

Molekularpathologie beim CRC: Was ist Standard für Therapieplanung und Prognose?

Thomas Kirchner

Pathologisches Institut der LMU München

E-mail: thomas.kirchner@med.uni-muenchen.de

Aussage zur
Therapie-
Notwendigkeit

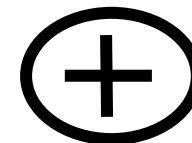
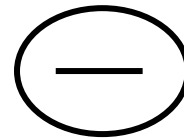
Aussage zur
Therapie-
Wirksamkeit

BIOMARKER

Prognostisch/
typisierend

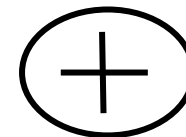
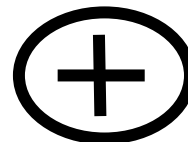
Prädiktiv

RAS mut



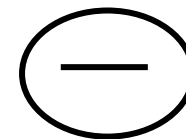
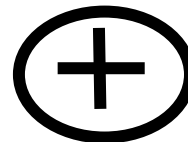
Kontraindikation für
Anti-EGFR-AK

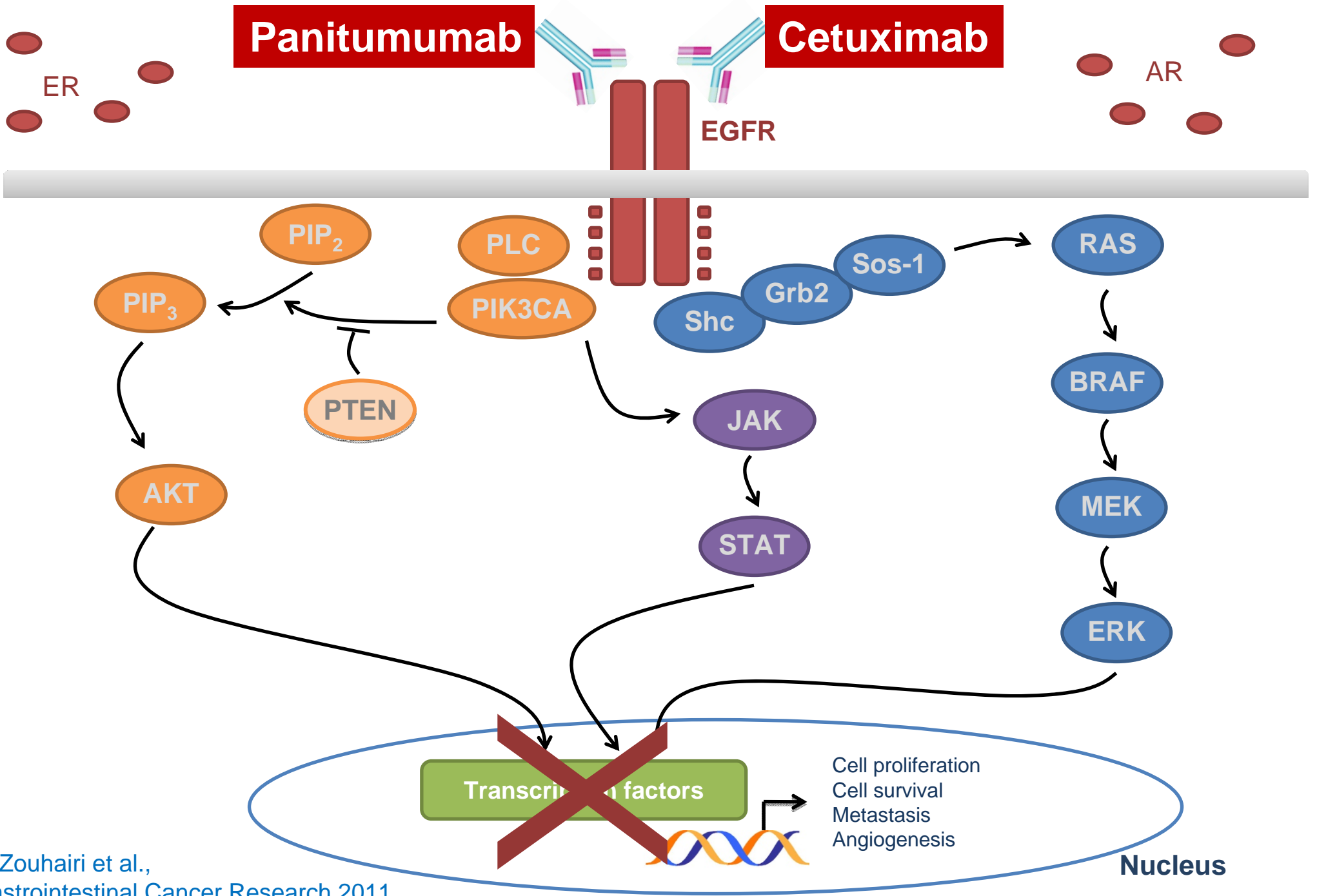
MSI (Mismatch-Repair)

