

Kolorektální karcinom:

*nová WHO klasifikace, staging, grading,
budding a jiné ...*

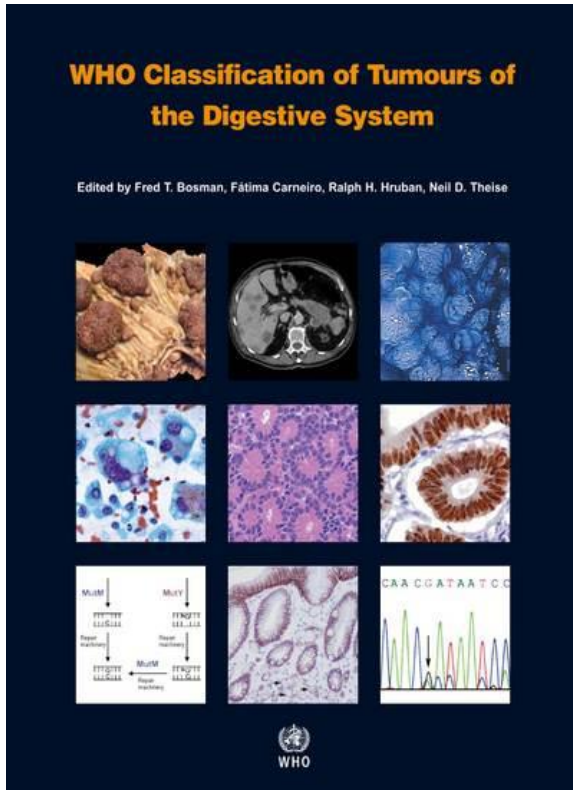
Ondřej Daum

Plzeň, ČR

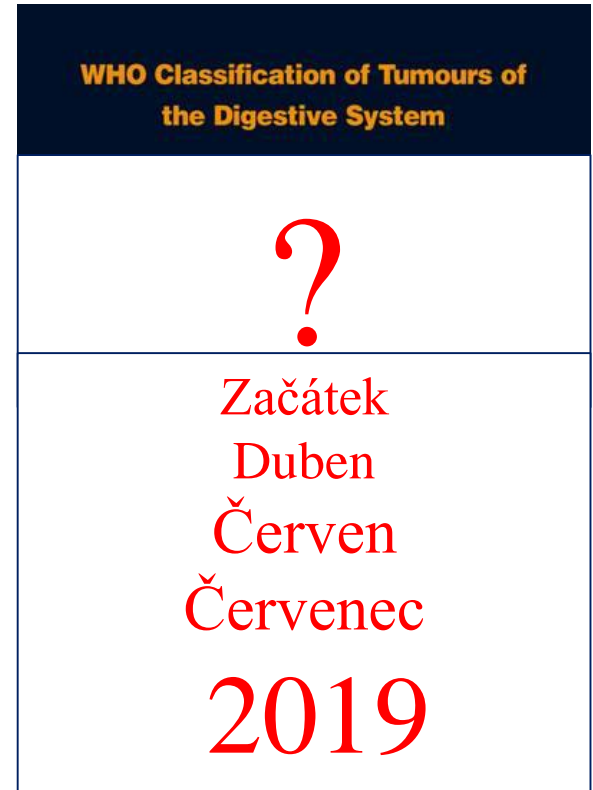


Nie som v konflikte záujmov vo vzťahu k vyššie uvedenej vzdelávacej aktivite a jej organizátorovi

4. vydání, 2010



5. vydání, 2019



Epitelové nádory*Premaligní léze**Hamartomy**Karcinomy***Adenokarcinom**

• Adenokarcinom NOS	8140/3
• Kribriformní adenokarcinom komedonového typu	8201/3
• Medulární karcinom	8510/3
• Mikropapilární karcinom	8265/3
• Mucinózní adenokarcinom	8480/3
• Serrated (pilovitý) adenokarcinom	8213/3
• Karcinom z prstenčitých buněk	8490/3

Adenoskvamózní karcinom 8560/3

Vřetenobuněčný karcinom 8032/3

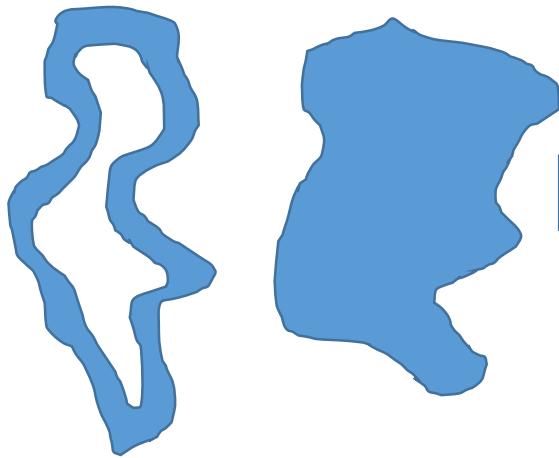
Dlaždicobuněčný karcinom 8070/3

Nediferencovaný karcinom 8020/3

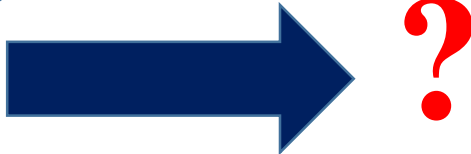
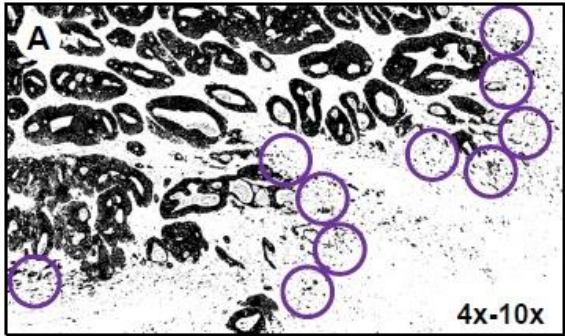
Neuroendokrinní nádory**Mezenchymální nádory****Lymfomy****Sekundární nádory**

Adenokarcinom NOS - grading

WHO 4. vydání, 2010



WHO 5. vydání, 2019



(0 > 50-95% < 100

G3 G2 G1

Platí pouze pro
Adenokarcinom NOS
!

Tumor budding in colorectal cancer—ready for diagnostic practice? ☆☆☆

Viktor H. Koelzer MD^{a,b,*}, Inti Zlobec PhD^b, Alessandro Lugli MD^{a,b}
Human Pathology (2016) 47, 4–19

MODERN PATHOLOGY (2017) 30, 1299–1311
© 2017 USCAP, Inc. All rights reserved 0893-3961/17 \$32.00 1299

Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016

Alessandro Lugli^{1,22}, Richard Kirsch^{2,22}, Yoichi Ajioka³, Fred Bosman⁴, Gieri Cathomas⁵, Heather Dawson¹, Hala El Zimaity⁶, Jean-François Fléjou⁷, Tine Plato Hansen⁸, Arndt Hartmann⁹, Sanjay Kakar¹⁰, Cord Langner¹¹, Iris Nagtegaal¹², Giacomo Puppa¹³, Robert Riddell², Ari Ristimäki¹⁴, Kieran Sheahan¹⁵, Thomas Smyrk¹⁶, Kenichi Sugihara¹⁷, Benoît Terris¹⁸, Hideki Ueno¹⁹, Michael Vieth²⁰, Inti Zlobec¹ and Phil Quirke²¹

Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016

Alessandro Lugli^{1,22}, Richard Kirsch^{2,22}, Yoichi Ajioka³, Fred Bosman⁴, Gieri Cathomas⁵, Heather Dawson¹, Hala El Zimaity⁶, Jean-François Fléjou⁷, Tine Plato Hansen⁸, Arndt Hartmann⁹, Sanjay Kakar¹⁰, Cord Langner¹¹, Iris Nagtegaal¹², Giacomo Puppa¹³, Robert Riddell², Ari Ristimäki¹⁴, Kieran Sheahan¹⁵, Thomas Smyrk¹⁶, Kenichi Sugihara¹⁷, Benoît Terris¹⁸, Hideki Ueno¹⁹, Michael Vieth²⁰, Inti Zlobec¹ and Phil Quirke²¹

Tumor budding:

- Bud = klastr 1-4 buněk v linii invaze
- Manifestace EMT
- Nezávislý prognostický faktor
- Asociace s LVI a TNM
- Indikátor resekce, adjuvantní terapie, případně neodjuvantní terapie

Tumor budding and tumor grade are not the same (23/23, 100%).



- ✓ Klastry buněk plavající v mucinózním adenoca. nejsou „buds“
- ✓ Karcinom z prstenčitých buněk je „budding-high“
- ✓ Mikropapilární ca.?

