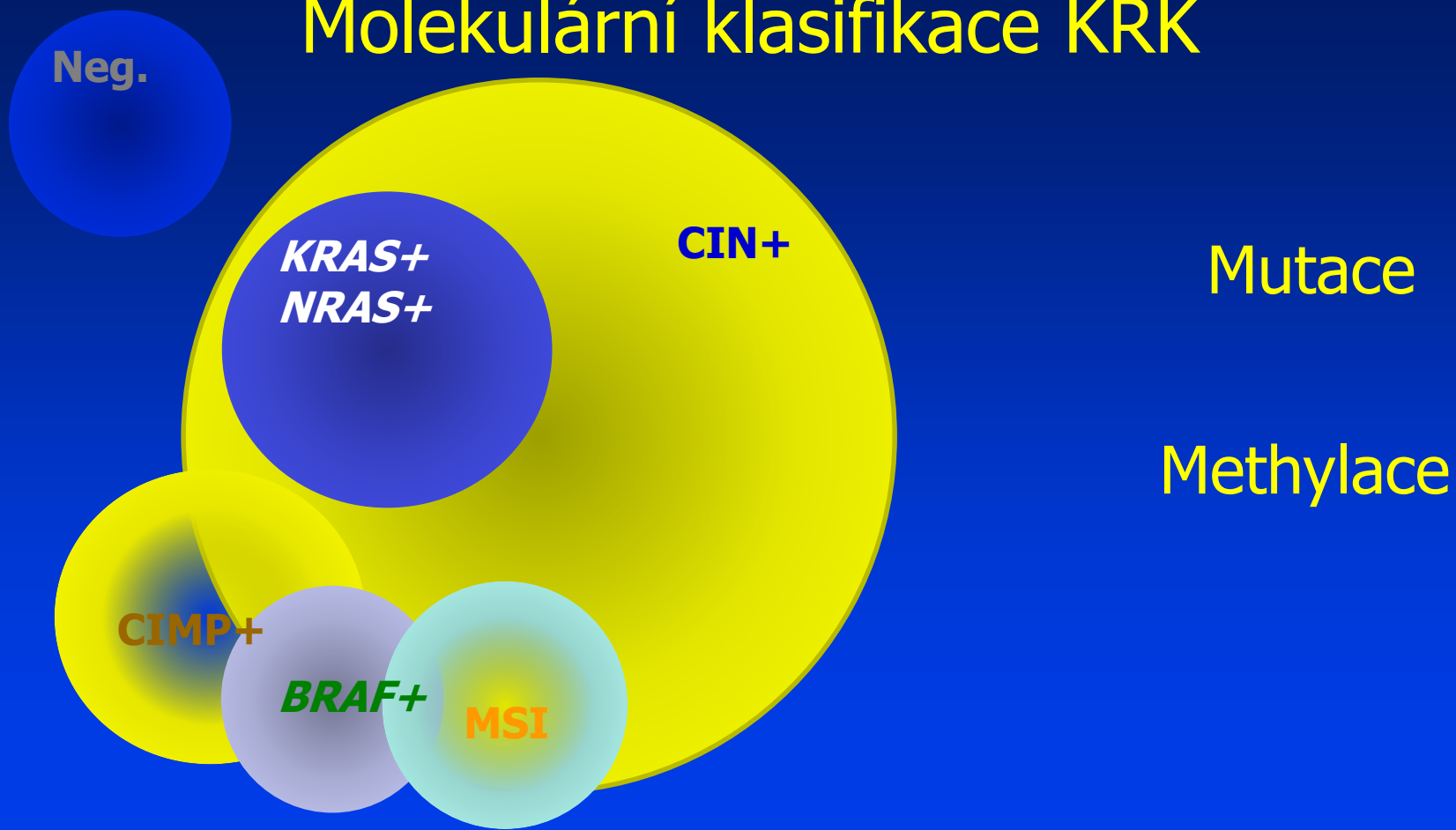


Molekulární typování kolorektálních nádorů z pohledu gastroenterologa

P. Mináriková* , L. Benešová, B. Belšánová, T. Hálková, S. Suchánek,
J. Cyrany, J. Bureš, M. Zavoral, M. Minárik

*33. český a slovenský gastroenterologický kongres,
Praha, 12.11.-.14.11.2015*

Molekulární klasifikace KRK



Gastroenterology 2015;148:77-87

Association Between Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and Patient Survival