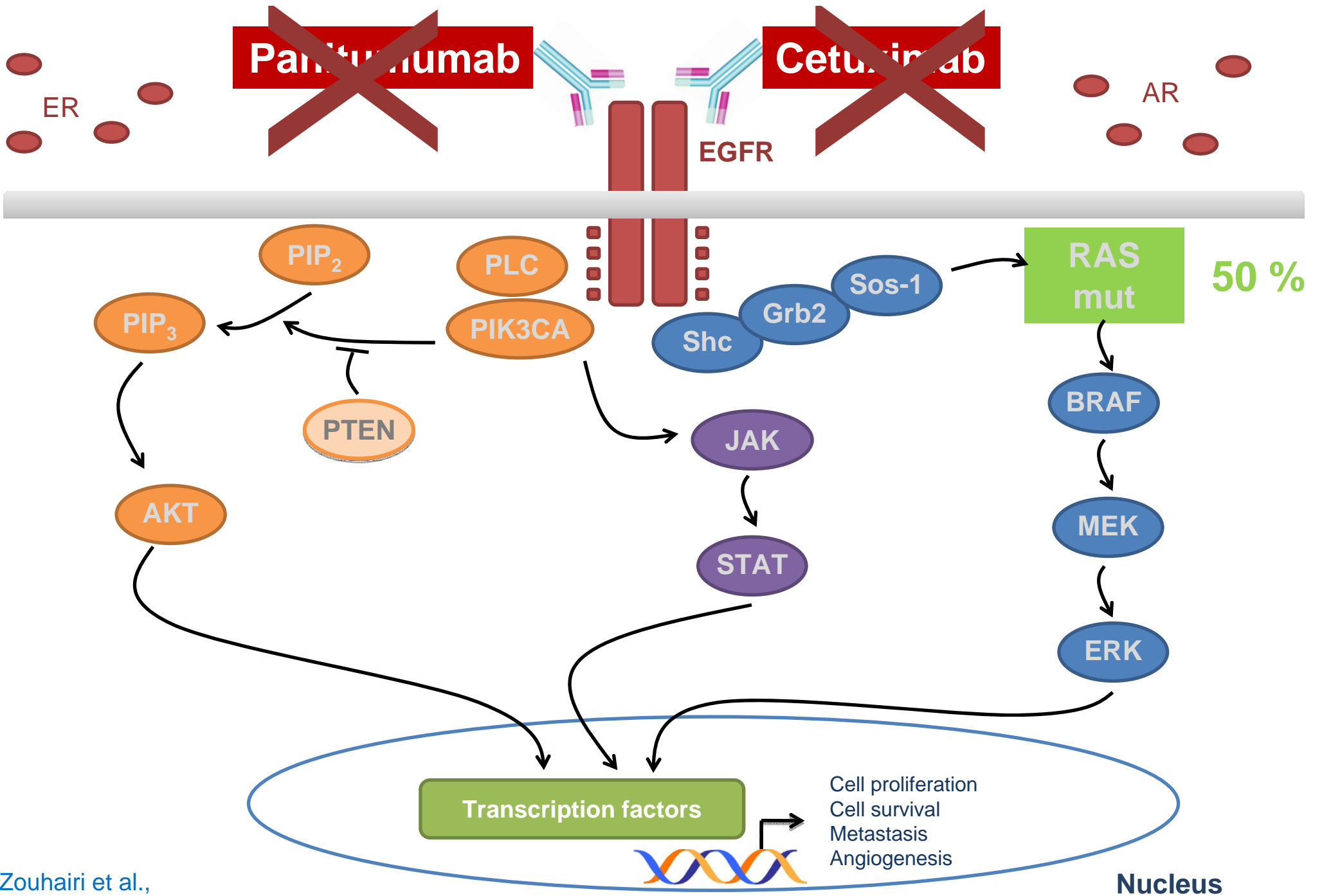


Reduzierte Wirkung
von 5-FU-Monotherapie

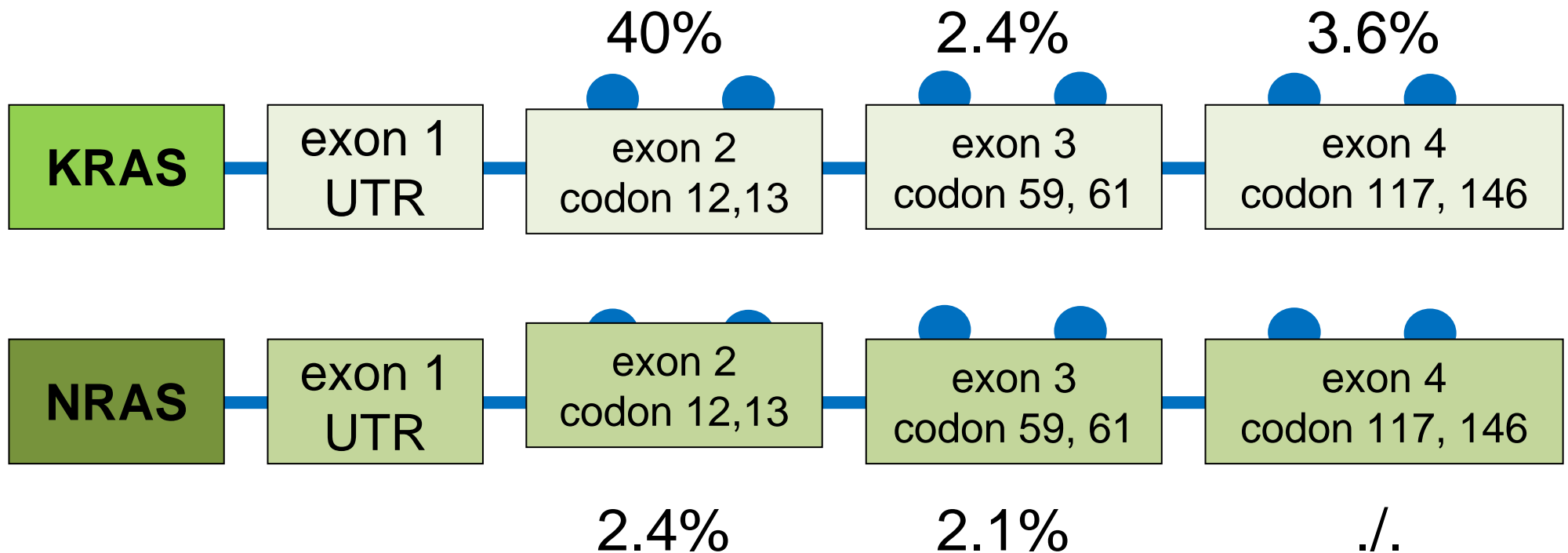
BRAF mut





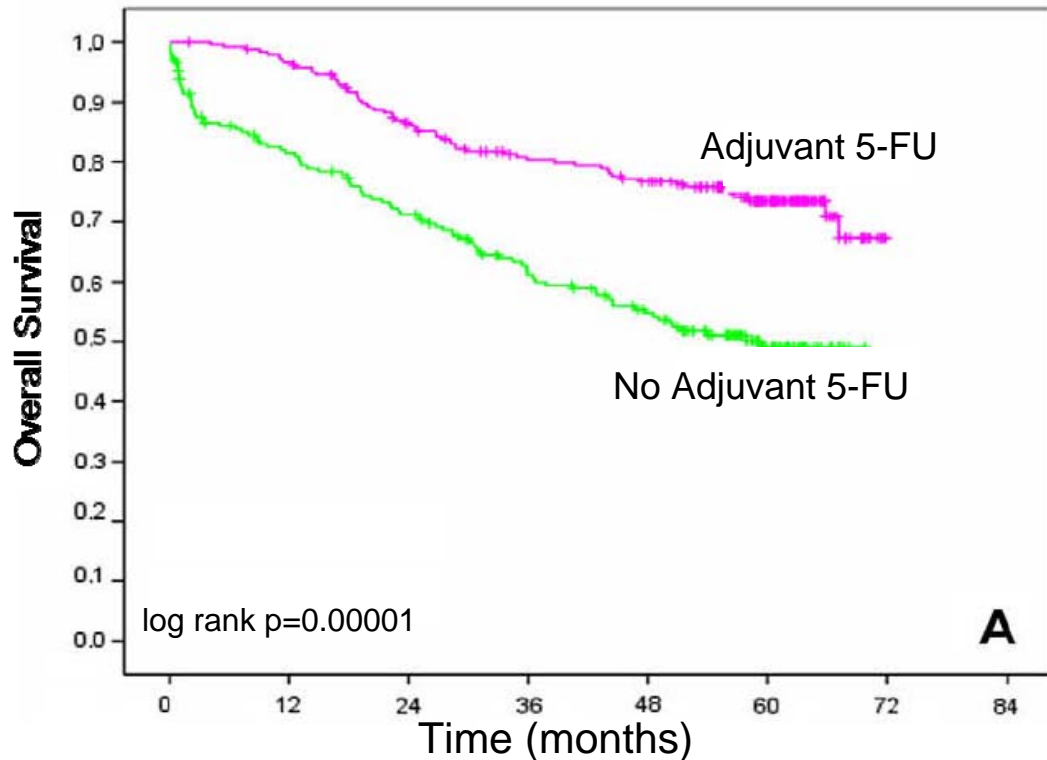


Mutations Frequencies in KRAS and NRAS Exons 2-4

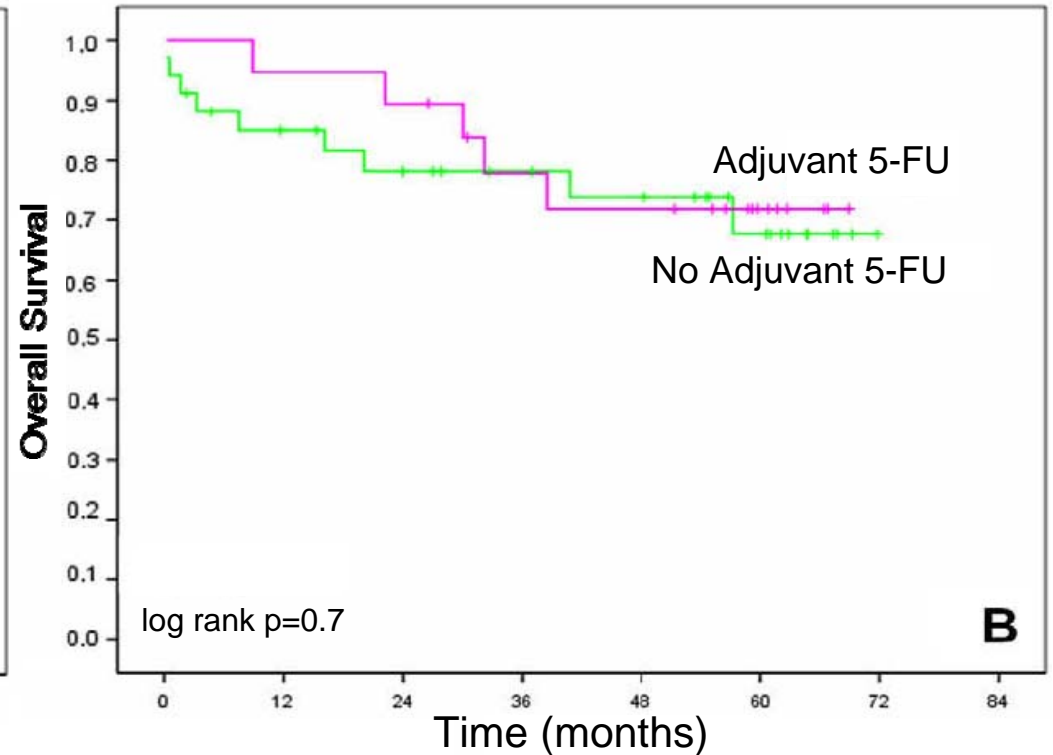


Kein Effekt der adjuvanten 5-FU Monotherapie bei UICC-Stadium II/III Dickdarmkarzinomen mit MSI-H

MSS (N = 496)



MSI-H (N = 60)



Prospektive Multicenter-Studie in Spanien
Jover R et al. (2009) Eur J Cancer 45:365-373

Validierungsstudien zum prädiktiven Wert von MSI-H für die 5-FU-Monotherapie

Sargent-Analyse (491 Patienten)

- Dickdarmkarzinompatienten im Stadium II und III mit MSI-H Tumoren profitieren nicht von einer 5-FU-Monotherapie

Sargent et al. J Clin Oncol (Abstracts) 29, 4008 (2008)

PETACC-3 Studie (1564 Patienten)