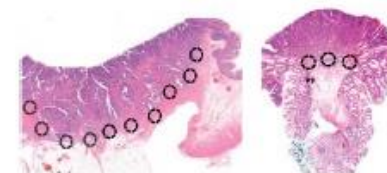
1 Define the field (specimen) area for the 20x objective lens of your microscope based on the eyepiece field number (FN) diameter

Objective magnification: 20		
Eyepiece FN Diameter (mm)	Specimen Area (mm ²)	Normalization Factor
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

2 Select the H&E slide with greatest degree of budding at the invasive front



3 Scan 10 individual fields at medium power (10x objective) to identify the “hotspot” at the invasive front



For surgical resection specimens, scan 10 fields

For pT1 endoscopic resections (usually <10 fields available), scan all

4 Count tumor buds in the selected “hotspot” (20x objective)



Selected hotspot indicated in red

5 Divide the bud count by the normalization factor (figure 2) to determine the tumor bud count per 0.785mm²

$$\text{Tumor bud count per } 0.785 \text{ mm}^2 = \frac{\text{Bud count (20x objective)}}{\text{Normalization factor}^*}$$

Select the budding [Bd] category based on bud count and indicate the absolute count per 0.785mm² (see reporting example)

Bd1 (low):	0-4 buds	} per 0.785 mm ²
Bd2 (intermediate):	5-9 buds	
Bd3 (high):	≥10 buds	

Reporting example:
Tumor budding: Bd3 (high), count 14 (per 0.785 mm²)

Figure 4 Procedure proposed by the ITBCC 2016 for reporting tumor budding in colorectal cancer in daily diagnostic practice.

Site-specific Tumor Grading System in Colorectal Cancer

Multicenter Pathologic Review of the Value of Quantifying Poorly Differentiated Clusters

Hideki Ueno, MD, PhD,* Kazuo Hase, MD,* Yojiro Hashiguchi, MD,† Hideyuki Shimazaki, MD,‡ Masafumi Tanaka, MD,§ Ohki Miyake, MD,|| Tadahiko Masaki, MD,¶ Yoshifumi Shimada, MD,# Yusuke Kinugasa, MD,** Yoshiyuki Mori, MD,†† Mitsuo Kishimoto, MD,‡‡ Shingo Kameoka, MD,§§ Yu Sato, MD,||| Keiji Matsuda, MD,† Koichi Nakadoi, MD,¶¶ Eiji Shinto, MD,* Takahiro Nakamura, PhD,### and Kenichi Sugihara, MD***

Am J Surg Pathol 2014;38:197–204

Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence

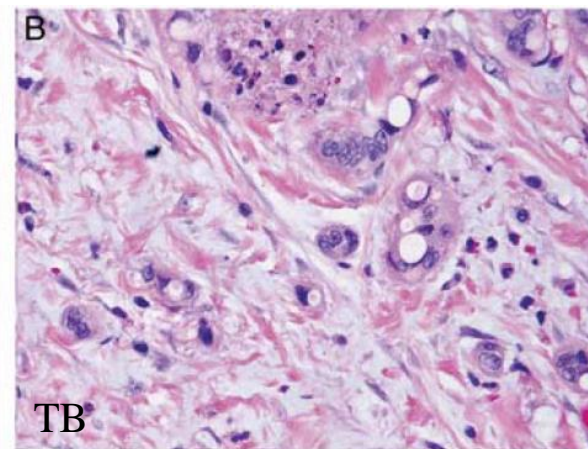
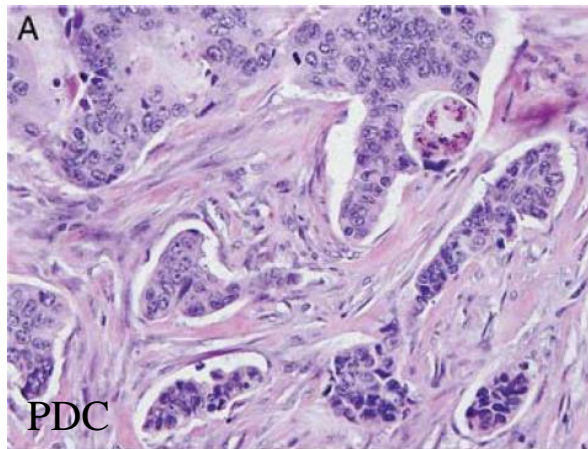
An In-Depth Comparative Analysis of Invasive-Front Prognostic Markers

Tsuyoshi Konishi, MD,*† Yoshifumi Shimada, MD,*‡ Lik Hang Lee, MD,§ Marcela S. Cavalcanti, MD,§ Meier Hsu, MS,|| Jesse Joshua Smith, MD, PhD,* Garrett M. Nash, MD,* Larissa K. Temple, MD,* José G. Guillem, MD,* Philip B. Paty, MD,* Julio Garcia-Aguilar, MD, PhD,* Efsevia Vakiani, MD, PhD,§ Mithat Gonen, PhD,|| Jinru Shia, MD,§ and Martin R. Weiser, MD*

Am J Surg Pathol 2018;42:705–714

- Klastry ≥ 5 nádorových bb. bez žlázových lumin
- V jednom 20x poli s nejvyšší koncentrací PDC:
 - < 5 = G1
 - 5-9 = G2
 - > 9 = G3
- Prognostický marker nezávislý na TNM

- Spolehlivější prognostický marker než:
 - tumor budding
 - perineurální invaze
 - dezmoplastická reakce
 - Crohn-like reakce
 - WHO grade



are the best invasive-front histologic marker in terms of prognostic accuracy and interobserver agreement. PDCs may replace WHO grade as a prognostic indicator.

A Novel Combined Tumour Budding/Poorly Differentiated Cluster Grading System in Colorectal Cancer

Shi, S^{1,2}, Duan, K^{2,3}, Sari, A^{1,2}, Tomin, R^{1,2}, Zerhouni, S¹, Kennedy, E¹, Brar, M¹, Conner, J^{1,2}, Kirsch, R^{1,2}
1. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada
2. Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
3. Department of Surgery, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada

TB/PDCs v jednom 20x poli:

< 5 = G1

5-9 = G2

10-14 = G3

> 14 = HG

Jednodušší než izolované TBs nebo PDCs, výsledek obdobný

Adenoca. non-NOS - grading

WHO 4. vydání, 2010

Typ	MSI	MSS
Mucinózní adenokarcinom	low grade (1)	high grade (3)
Karcinom z prstenčitých buněk	low grade (1)	high grade (3)
Serrated (pilovitý) adenokarcinom	low grade (1)	high grade (3)
Medulární karcinom	Téměř vždy MSI – (1)	
Kribriformní adenokarcinom komedonového typu	Téměř vždy MSS – (3)	
Mikropapilární karcinom	?	

Bez vyšetření MSI (respektive MMR-d):

pouze:/39

Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer

Version 1.1 – August 2014

AWMF-Registration Number: 021/0070L

Jenže ...

Adenoca. NOS
> 95%
G1

Adenoca. NOS
50-95%
G2

Adenoca. NOS
(0 < 50 %
G3

Nedif. ca.
0 %
G4

Adenoca. non-NOS

MSI-H

low grade

MSS

high grade

Molekulární grading – (MSI/MMR)

MMR, *RAS* a *BRAF*

Současná doporučení pro testování biomarkerů

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 19, No. 2, March 2017



SPECIAL ARTICLE

Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer



Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology

Antonia R. Sepulveda, MD, PhD,¹ Stanley R. Hamilton, MD, PhD,² Carmen J. Allegra, MD,⁵ Wayne Grody, MD, PhD,⁶ Allison M. Cushman-Vokoun, MD, PhD,⁷ William K. Funkhouser, MD, PhD,⁸ Scott E. Kopetz, MD, PhD,³ Christopher Lieu, MD,⁹ Noralane M. Lindor, MD,¹⁰ Bruce D. Minsky, MD,⁴ Federico A. Monzon, MD,¹¹ Daniel J. Sargent, PhD,¹² Veena M. Singh, MD,¹³ Joseph Willis, MD,¹⁴ Jennifer Clark, SCT, MB (ASCP)^{CM, 15} Carol Colasacco, MLIS,¹⁶ R. Bryan Rumble, MSc,¹⁷ Robyn Temple-Smolkin, PhD,¹⁸ Christina B. Ventura, MT(ASCP),¹⁶ and Jan A. Nowak, MD, PhD¹⁹

1. Pro indikaci anti-EGFR terapie **MUSÍ** být provedeno testování genů *RAS* (*KRAS* a *NRAS*)
2. Pro prognostickou stratifikaci **BY MĚLA BÝT** provedena analýza genu *BRAF*
3. Kvůli Lynchovu syndromu a/nebo prognostické stratifikaci **BY MĚLO BÝT** provedeno vyšetření MMR systému
4. V případě MMR-deficientního tumoru se ztrátou exprese MLH1 **BY MĚLA BÝT** provedena analýza genu *BRAF* k vyloučení Lynchova syndromu

2. Pro prognostickou stratifikaci **BY MĚLA BÝT** provedena analýza genu *BRAF*
3. Kvůli Lynchovu syndromu a/nebo prognostické stratifikaci **BY MĚLO BÝT** provedeno vyšetření MMR systému

A. *BRAF* V600E je marker špatné prognózy

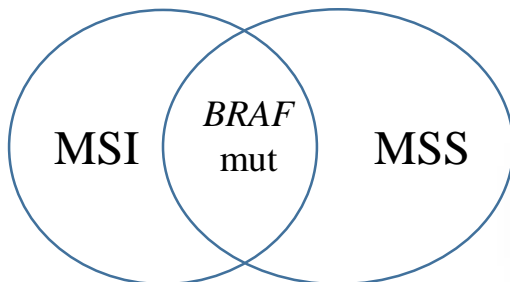
[BRAF mutations in colorectal cancer are associated with distinct clinical characteristics and worse prognosis.](#)

Kalady MF, DeJulius KL, Sanchez JA, Jarrar A, Liu X, Manilich E, Skacel M, Church JM.
Dis Colon Rectum. 2012 Feb;55(2):128-33. doi: 10.1097/DCR.0b013e31823c08b3.