Amanda I. Phipps,^{1,2} Paul J. Limburg,³ John A. Baron,⁴ Andrea N. Burnett-Hartman,^{1,2} Daniel J. Weisenberger,⁵ Peter W. Laird,⁵ Frank A. Sinicrope,³ Christophe Rosty,^{6,7} Daniel D. Buchanan,⁶ John D. Potter,^{1,2,8} and Polly A. Newcomb^{1,2}

¹Epidemiology Department, University of Washington, Seattle, Washington; ²Public Health Sciences Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington; ³Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ⁴Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina; ⁵USC Epigenome Center, USC/Norris Comprehensive Cancer Center, University of Southern California, Los Angeles, California; ⁶Cancer and Population Studies Group, Queensland Institute of Medical Research, Herston, QLD, Australia; ⁷Department of Molecular and Cellular Pathology, University of Queensland School of Medicine, Herston, QLD, Australia; and ⁸Centre for Public Health Research, Massey University, Wellington, New Zealand

See Covering the Cover synopsis on page 1; see editorial on page 10.

Keywords: Oncogene; Methylation; Serrated Colorectal Cancer; Prognostic Factor.

CLINICAL AT

Gastroenterology

www.gastrojournal.org

Volume 148 Number 1 January 2015

Gastroenterology, leden 2015

Gastroenterology 2015;148:88-99

Molecular Markers Identify Subtypes of Stage III Colon Cancer Associated With Patient Outcomes



Frank A. Sinicrope,^{1,2} Qian Shi,³ Thomas C. Smyrk,⁴ Stephen N. Thibodeau,⁴ Rodrigo Dienstmann,⁵ Justin Guinney,⁵ Brian M. Bot,⁵ Sabine Tejpar,⁶ Mauro Delorenzi,⁷ Richard M. Goldberg,⁸ Michelle Mahoney,³ Daniel J. Sargent,³ and Steven R. Alberts²

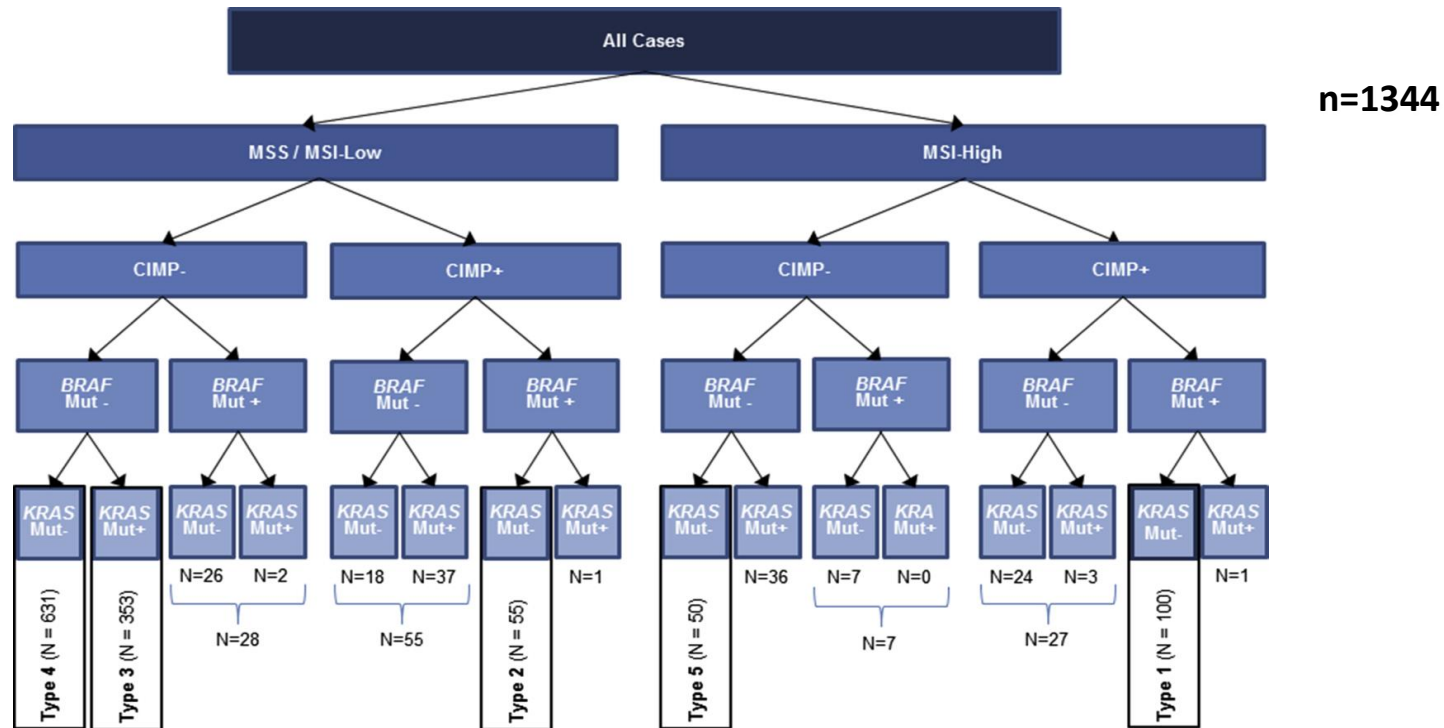
¹Department of Medicine; ²Department of Oncology; ³Alliance Statistics and Data Center; ⁴Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ⁵Sage Bionetworks, Seattle, Washington; ⁶Molecular Digestive Oncology, KU Leuven, The Netherlands; ⁷Swiss Institute of Bioinformatics, University Lausanne, Switzerland; and ⁸Division of Medical Oncology, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio

See Covering the Cover synopsis on page 1; see editorial on page 10.

clinical and pathologic features and disease-free survival. Patients with MMR-proficient tumors and *BRAF* or *KRAS* mutations had statistically shorter survival times than patients whose tumors lacked these mutations. The tumor subtype

CLINICAL AT

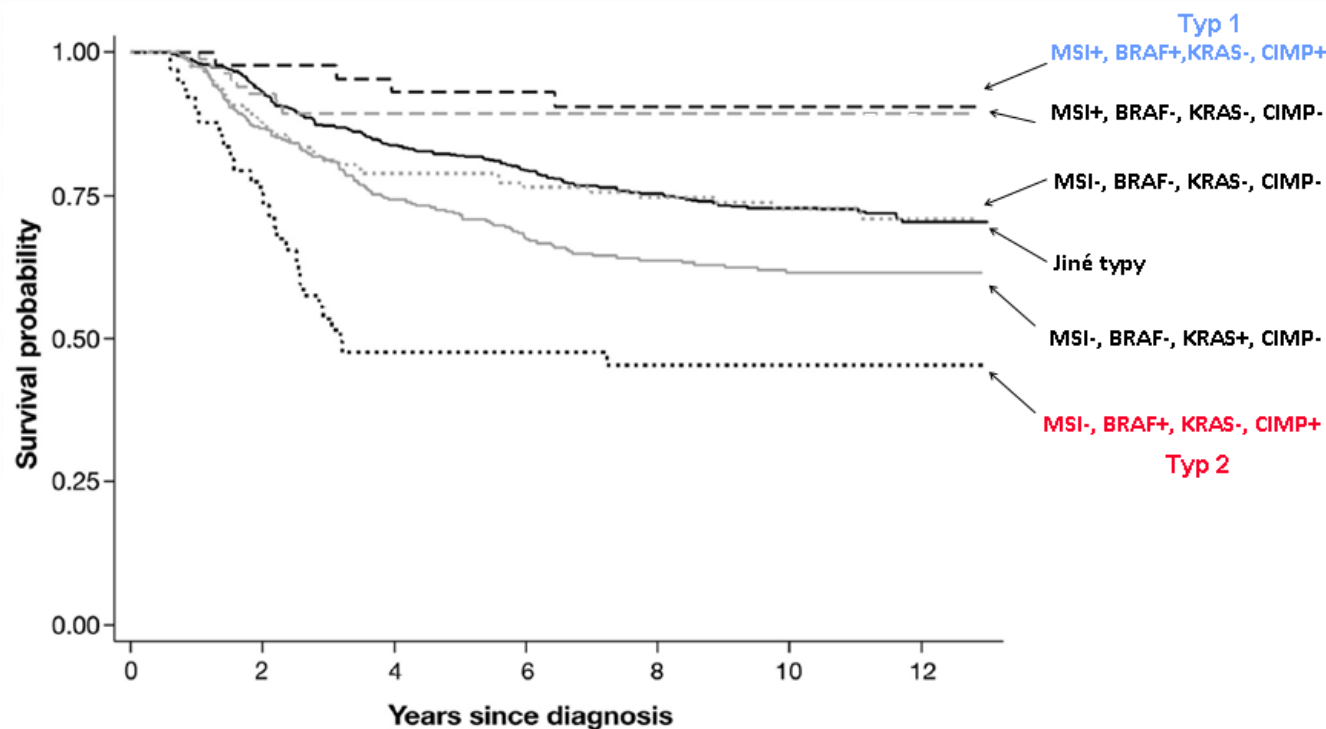
Molekulární subtypy



Phipps A et al., Gastroenterology, 2015, 148, 77 - 87