- Dickdarmkarzinompatienten im Stadium II mit MSI-H Tumoren profitieren nicht von einer 5-FU-Monotherapie

Tejpar et al. J Clin Oncol (Abstracts) 27, 4001 (2009)

Konsequenz:

MSI-Bewertung im Stadium II/III vor 5-FU-Monotherapie.

Keine 5-FU-Monotherapie bei MSI-H zumindest im Stadium II.

Gangahar T, Schilsky RL. Nat. Rev. Clin. Oncol. Advance online Publication (2010)

Aussage zur
Therapie-
Notwendigkeit

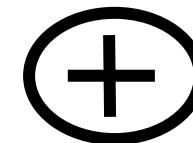
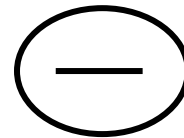
Aussage zur
Therapie-
Wirksamkeit

BIOMARKER

Prognostisch/
typisierend

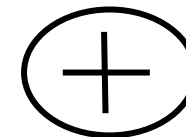
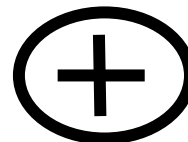
Prädiktiv

RAS mut



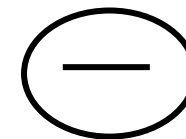
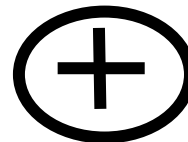
Kontraindikation für
Anti-EGFR-AK

MSI (Mismatch-Repair)