B. *BRAF* V600E není marker špatné prognózy

[Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases.](#)

Barault L, Charon-Barra C, Jooste V, de la Vega MF, Martin L, Roignot P, Rat P, Bouvier AM, Laurent-Puig P, Faivre J, Chapusot C, Piard F.
Cancer Res. 2008 Oct 15;68(20):8541-6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1171.



Ve skupině MMR intaktních tumorů je *BRAF* V600E marker špatné prognózy

[BRAFV600E immunohistochemistry in conjunction with mismatch repair status predicts survival in patients with colorectal cancer.](#)

Toon CW, Chou A, DeSilva K, Chan J, Patterson J, Clarkson A, Sioson L, Jankova L, Gill AJ.
Mod Pathol. 2014 May;27(5):644-50. doi: 10.1038/modpathol.2013.200. Epub 2013 Oct 25.

TERMÍN	DEFINICE
Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC)	Klinický termín používaný pro pacienty splňující kritéria Amsterdam I nebo II

X

Pai R. K. et al. (2016) *Am J Surg Pathol* 40(4): e17-34

TERMÍN	DEFINICE
Lynchův syndrom	<p>Přítomnost některé z germinálních (epi)genetických změn:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. germinální mutace MMR genů <i>MLH1</i>, <i>PMS2</i>, <i>MSH2</i> nebo <i>MSH6</i> 2. inaktivace <i>MSH2</i> při delecí konce 3' genu <i>EPCAM</i> 3. germinální metylace promotoru genu <i>MLH1</i>

1 ze 400 lidí je nositelem germinální mutace způsobující LS
(cca. 13 750 v SR – Levoča)

Lokalizace	Riziko ca.
tlusté střevo	až 74 %
tenké střevo	až 12 %
žaludek	až 13 %
endometrium	až 71 %
ovarium	až 20 %
močový systém	až 25 %

- intervalové karcinomy
- průměrný věk v době diagnózy je 45 let (x 65 let u sporadického CRC)

- 15 % CRC jsou MSI-H
- 20 % MSI-H CRC vzniká při LS

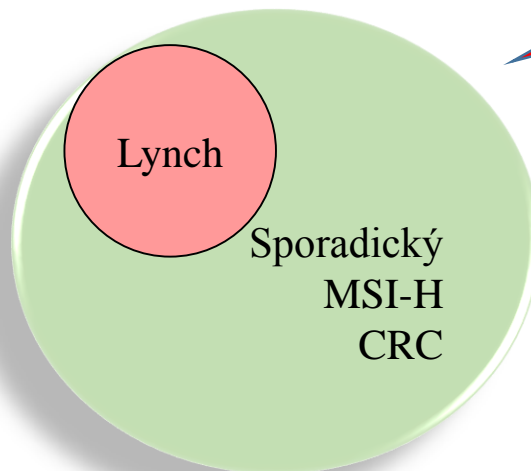
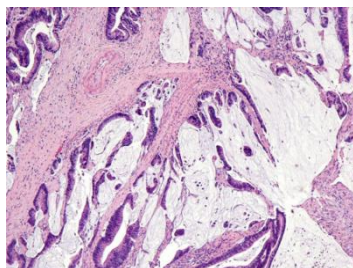
Mikrosatelity (simple sequence repeats, SSR; short tandem repeats, STR):

- ✓ Opakující se sekvence 2-6 bazí v DNA
- ✓ Délka se liší u různých lidí, ale je stabilní u 1 jedince
- ✓ Vyšší náchylnost k chybě při replikaci → MSI

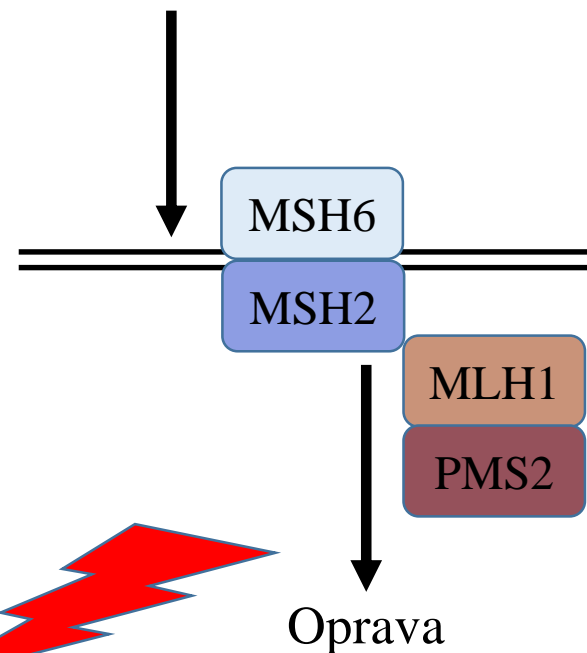
MSI:

- ✓ Variabilita délky mikrosatelitů u 1 jedince
- ✓ Důsledek selhání MMR
 - Mutace MMR genu
 - Epigenetická inaktivace genu (metylace)

Germinální „loss of function“ mutace některého z genů kódujících MMR proteiny



Mismatch



Epigenetická inaktivace *MLH1* hypermetylací jeho promotoru

- ✓ *BRAF* V600E až u 1/2 sporadických MSI-H CRC, ale skoro nikdy u Lynche
- ✓ Hypermetylace *MLH1* je u Lynche vzácná

MSI-H histology (SemiPREDICT score)

MSI - znak
Pravý tračník
Přítomnost extracelulárního mucinu disekujícího stroma
Věk < 50 let
Tumor-infiltrující lymfocyty (> 2/HPF nebo > 10/100 epitelových jader)
Peritumorální lymfoidní lem
Stromální plasmocyty (> 25 % stromálních leukocytů)

If ≥ 2 znaků \rightarrow MSI susp.

Lynch myths and pitfalls

THE OWLS ARE NOT
WHAT THEY SEEM



Mýtus No. 1: LS-CRC bývá vpravo

[Hum Pathol](#), 2013 Nov;44(11):2518-28. doi: 10.1016/j.humpath.2013.06.012. Epub 2013 Sep 10.

Lynch syndrome-associated colorectal carcinoma: frequent involvement of the left colon and rectum and late-onset presentation supports a universal screening approach.

[Hartman DJ](#)¹, [Brand RE](#), [Hu H](#), [Bahary N](#), [Dudley B](#), [Chiosea SI](#), [Nikiforova MN](#), [Pai RK](#).

Levostranné MSI-H CRC asociovány s LS v 57 %
Pravostranné MSI-H CRC asociovány s LS ve 20 %

Mýtus No. 2: Pacienti s LS-CRC jsou mladí

[Hum Pathol](#), 2013 Nov;44(11):2518-28. doi: 10.1016/j.humpath.2013.06.012. Epub 2013 Sep 10.

Lynch syndrome-associated colorectal carcinoma: frequent involvement of the left colon and rectum and late-onset presentation supports a universal screening approach.

[Hartman DJ](#)¹, [Brand RE](#), [Hu H](#), [Bahary N](#), [Dudley B](#), [Chiosea SI](#), [Nikiforova MN](#), [Pai RK](#).

32 % LS u pacientů starších než 60 let

- Našich 5 pacientů (21,7 %) bylo starších než 70 let v době diagnózy.