Sinicrope FA et al., Gastroenterology, 2015, 148, 88 - 99

Molekulární subtypy

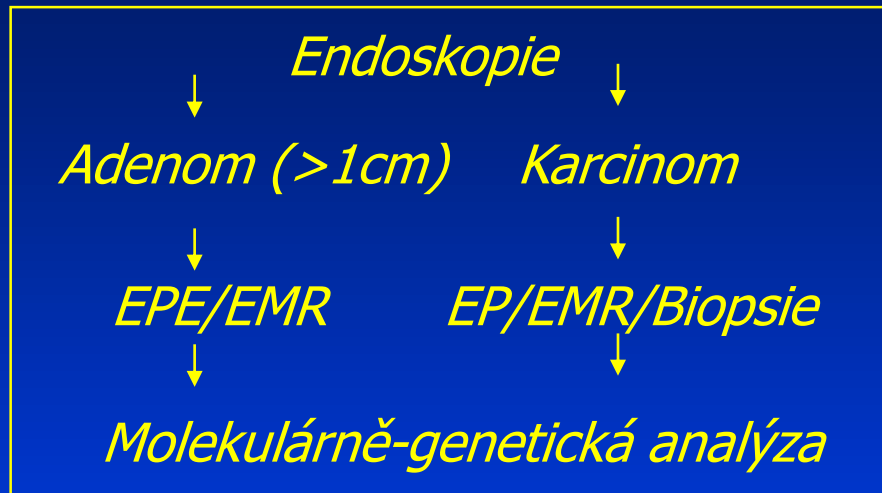
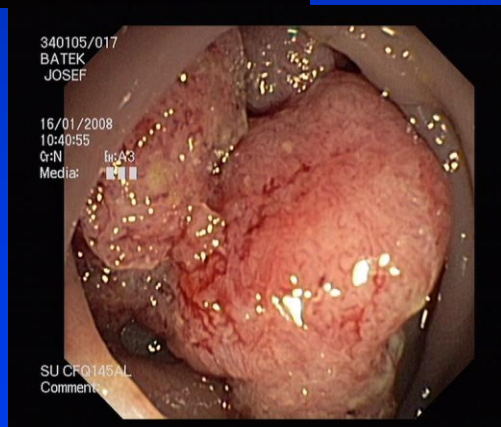
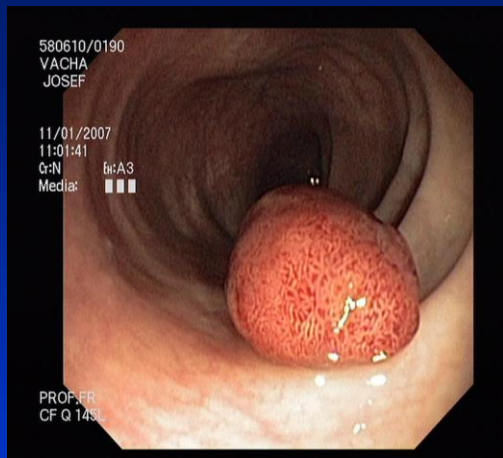


Phipps A et al., *Gastroenterology*, 2015, 148, 77 - 87
Sinicrope FA et al., *Gastroenterology*, 2015, 148, 88 - 99

Ověření frekvence typů v naší populaci

(Projekt IGA MZ 14383)

Projekt - metodika



Klinická centra:

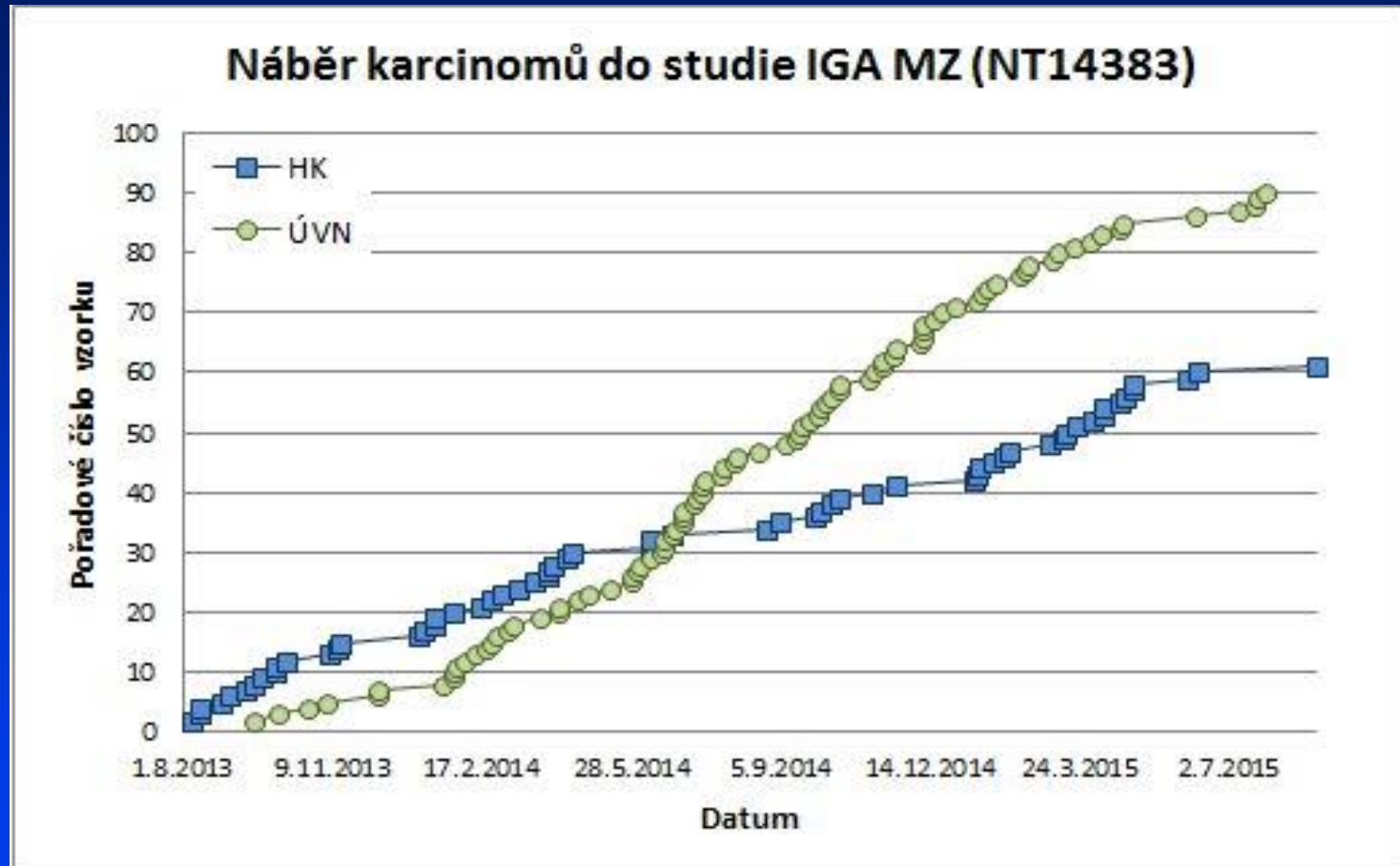
Interní klinika 1.LF UK v Praze a UVN VFN Praha

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN HK

Molekulární vyšetření:

Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES)