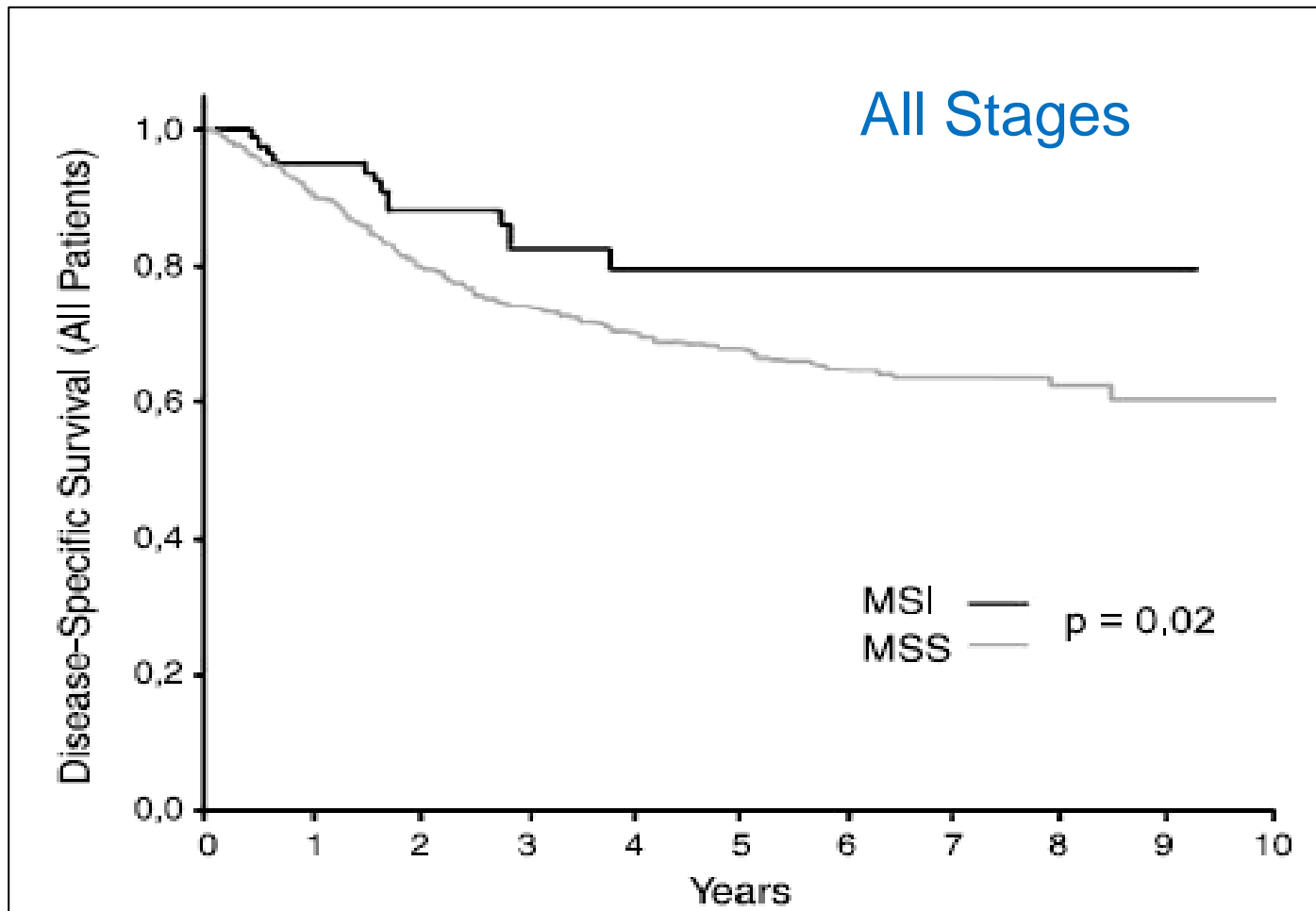


Reduzierte Wirkung
von 5-FU-Monotherapie

BRAF mut



Prognose von MSI-H und MSS Dickdarmkarzinomen (N=893)

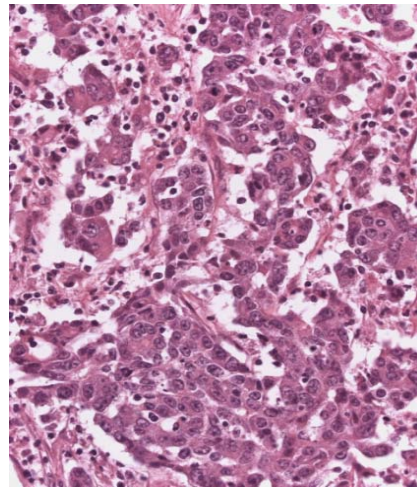


Sporadische Karzinome

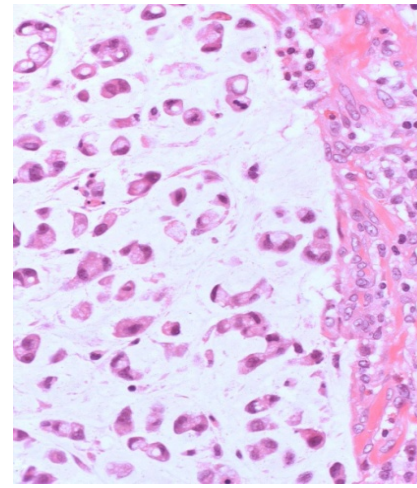
HNPPC-assoziierte Karzinome

Merkmale von MSI-H Dickdarmkarzinomen

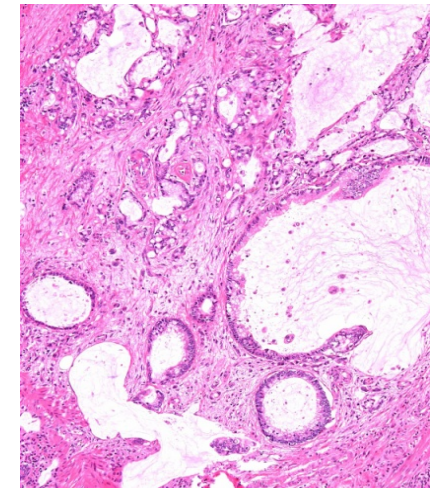
Tumormorphologie:
Strukturverlust
(spezielle Subtypen)



medullär

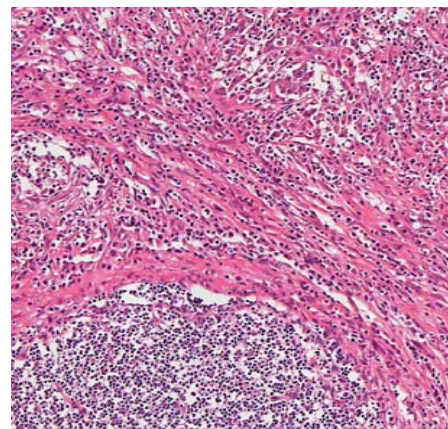


siegelringzellig

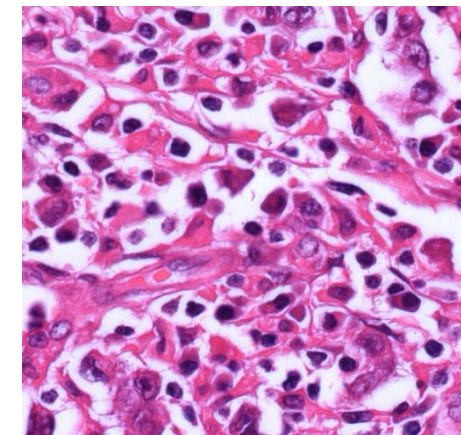


muzinös

Stromareaktion
(tumorimmunologische
Reaktionen)

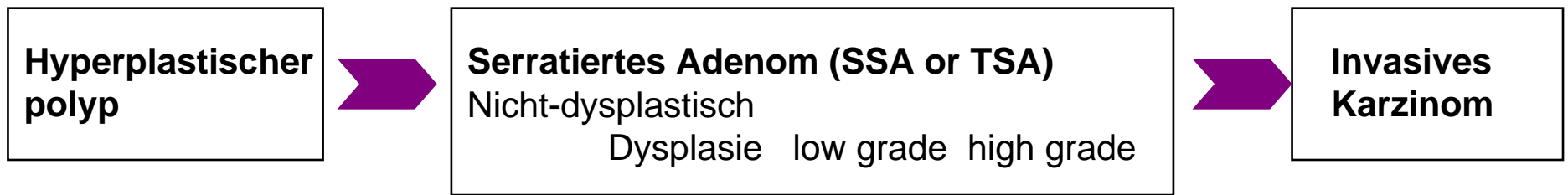


Crohn-artige Reaktion



intratumoröse Lymphozyten

Sporadische serratierte Läsionen o. hereditäre serratierte Polypose



B R A F oder selten KRAS - M u t a t i o n

CpG-promoter-methylation high(CIMP high)

Verlust von MLH1, p16, IGF2, RUNX3 u.a.