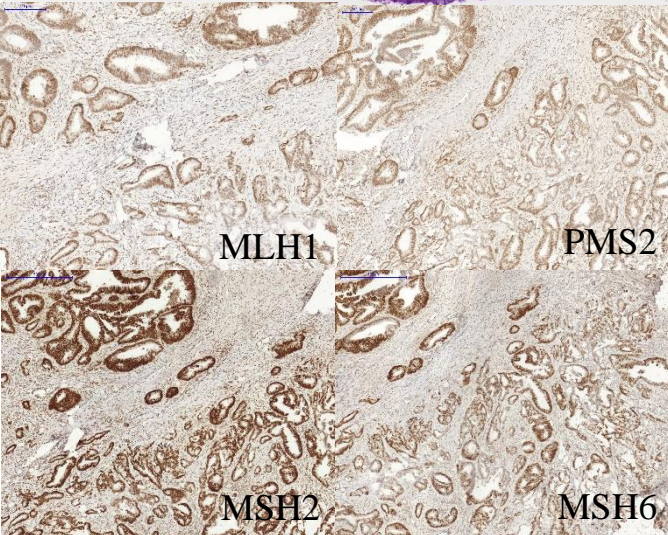
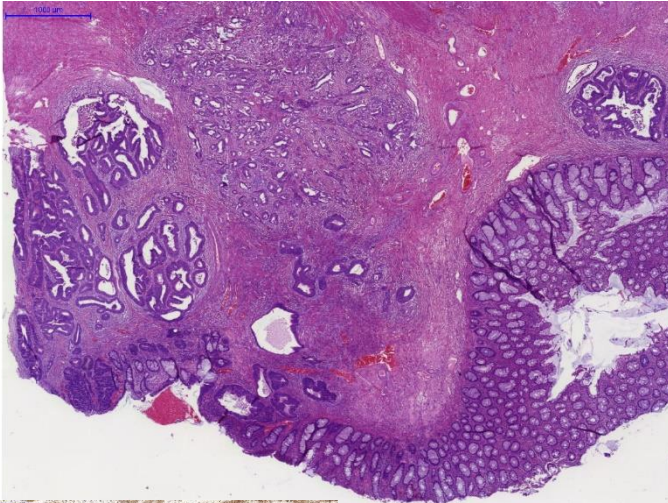
Mýtus No. 3: LS-CRC jsou MSI-H

- Naše 2 případy byly MSS (ale MMR-d).

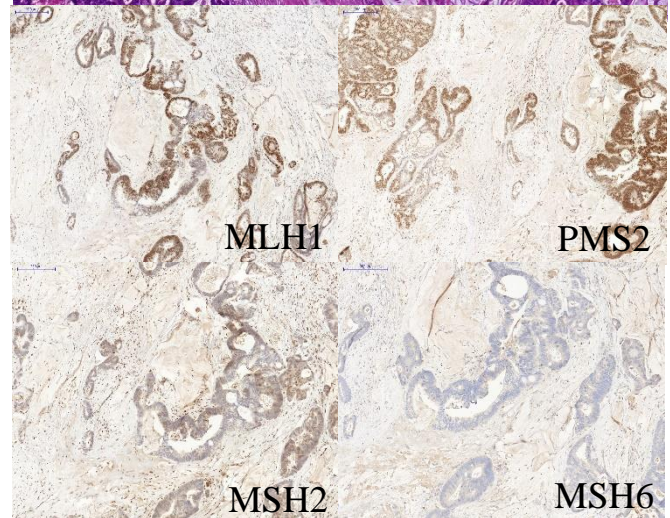
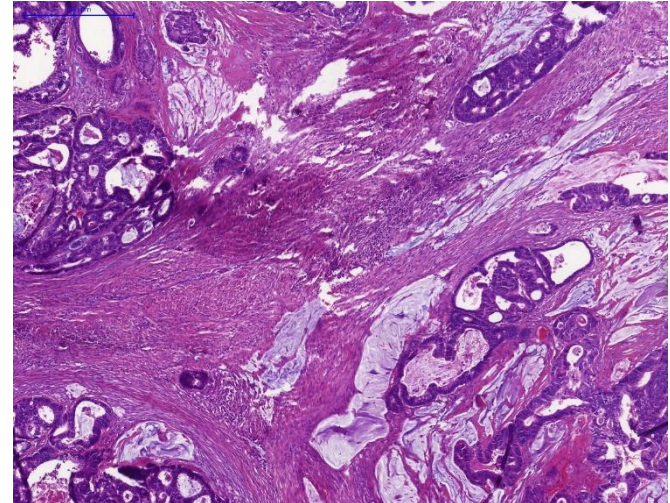
Mýtus No. 4: Všechny CRC u pacientů s LS jsou MSI-H a/nebo MMR-d

Ž, 39 let, 2x CRC rektosigmatu

1



2



Germline: c.2086C>A (p.Pro696Thr) v exonu 13 genu *MSH2*

Mýtus No. 5: *BRAF* V600E vylučuje dg. LS:

M, 18 let, CRC rekta, CRC v RA

IHC	MLH1-, PMS2-, MSH2+, MSH6+
MSI	+
<i>BRAF</i>	V600E
<i>MLH1</i> metylace	-

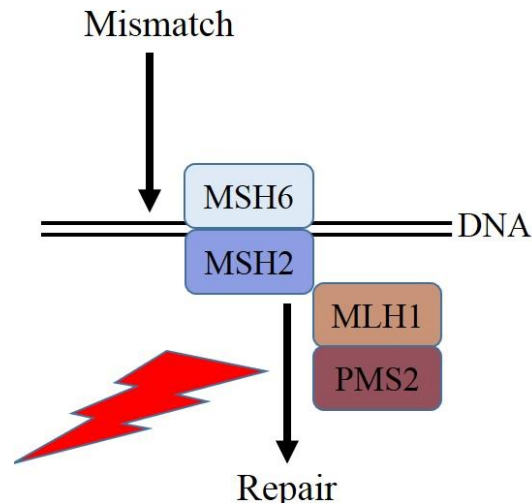
Jestli to není LS, co způsobuje deficienci MLH1/PMS2 a MSI?

Germline: vyšetření odmítnuto

Mýtus No. 6: *MLH1* met. vylučuje dg. LS :

Ž, 42 let, CRC ascendentu

IHC	MLH1+, PMS2+, MSH2+, MSH6-
MSI	+
<i>BRAF</i>	wt
<i>MLH1</i> metylace	+



Germline: c.741dupA v genu *MSH6*

Mýtus No. 7: Somatické mutace MMR genů potvrzují dg. sporadického MSI-H CRC

- G>T transverse při MAP může postihnout *MSH2*



European Journal of Human Genetics (2014) 22, 1334–1337
© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1018-4813/14
www.nature.com/ejhg

SHORT REPORT

Biallelic *MUTYH* mutations can mimic Lynch syndrome

Monika Morak^{1,2}, Barbara Heidenreich¹, Gisela Keller³, Heather Hampel⁴, Andreas Laner², Albert de la Chapelle⁴ and Elke Holinski-Feder^{*,1,2}

- germinální mutace *POLE/POLD1* mohou způsobit somatické mutace MMR genů



European Journal of Human Genetics (2016) 24, 1089–1092
© 2016 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1018-4813/16
www.nature.com/ejhg



SHORT REPORT

Combined mismatch repair and *POLE/POLD1* defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers

Anne ML Jansen^{1,2}, Tom van Wezel¹, Brendy EWM van den Akker¹, Marina Ventayol Garcia¹, Dina Ruano¹, Carli MJ Tops³, Anja Wagner⁴, Tom GW Letteboer⁵, Encarna B Gómez-García⁶, Peter Devilee², Juul T Wijnen^{2,3}, Frederik J Hes³ and Hans Morreau^{*,1}

James Lynch fitz Stephen

starosta města Galway (Irsko), který roku 1493 údajně nechal oběsit svého vlastního syna z balkonu za vraždu španělského hosta



Charles Lynch

soudce, plantážník, politik, plukovník irského původu
Likvidace britských loyalistů v americké válce o nezávislost (1782)

William Lynch

kapitán, který v roce 1811 prohlásil, že ve skutečnosti s lynčováním ve Virginii začal on už v roce 1780.