Genomac výzkumný ústav Praha



Charakteristika souboru

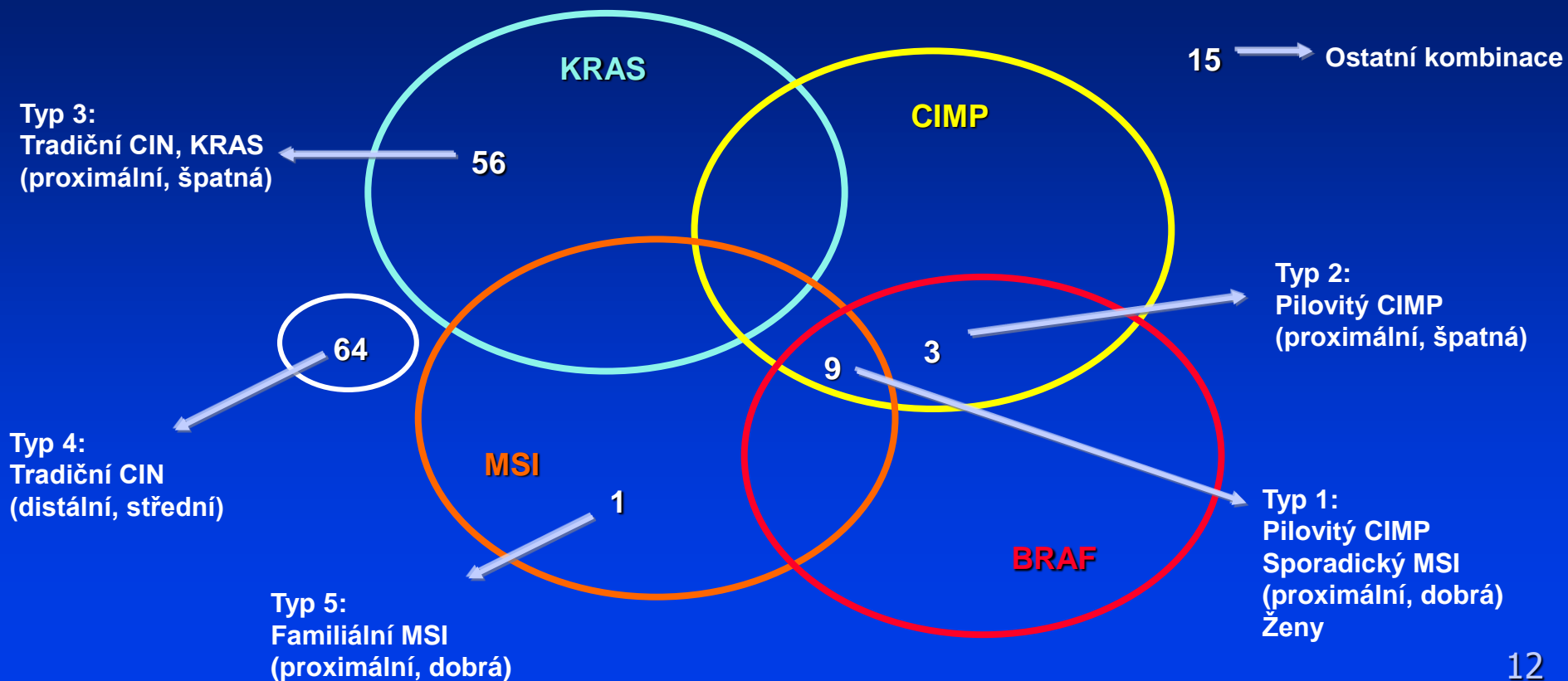
Celkem pacientů s KRK	168
Z toho	106 mužů a 62 žen
Z toho	16 PSK, 23 TOKS+, 130 jiné
Zasláno k molekulárnímu vyšetření	157
Onkogeny:	
KRAS	157
BRAF	152
PIK3CA	152
CTNNB1	146
Tumor supresory:	
APC	152
TP53	157
Mikrosatelitová nestabilita	
MSI	155
Metylátorový fenotyp	
CIMP	144