MSI-H

Frameshift Mutationen TGFBRII u.a.

Hereditäres Lynch-Syndrom (HNPCC)



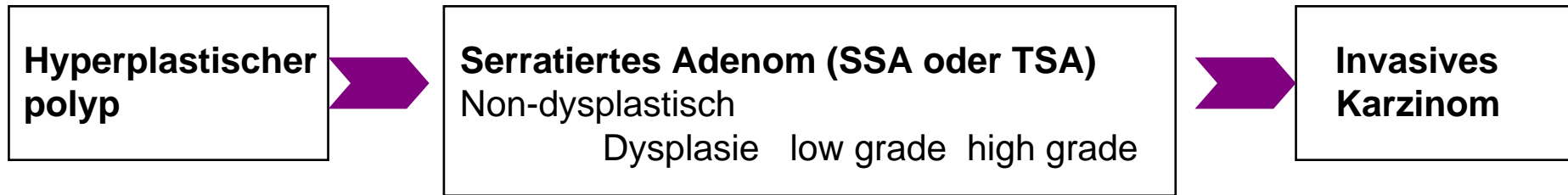
Mutation von MLH1 (45%) oder MSH2 (40%) oder MSH6 oder PMS2

MSI-H

Frameshift Mutationen TGFBRII, BAX u.a.

Sporadische serratierte Routen

(modifiziert nach O'Brien, 2007)



B R A F

CpG-Promotermethylierung (CIMP)

Verlust von MLH1, p16, IGF2, RUNX3 u.a.

50 %

MSI-H

Frameshift-Mutation TGFBR2, BAX

B R A F

CpG-Promotermethylierung (CIMP)

Verlust von MGMT

50 %

MSS/MSI-L

p53 Mutation

Dickdarmkarzinom-Prognosegruppen

Gruppe

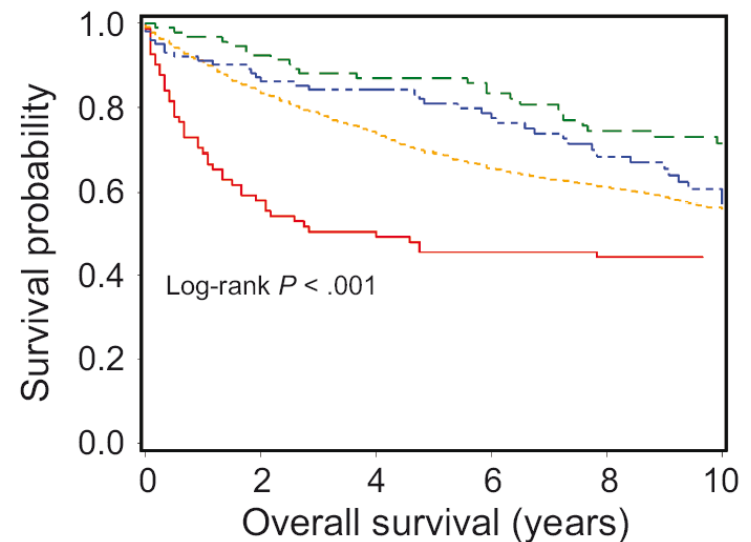
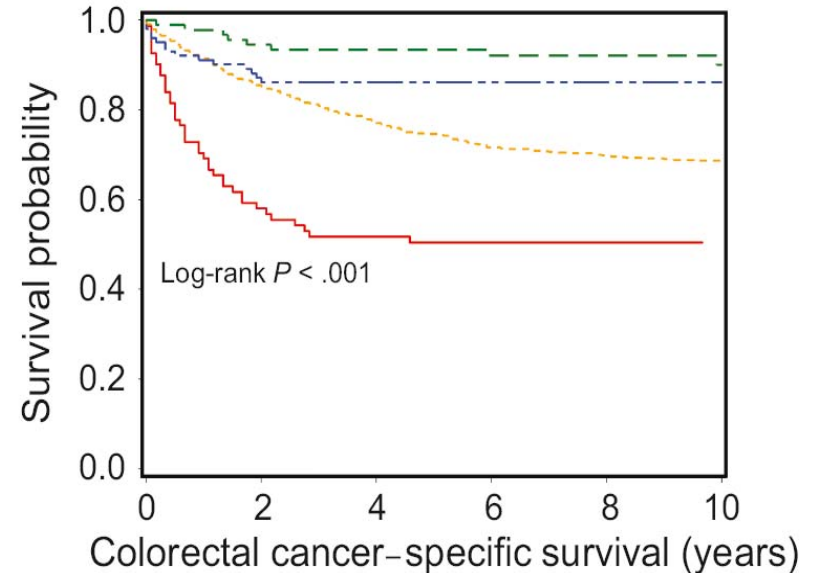
N = 1253 (100 %)