David Lynch



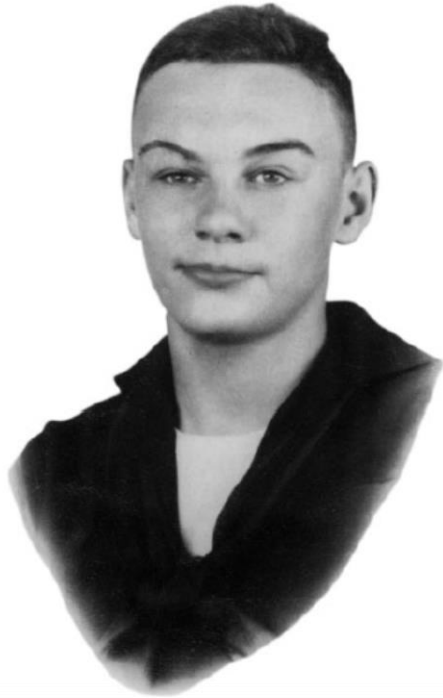
Lynch v roce 2009

Rodné jméno David Keith Lynch

Narození 20. ledna 1946 (72 let)
 Missoula, Montana, USA

Alma mater Univerzita George Washingtona
Pennsylvania Academy of the Fine Arts
Konzervatoř Amerického filmového institutu

- *Six Figures Getting Sick* (1967) – krátkometrážní
- *Alphabet* (1968) – krátkometrážní
- *Babička* (*The Grandmother*, 1970) – krátkometrážní
- *Mazačí hlava* (*Eraserhead*, 1977) – experimentální filmová prvotina
- *Sloní muž* (*The Elephant Man*, 1980) – největší komerční úspěch
- *Duna* (*Dune*, 1984) – filmové zpracování slavného románu F. Herberta
- *Modrý samet* (*The Blue Velvet*, 1986)
- *Zběsilost v srdci* (*Wild at Heart*, 1990) – oceněno Zlatou palmou na festivalu v Cannes
- *Městečko Twin Peaks* (1990) – televizní seriál
- *Twin Peaks* (*Twin Peaks: Fire Walk with Me*, 1992) – filmový prequel k seriálu
- *Lost Highway* (1997)
- *Příběh Alvina Straighta* (*The Straight Story*, 1999)
- *Mulholland Drive* (2001)
- *Darkened Room* (2002) – krátkometrážní
- *Rabbits* (2002) – minisérie publikovaná na Internetu
- *Inland Empire* (2006)
- *Twin Peaks* (2017) – televizní seriál, pokračování seriálu



Henry T. Lynch



* 1928

14 let: odchod ze školy

16 let: vstup do US Navy (s bratrancovým ID) - Evropa, Filipíny, Pacifik

18 let: profesionální boxer ("Hammerin' Hank")

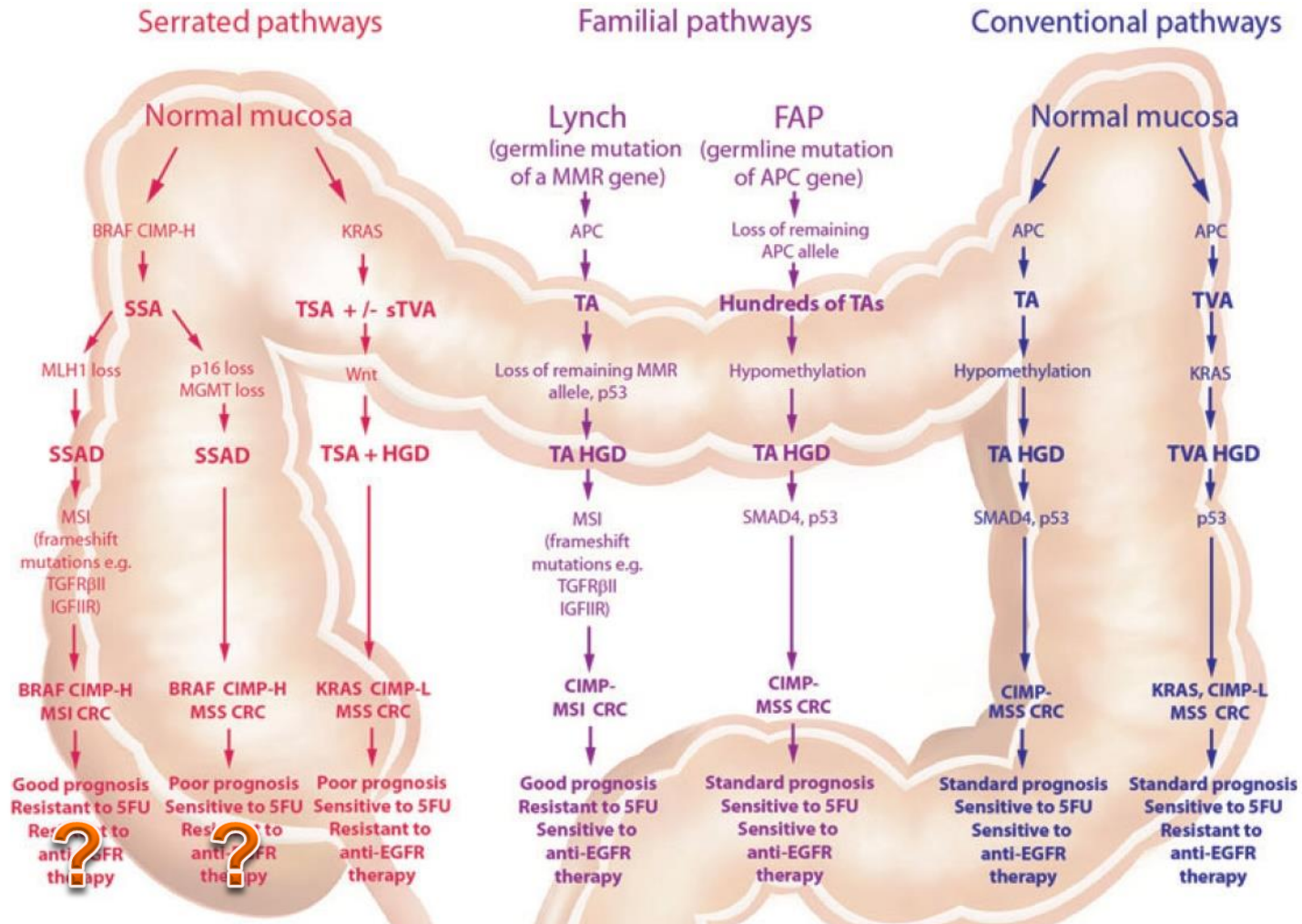
23 let: Bc. na University of Oklahoma (klinická psychologie)

24 let: Mgr. na University of Denver (klinická psychologie)

25-27 let: PhD studium na University of Texas (lidská genetika)

27-31 let: studium medicíny na University of Texas

Lokalizace a biologie ...



[Histopathology](#). 2013 Feb;62(3):367-86. doi: 10.1111/his.12055.

The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges.

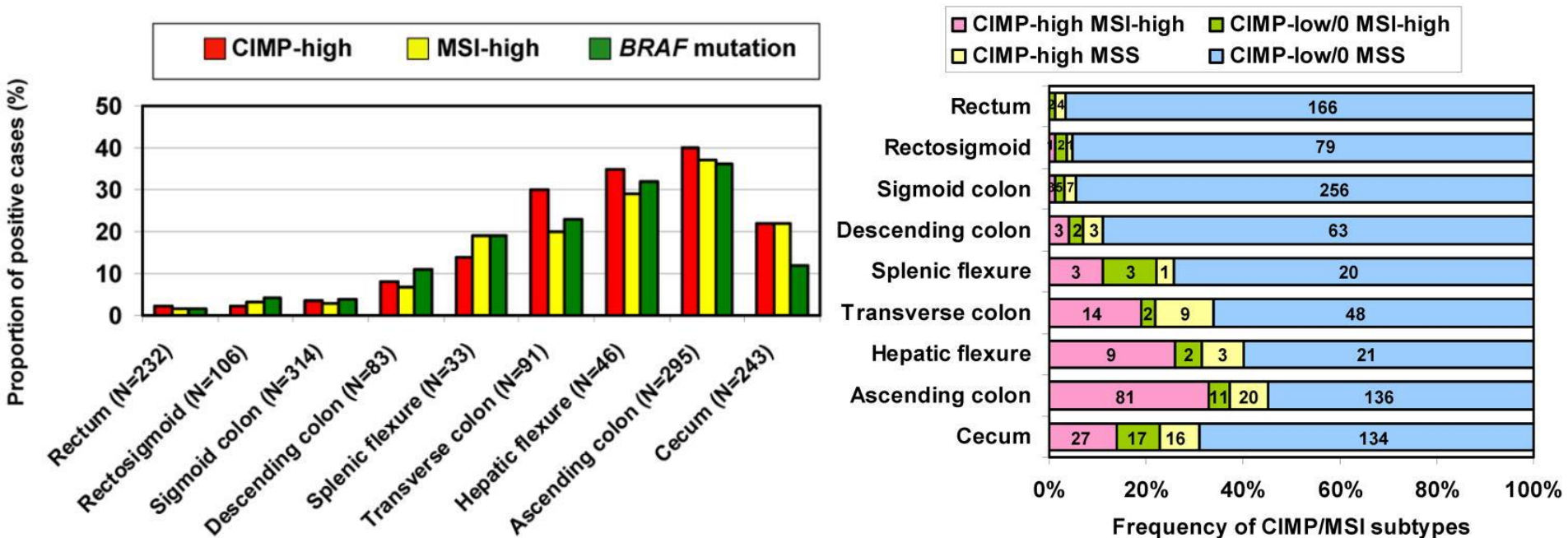
[Bettington M¹](#), [Walker N](#), [Clouston A](#), [Brown I](#), [Leqgett B](#), [Whitehall V](#).

... ne tak jednoduše

Gut. 2012 Jun;61(6):847-54. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300865. Epub 2012 Mar 17.

Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum.

Yamauchi M¹, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Qqino S.



- Četnost CIMP, MSI a *BRAF* V600E v CRC stoupá lineárně od rekta do ascendentu, nikoli bimodálně
- Cécum je výjimka (↑*RAS* mut, ↓CIMP, MSI, *BRAF* V600E)

Molekulární klasifikace CRC

TCGA (2013)

Hypermutované (13 %)

12-40 mutací/Mbs

MSI, dMMR, CIMP-H, *BRAF*

Prognóza dobrá, ale ne po relapsu

Ultramutované (3 %)

>40 mutací/Mbs

POLE, POLD1

Prognóza asi dobrá

CIN (84 %)

<8 mutací/Mbs

SCNA-H, MSS

Deregulace dráhy Wnt

APC

CMS (2015)

CMS1: MSI-imunitní (14 %)

Hypermutované

MSI, dMMR, CIMP-H, *BRAF*

Imunitní reakce

CMS2: Kanonické (37 %)

SCNA-H

Deregulace dráhy Wnt → aktivace *MYC*

↑ mir-17-92 cluster

Nejlepší prognóza po relapsu z CIN

CMS3: Metabolické (13 %)

SCNA-L, CIMP-L, *KRAS*

Metabolická deregulace

Epiteliální signatura

↑ hsa-mir-143, let-7 family

CMS4: Mezenchymální (23 %)

SCNA-H

Deregulace TGFβ → aktivace *MYC*

EMT, infiltrace, angiogeneze

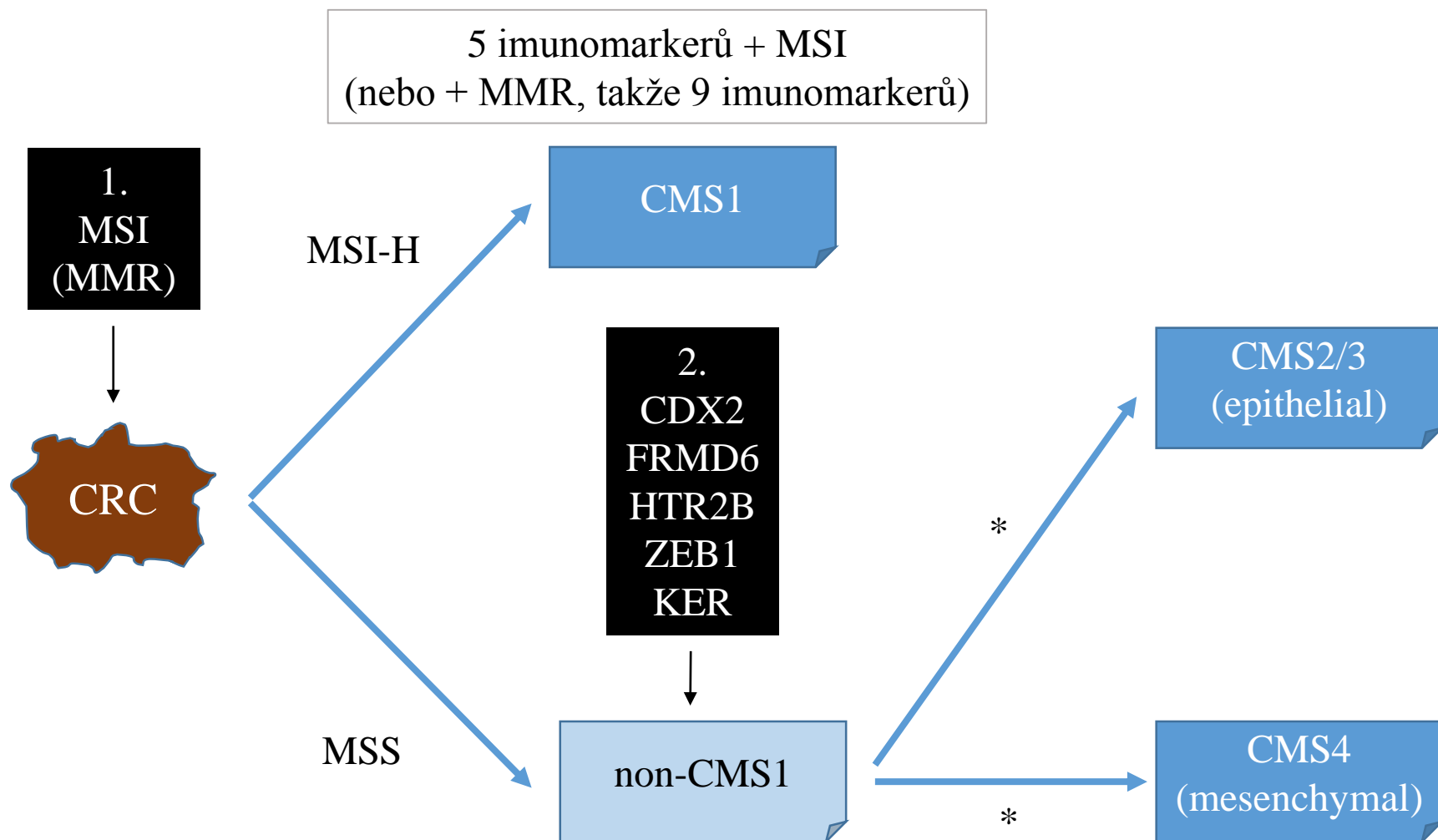
↓ hsa-mir-148a, miR-192, miR-200 families

Nejhorší prognóza po relapsu z CIN

Smíšené (13 %)

Practical and Robust Identification of Molecular Subtypes in Colorectal Cancer by Immunohistochemistry.

Trinh A^{1,2}, Trumpi K³, De Sousa E Melo F^{4,5}, Wang X^{1,6}, de Jong JH⁴, Fessler E⁴, Kuppen PJ⁷, Reimers MS⁷, Swets M⁷, Koopman M³, Nagtegaal ID⁸, Jansen M^{9,10}, Hooijer GK⁹, Offerhaus GJ³, Kranenburg O³, Punt CJ¹¹, Medema JP⁴, Markowitz F¹, Vermeulen L¹².



* Toto není Pathologist-Friendly cokoli

8 Pathologist-Friendly Classifier

8.1 Extracting decision rules

Firstly, permute the training data and construct 1000 decision trees, similar to what is performed in random forest:

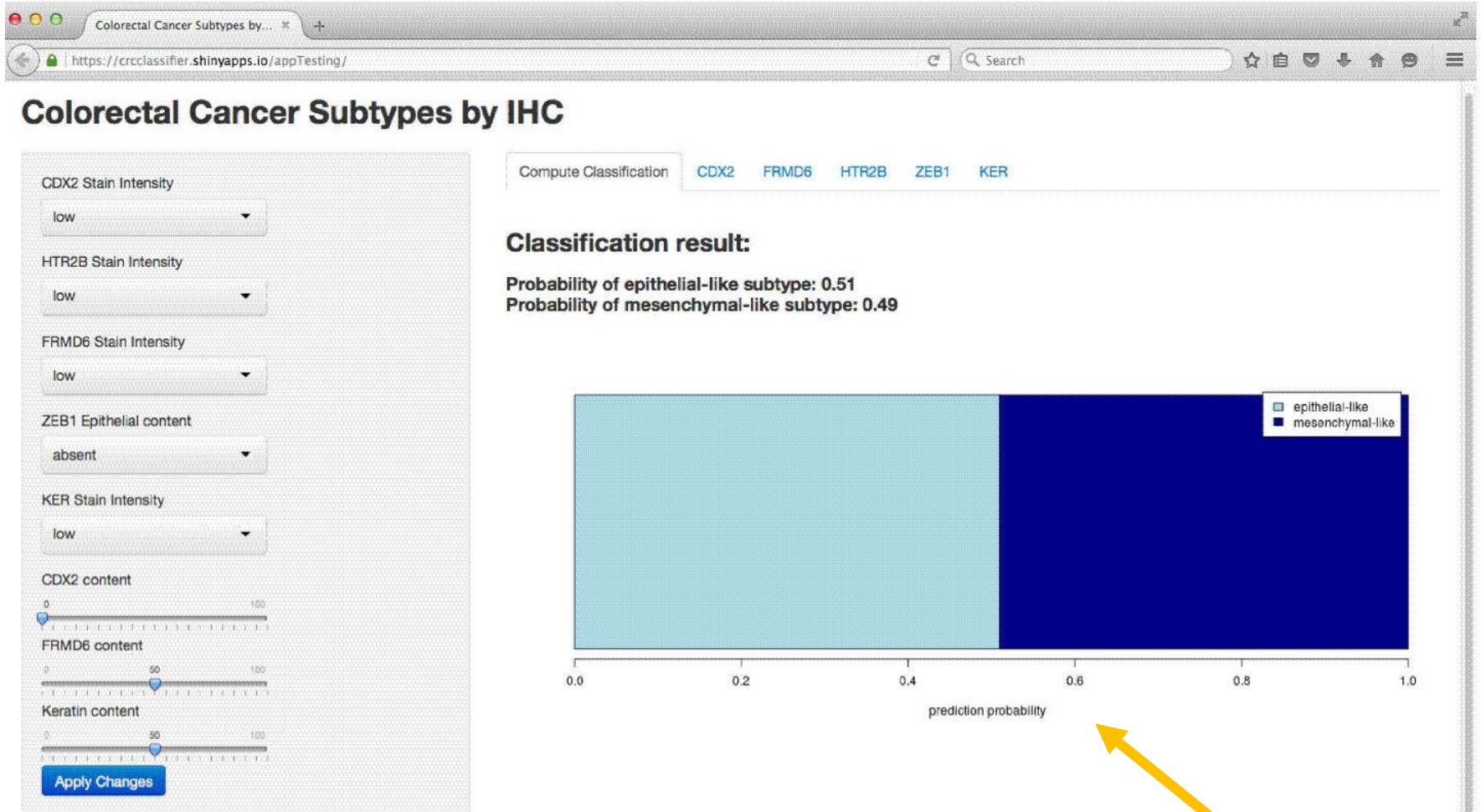
```
tdata <- data.frame(AMCdata.train$data[, -c(grep("Im", colnames(AMCdata.train$data)), grej
set.seed(2020)
AMCperm=PermuteTrees(tdata, N=1000)
```