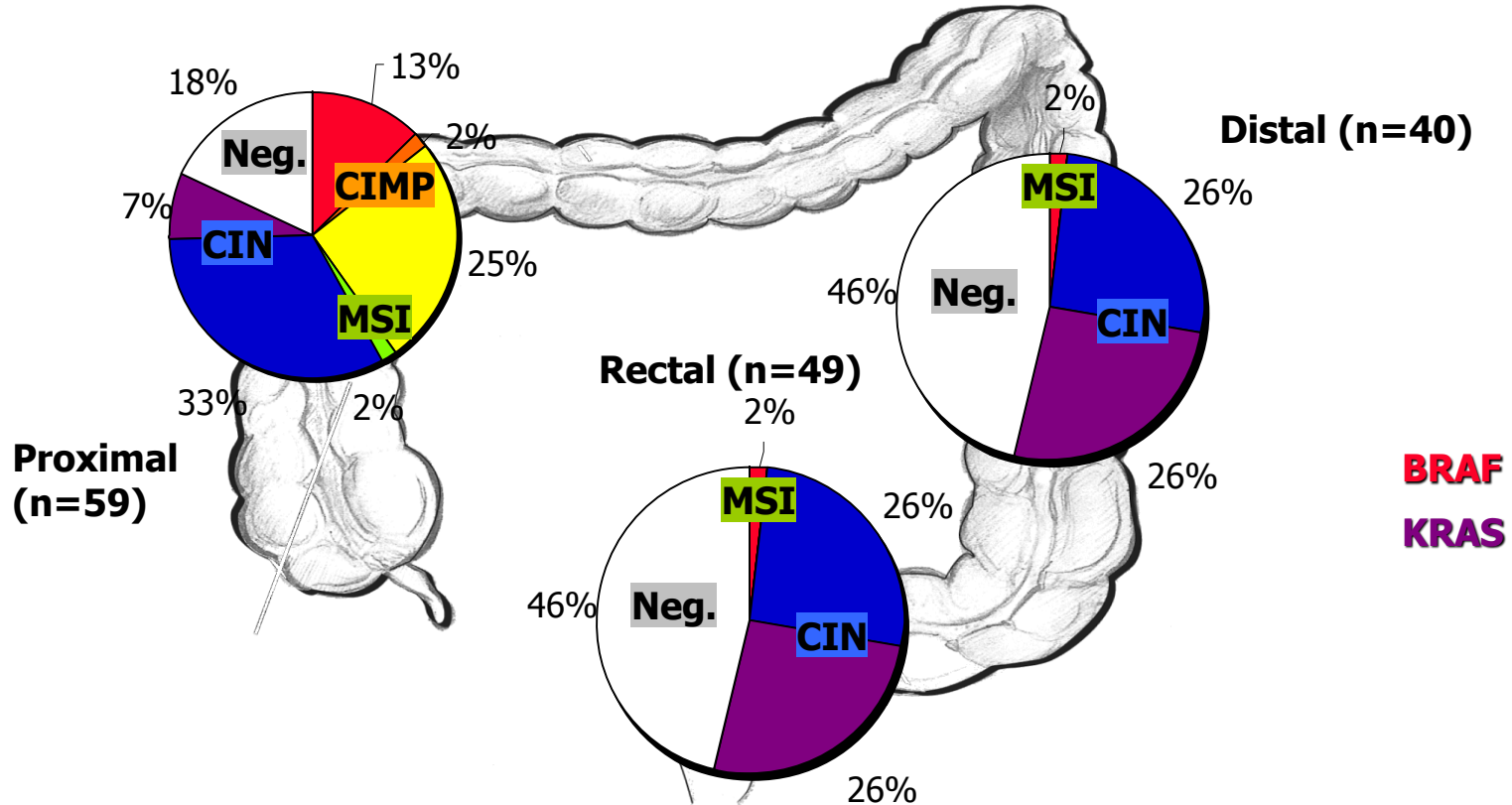
Výsledky

Frekvence molekulárních podtypů (n = 148)

Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 5	Ostatní
Náš projekt:					
6,08%	2,03%	37,84%	43,24%	0,68%	10,14%
Phipps/Sinicrope (<i>Gastroenterology</i> 2015):					
7,00%	4,00%	26,0%	47,0%	4,00%	12,00%

Souhrn molekulárních podtypů (n = 148)





Využití pro gastroenterologickou praxi

- U kolorektálních tumorů lze vysledovat specifický mechanismus vzniku charakterizovaný jako CIN/CIMP/MSI
- Určení jednoho ze základních 5ti typů umožňuje odhad prognózy

Pravostranné nádory:

- Karcinomy s CIMP/BRAF (2%) mají nejhorší prognózu
- Karcinomy s CIMP/BRAF/MSI (6%) mají naopak prognózu nejlepší
- Karcinomy, které nesou MSI mohou být projevem Lynch sy. pouze, pokud současně nenesou mutaci BRAF!
- Karcinomy nesoucí KRAS mutaci (37%) nereagují na biologickou léčbu TKI inhibitory (cetuximab, panitumumab)

Poděkování

Interní klinika 1.LF UK v Praze a UVN VFN Praha
II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN HK

Centrum aplikované genomiky solidních nádorů (CEGES)
Genomac výzkumný ústav Praha

Projekt je financován grantem IGA MZ ČR NT14383