MSI BRAF wt **92 (7,3 %)** 

MSI BRAFmut **101 (8,1 %)** 

MSS BRAFwt **979 (78%)** 

MSS BRAFmut **81 (6,5 %)** 



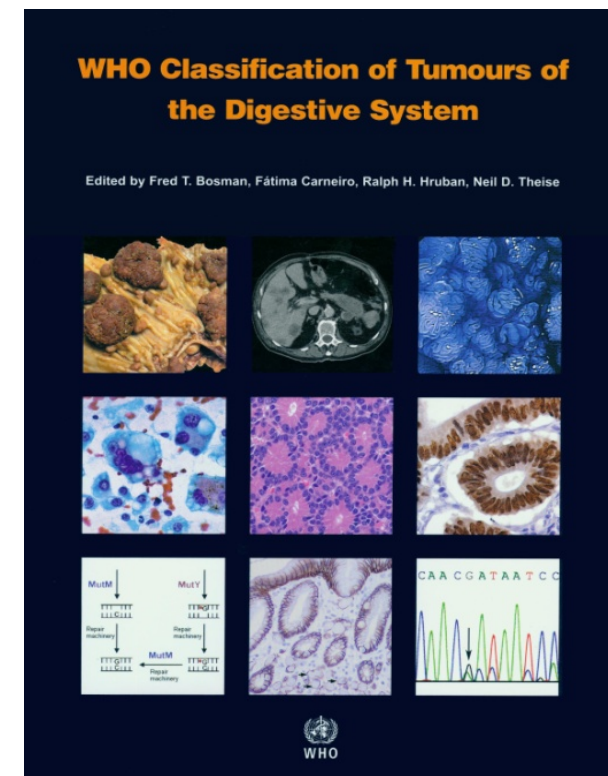
Lochhead P et al. (2013) JNCI 105:1151

Typisierung und Graduierung des Dickdarmkarzinoms

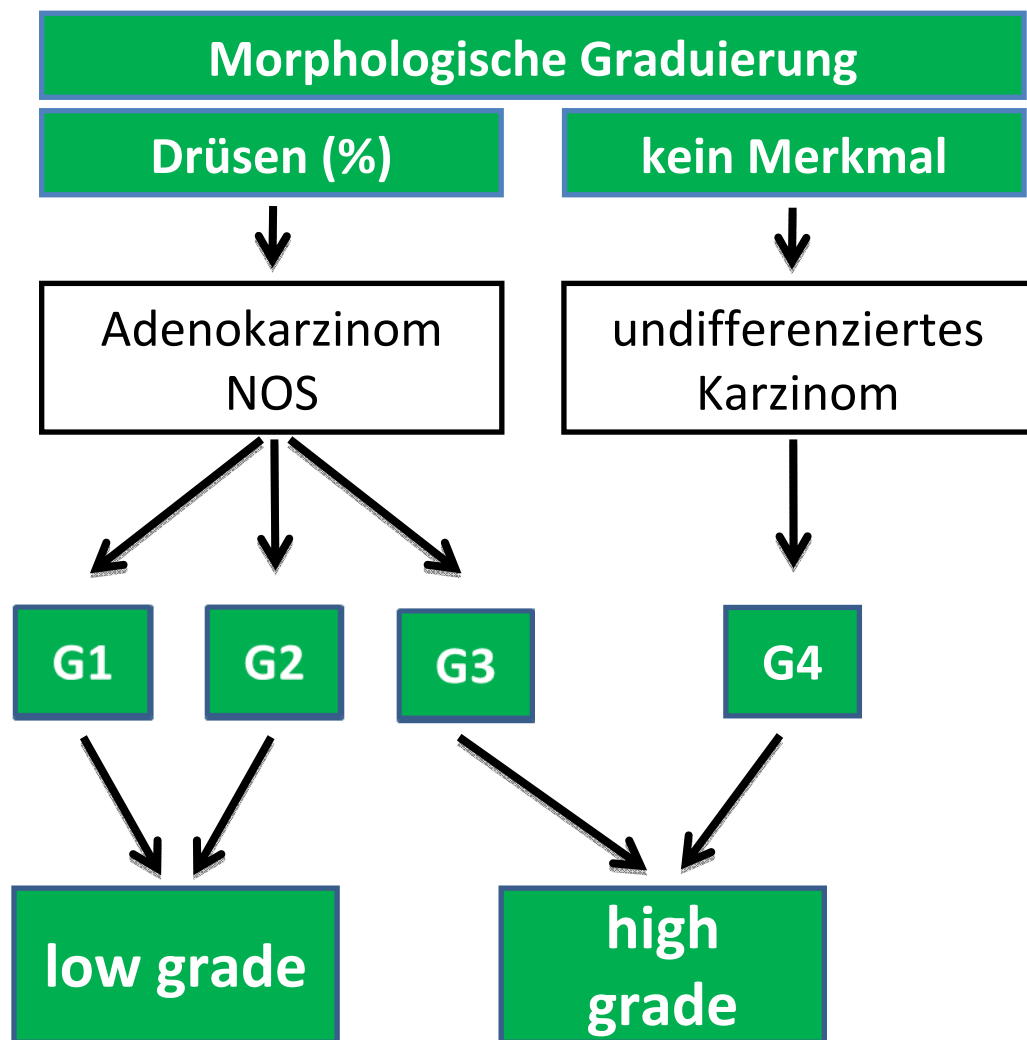
Adenokarzinom, NOS (not otherwise specified)

Spezielle Typen

- muzinöses Adenokarzinom
- Siegelringzellkarzinom
- medulläres Karzinom
- serratiertes Karzinom
- kribriiformes Karzinom
- mikropapilläres Karzinom
- adenosquamöses Karzinom
- spindelzelliges Karzinom
- neuroendokrines Karzinom