Now determine (i) which features are used most often in these decision rules, and (ii) what values for cut-offs are most commonly employed

```
AllDataSumm=do.call(rbind, AMCperm$CutOff)
x1=summary(factor(rownames(AllDataSumm)))
x1
```

##	CDX2_Brown.total	CDX2_Brown.total.norm	CDX2_StainInt
##	110	168	1677
##	CDX2_StAreaFrac	CDX2_StAreaFrac.norm	FRMD6_Brown.total
##	2252	2462	28
##	FRMD6_Brown.total.norm	FRMD6_StainInt	FRMD6_StAreaFrac
##	137	202	632
##	FRMD6_StAreaFrac.norm	HTR2B_Brown.total	HTR2B_Brown.total.norm
##	468	30	178
##	HTR2B_StainInt	HTR2B_StAreaFrac	HTR2B_StAreaFrac.norm
##	1072	239	231
##	KER_Brown.total	KER_StainInt	KER_StAreaFrac
##	81	1213	160
##	ZEB1_Brown.total	ZEB1_Brown.total.norm	ZEB1_StainInt

* Možná je to Robust, ale ne Practical



CMS4:mezenchymální

- ✓ Špatná prognóza
- ✓ Anti-EGFR rez. bez ohledu na stav *RAS*
- ✓ EMT

Tumor budding:

- ✓ Manifestace EMT
- ✓ Povinná součást reportu

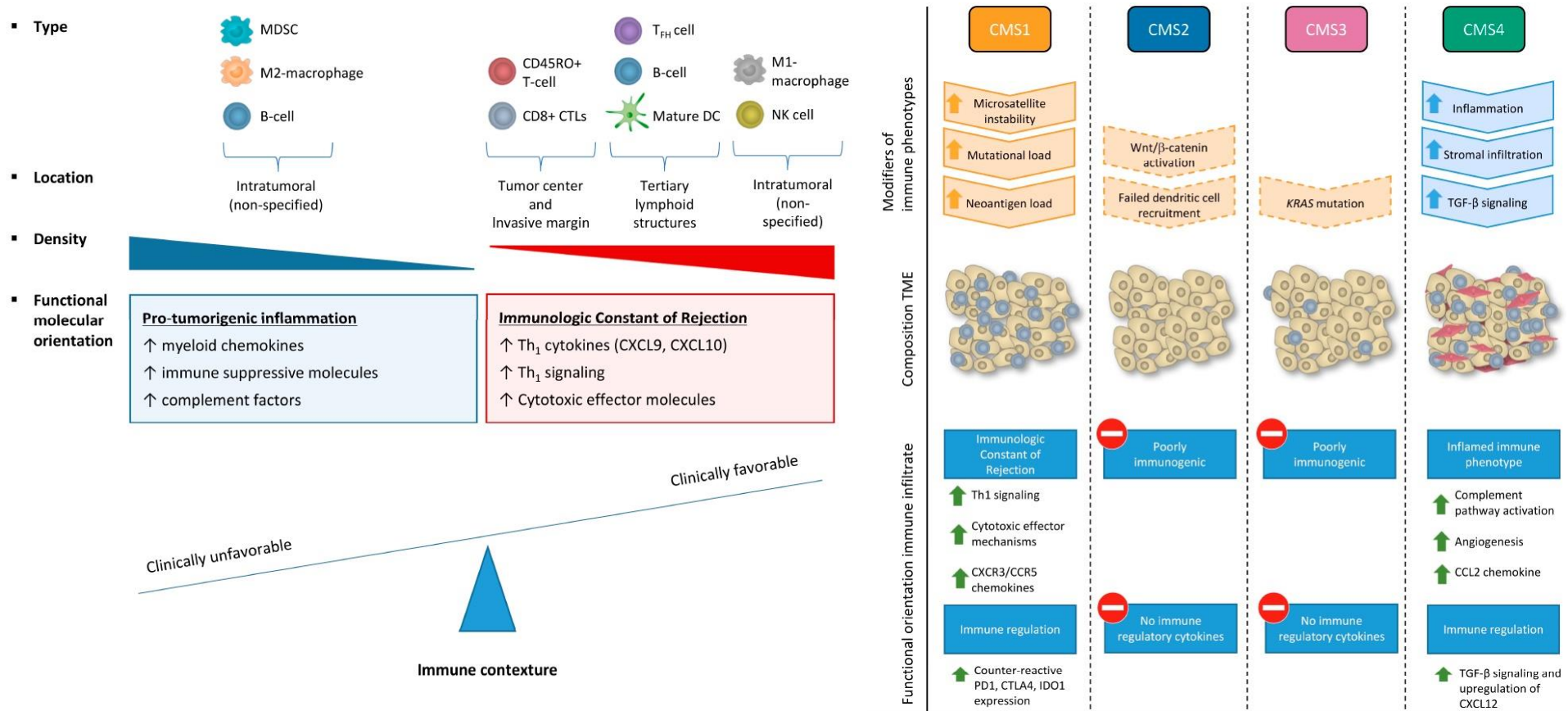
Tuto

je nám k čemu?

Nádorové buňky nejsou ve vesmíru
samy

Immunogenomic Classification of Colorectal Cancer and Therapeutic Implications.

Roelands J^{1,2}, Kuppen PJK³, Vermeulen L⁴, Maccalli C⁵, Decock J⁵, Wang E⁷, Marincola FM⁸, Bedognetti D⁹, Hendrickx W¹⁰.



CMS1	CMS2	CMS3	CMS4
Inhibice imunitních checkpointů (anti-PD-(L)1, anti CTLA-4, anti-IDO) Kombinace vakcinace + ↑	Kombinace inhibice imunitních checkpointů a EGF inhibice Kombinace inhibice imunitních checkpointů a HDAC inhibice Vakcinace	Kombinace inhibice imunitních checkpointů a MEK inhibice Kombinace inhibice imunitních checkpointů a HDAC inhibice Vakcinace	Kombinace inhibice imunitních checkpointů a TGF inhibice Kombinace inhibice imunitních checkpointů a inhibice angiogeneze Anti-T-reg / MDSCs

Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours

Jérôme Galon,^{1,2,3*} Bernhard Mlecnik,^{1,2,3} Gabriela Bindea,^{1,2,3} Helen K Angell,^{1,2,3} Anne Berger,⁴ Christine Lagorce,⁵ Alessandro Lugli,⁶ Inti Zlobec,⁶ Arndt Hartmann,⁷ Carlo Bifulco,⁸ Iris D Nagtegaal,⁹ Richard Palmqvist,¹⁰ Giuseppe V Masucci,¹¹ Gerardo Botti,¹² Fabiana Tatangelo,¹² Paolo Delrio,¹³ Michele Maio,¹⁴ Luigi Laghi,¹⁵ Fabio Grizzi,¹⁵ Martin Asslaber,¹⁶ Corrado D'Arrigo,¹⁷ Fernando Vidal-Vanaclocha,¹⁸ Eva Zavadova,¹⁹ Lotfi Chouchane,²⁰ Pamela S Ohashi,²¹ Sara Hafezi-Bakhtiari,²² Bradly G Wouters,²² Michael Roehrl,²³ Linh Nguyen,²⁴ Yutaka Kawakami,²⁵ Shoichi Hazama,²⁶ Kiyotaka Okuno,²⁷ Shuji Ogino,²⁸ Peter Gibbs,²⁹ Paul Waring,³⁰ Noriyuki Sato,³¹ Toshihiko Torigoe,³¹ Kyogo Itoh,³² Prabhu S Patel,³³ Shilin N Shukla,³³ Yili Wang,³⁴ Scott Kopetz,³⁵ Frank A Sinicrope,³⁶ Viorel Scripcariu,³⁷ Paolo A Ascierto,³⁸ Francesco M Marincola,³⁹ Bernard A Fox,^{40,41} and Franck Pagès^{1,2,3,42}