Morphologische Graduierung des Dickdarmkarzinoms NOS



Molekulare Graduierung spezieller Dickdarmkarzinomtypen

**Molekulare Graduierung
(MSI-Status)**



muzinöse, siegelringzellige,
serratierte und kribriforme
Karzinome



MSI

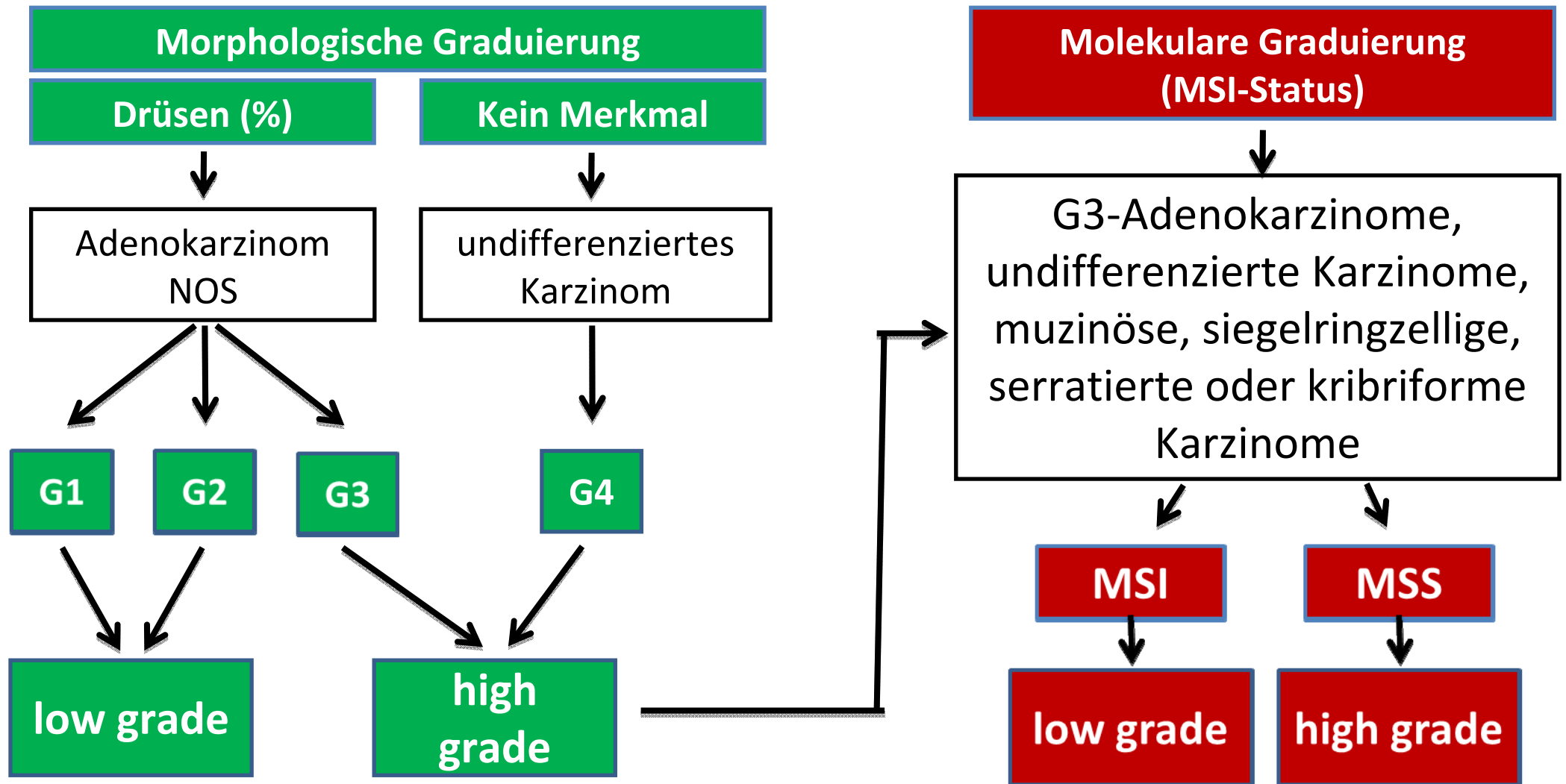
MSS



low grade

high grade

Kombinierte morphologische und molekulare Graduierung



Korrelation von **MLH1/MSH2-Immunhistochemie** und **MSI-Testung** zur Diagnose eines Mismatch-Reparatur-Defekts bei Dickdarmkarzinomen

Study	Total cases	MSI-H cases	MSI- L/ MSS cases	Immunohistochemistry			
				Test		Prediction of MSI-H	
				MLH1	MSH2	Sensitivity	Specificity
Lindor 2002	1144	350	794	yes	yes	92,3 %	100 %
Lanza 2006	363	75	288	Yes	yes	90 %	100 %
Bertagnolli 2009	723	113	610	yes	yes	84,9 %	96 %

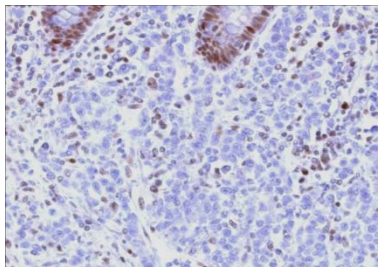
Lindor NM et al (2002) J Clin Oncol 20: 1043-1048

Lanza G et al (2006) J Clin Oncol 24: 2359-2367

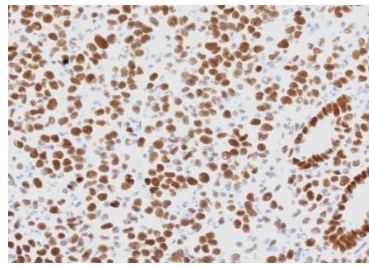
Bertagnelli MM et al (2009) J Clin Oncol 27: 1814-1821

Molekulare Graduierung

G3-Adenokarzinom NOS,
undifferenziertes Karzinom,
oder spezielle Typen



MLH1



MSH2

Immunohistochemie

Beurteilung eines begründeten Verdachts auf HNPCC

Bethesda Kriterien
(mindestens ein Merkmal)



Immunohistochemie von
MLH1, MSH2, PSM2, MSH6

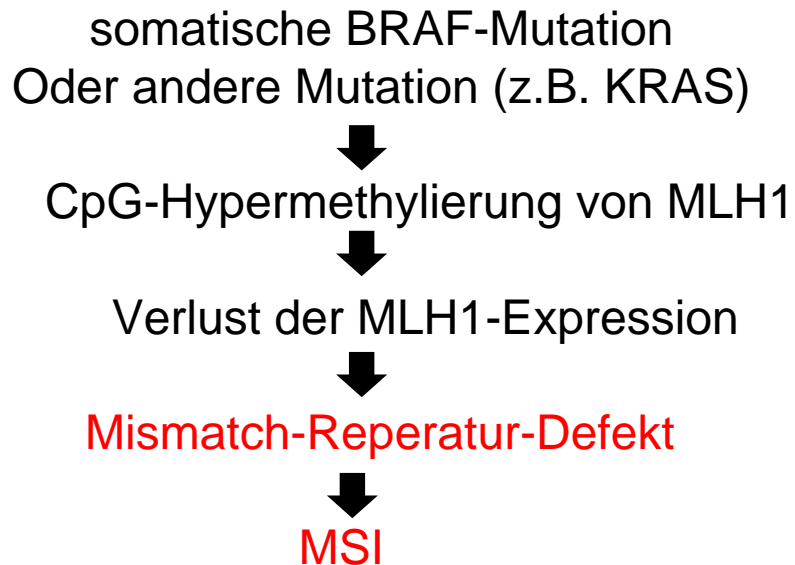


negativ oder unklar

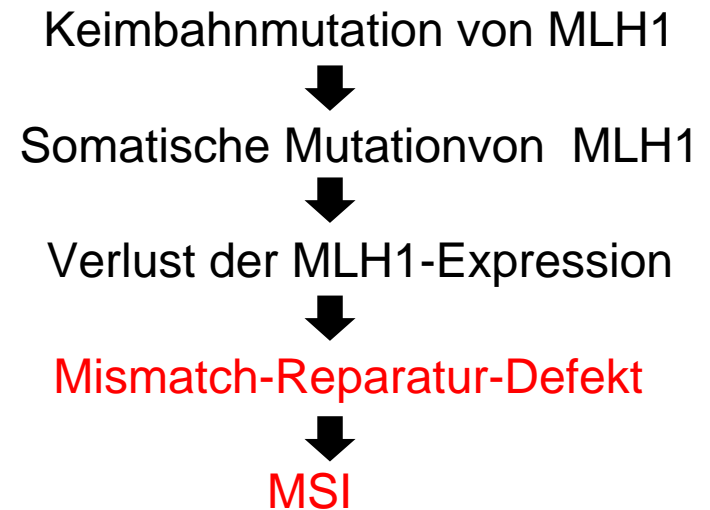
Molekulargenetische
MSI-Testung

Überlappung zwischen MLH1 negativen sporadischer und HNPCC-assoziierte Dicksarmkarzinome mit MSI

Sporadische
MSI-Karzinome
(95 % MLH1 neg.)



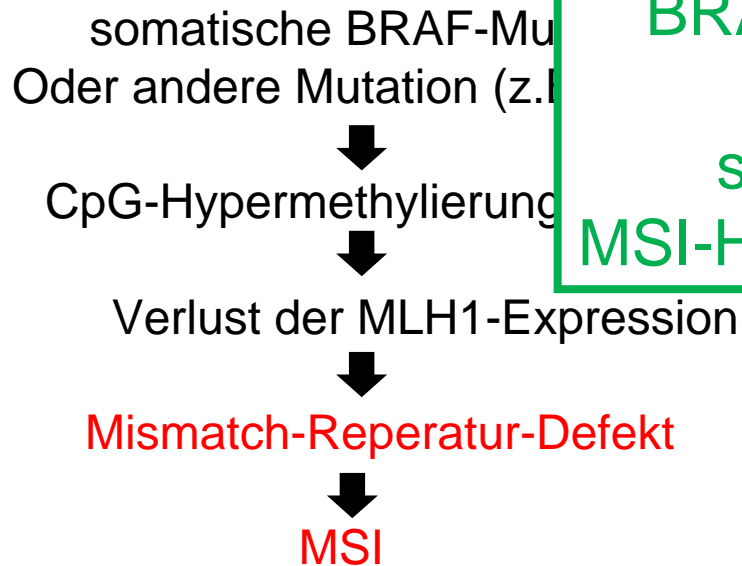
HNPCC-assoziierte
MSI-Karzinome
(45 % MLH1 neg.)