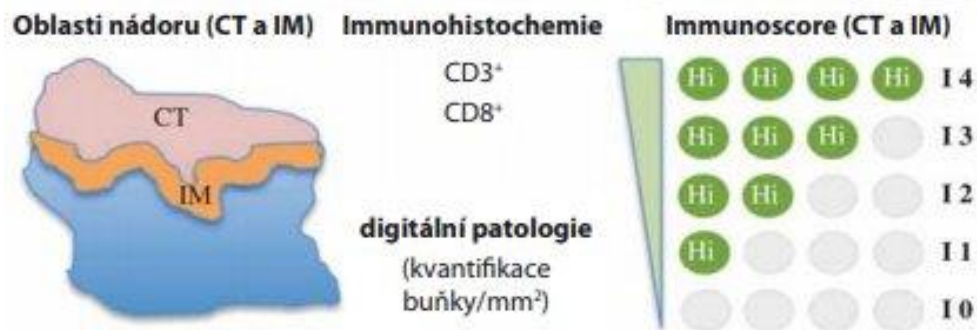
Immunoscore a jeho prediktivní hodnota u kolorektálního karcinomu

Možná významnější prognostický marker než TNM, MSI a *BRAF*

Immunoscore and Its Predictive Value for Colorectal Cancer

Zavadová E.¹, Špaček J.¹, Vočka M.¹, Konopásek B.¹, Fučíková T.², Netíková I.^{1,3,4}, Dundr P.⁵, Skálová H.⁵, Petruželka L.¹

Klin Onkol 2015; 28 (Suppl 4): 4582–4585



Možnosti anti-PD1 terapie

CRC obecně vykazuje
↓ odpověď na inhibici
PD-1/PD-L1

Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer.

Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM.

N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2455-65. doi: 10.1056/NEJMoa1200694. Epub 2012 Jun 2.

Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.

Topalian SL, Hodi FS, **Brahmer JR**, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M.

N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690. Epub 2012 Jun 2.

CMS1: MSI-imunitní (14 %)
Hypermutované
MSI, dMMR, CIMP-H, *BRAF*
Imunitní reakce

Mechanismy aktivace exprese PD-L1 na nádorových bb.:

1. Vrozená imunorezistence (konstitutivní onkogenní signalizace)
2. Získaná imunorezistence (stimulace zánětlivými mediátory)

The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints.

Liosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Lubner BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F.

Cancer Discov. 2015 Jan;5(1):43-51. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863. Epub 2014 Oct 30.

PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes.

Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson M.

Mod Pathol. 2016 Sep;29(9):1104-12. doi: 10.1038/modpathol.2016.95. Epub 2016 May 20.

Při MVA pouze ↑ CD8⁺ TILs a medulární morfologie predikovala ↑ PD-L1

Nádorové mikroprostředí nejsou jen zánětlivé buňky

Cellular Oncology 29 (2007) 387–398
IOS Press

The carcinoma–stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage

Wilma E. Mesker^{a,*}, Jan M.C. Junggebur^b, Karoly Szuhai^a, Pieter de Heer^b, Hans Morreau^c, Hans J. Tanke^a and Rob A.E.M. Tollenaar^b

Virchows Archiv (2018) 473:405–412
<https://doi.org/10.1007/s00428-018-2408-z>

ORIGINAL ARTICLE



Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations

G. W. van Pelt¹ • S. Kjær-Frifeldt² • J. H. J. M. van Krieken³ • R. Al Dieri⁴ • H. Morreau⁵ • R. A. E. M. Tollenaar¹ • F. B. Sørensen^{2,6,7} • W. E. Mesker¹

Histopathology

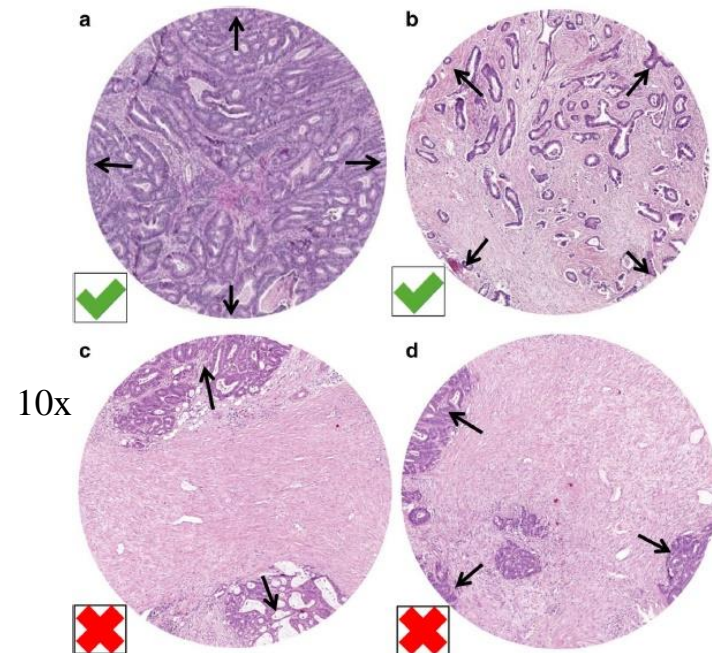


Histopathology 2018, 73, 197–206. DOI: 10.1111/his.13489

REVIEW

The tumour–stroma ratio in colon cancer: the biological role and its prognostic impact

Gabi W van Pelt,^{1,*} Tessa P Sandberg,^{1,*} Hans Morreau,² Hans Gelderblom,³ J Han J M van Krieken,⁴ Rob A E M Tollenaar¹ & Wilma E Mesker¹



stroma-high	stroma-low
>50 %	≤50 %
lepší prognóza	horší prognóza

Význam hlavně u stage II pro rozhodování o adjuvantní terapii

Back to the future: routine morphological assessment of the tumour microenvironment is prognostic in stage II/III colon cancer in a large population-based study

Seán O Hynes,¹  Helen G Coleman,² Paul J Kelly,^{1,3} Steven Irwin,³ Roisin F O'Neill,² Ronan T Gray,² Claire McGready,¹ Philip D Dunne,¹ Stephen McQuaid,^{1,3,4} Jacqueline A James,^{1,3,4} Manuel Salto-Tellez^{1,3} & Maurice B Loughrey^{1,3}

- Peritumorální zánětlivá infiltrace
- Crohn-like lymfoidní noduly
- Poměr nádor/stroma



Kombinované
fibroinflamatorní skóre



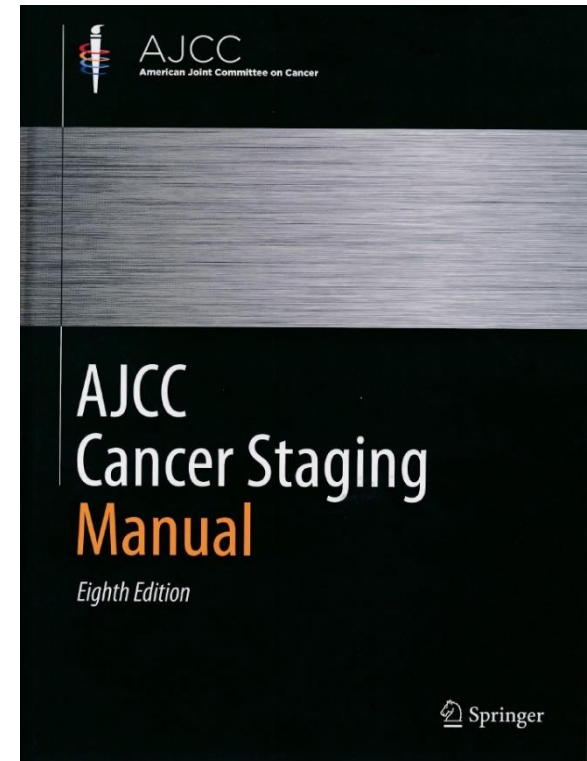
M1b: metastázy ve více než jednom orgánu nebo na peritoneu

M1b: metastázy ve více než jednom orgánu
M1c: metastázy na peritoneu s nebo bez postižení orgánů

pTis: karcinom in situ:
intraepiteliální nebo
invaze do lamina
propria mucosae



pTis: karcinom in situ:
invaze do lamina
propria mucosae



... intraepiteliální karcinom (high-grade dysplasie) by neměl být řazen do kategorie Tis a hlášen do registru, protože postrádá schopnost nádorového rozsevu ...

Pozor! O adenom se nejedná!