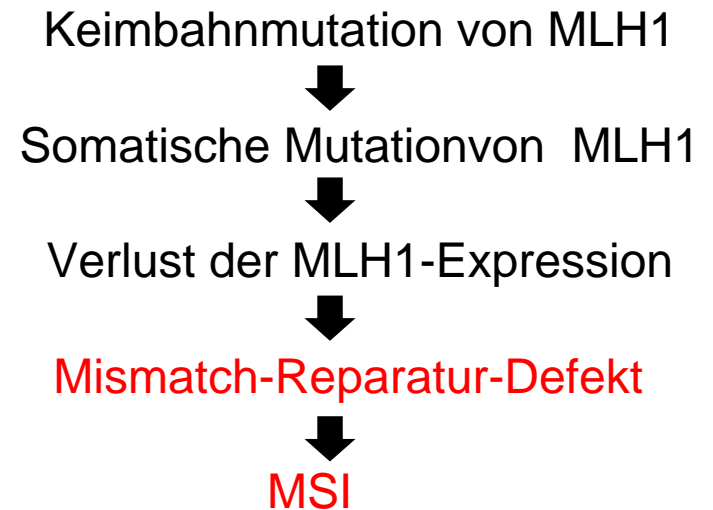
Überlappung zwischen MLH1 negativen sporadischer und HNPCC-assoziierte Dicksarmkarzinome mit MSI

Sporadische
MSI-Karzinome
(95 % MLH1neg.)

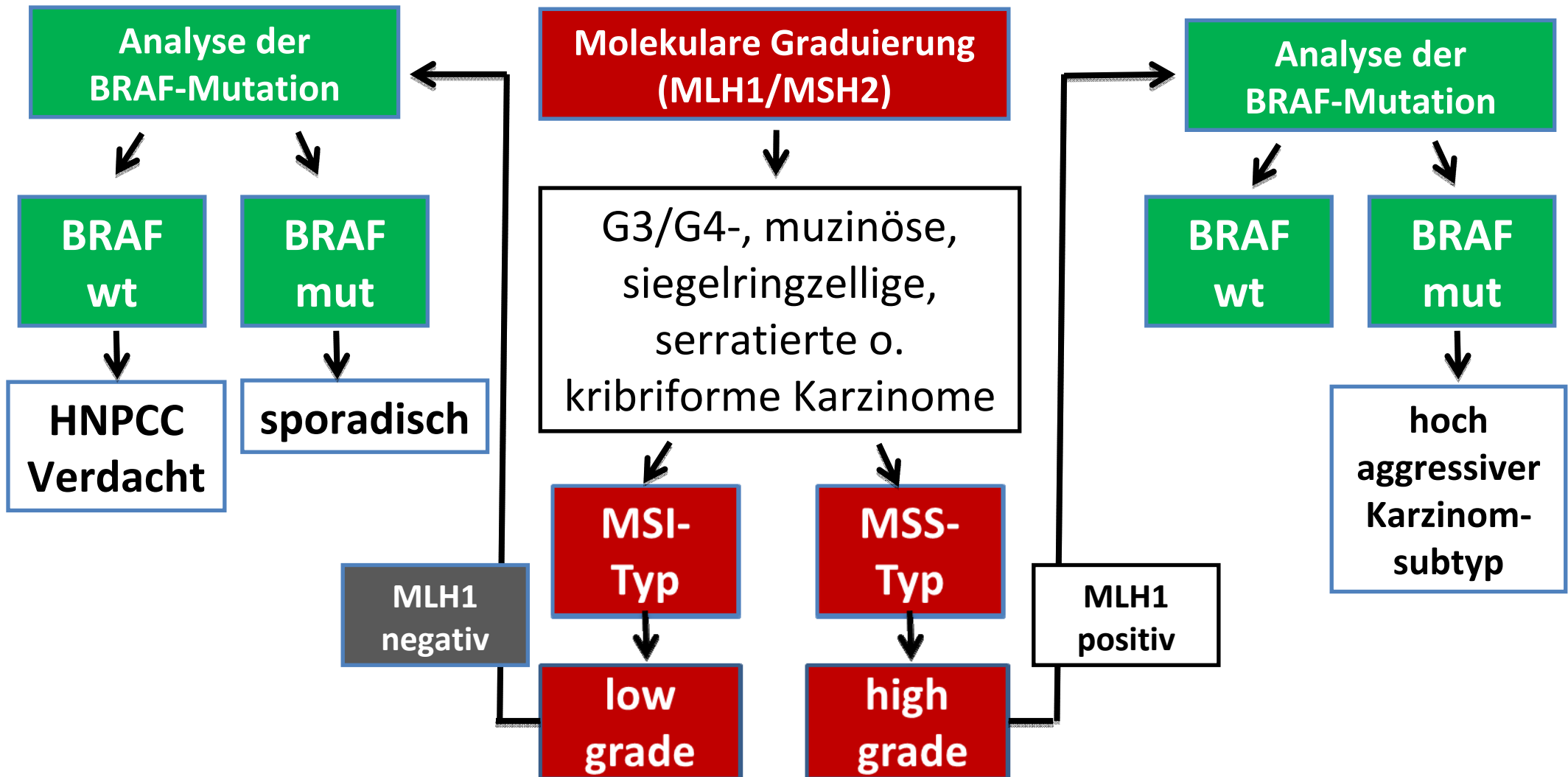
HNPCC-assoziierte
MSI-Karzinome
(45% MLH1neg.)



BRAF-Mutation
in 32 -74 %
sporadischer
MSI-H Karzinome



Kombination von molekularer Graduierung und BRAF-Mutationsanalyse



Aussage zur
Therapie-
Notwendigkeit

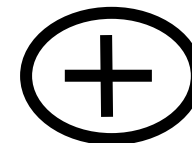
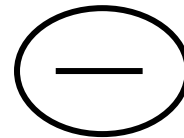
Aussage zur
Therapie-
Wirksamkeit

BIOMARKER

Prognostisch/
typisierend

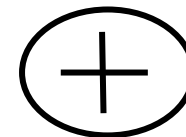
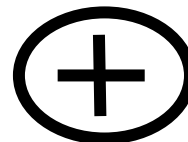
Prädiktiv

RAS mut



Kontraindikation für
Anti-EGFR-AK

MSI (Mismatch-Repair)



Reduzierte Wirkung
von 5-FU-Monotherapie

BRAF mut

