

Použití lidského biologického materiálu ve výzkumu 2015

RECAM 

Regionální centrum
aplikované molekulární
onkologie



Rudolf Nenutil

Masarykův onkologický ústav

Oddělení onkologické a experimentální patologie

RECAMO

Souhrn:

Proč se ve výzkumu používá lidský biologický materiál

Kde a za jakých podmínek se sbírá

Zpracování tkáňových vzorků a vhodnost jejich použití pro různé metody

Jak se materiál archivuje a vydává

Data sdružená s biologickým materiálem

Prognostické a prediktivní parametry

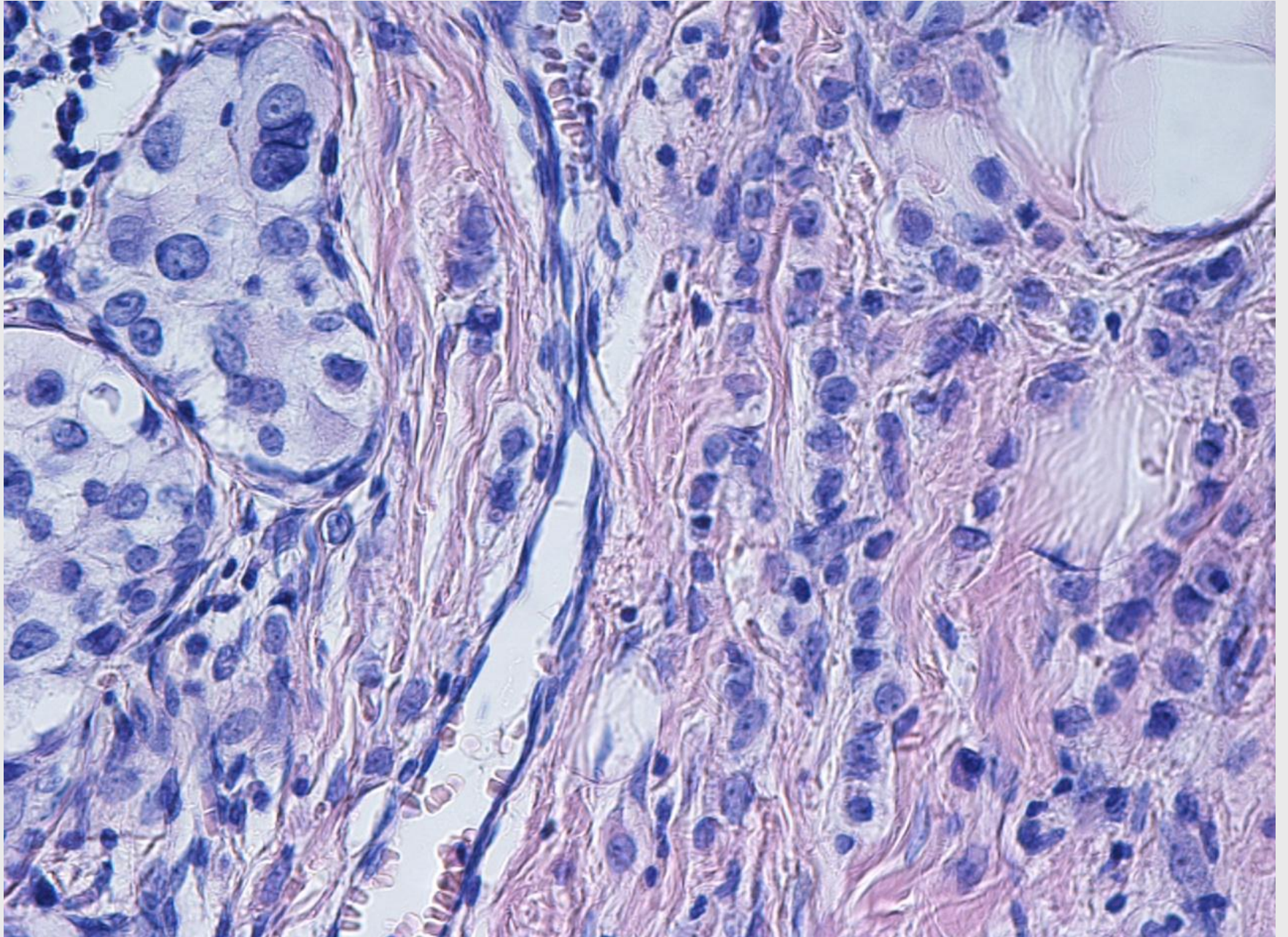
Korelace biologických parametrů s klinickými daty

Proč:

Možnosti a experimentální výtěžnost buněčných modelů in vitro jsou omezené
samotná kultivace je selektivní
je velmi obtížné napodobit mikroprostředí
je prakticky nemožné napodobit interakci s imunitním systémem

Je třeba ověřit zda nepracujeme s artefakty
jsou výsledky zobecnitelné pro určitý typ nádorů ?
existuje jejich korelace s klinickými daty ?
mají potenciální význam pro použití v diagnostice nebo léčbě ?

Proč – tkáň má více složek



Proč:

Našli jsme potenciální cíl protinádorové léčby..

- vyskytuje se cílový protein v reálných nádorech, kterých, jak často ?
- jak moc je cíl specifický pro nádorové buňky ?
- liší se nádory které ho mají/nemají v klinické odpovědi na léčbu ?

Našli jsme potenciální marker rezistence na určitou léčbu

- vyskytuje se v reálných nádorech, kterých, jak často ?
- liší se nádory které ho mají/nemají v klinické odpovědi na léčbu ?

Nebo obráceně:

Našli jsme protein který je rozdílně exprimován v nádorech s různou klinickou odpovědí na léčbu, případně mezi nádorem a nenádorovou tkání

- je nutno ověřit na rozsáhlejším, případně nezávislém souboru
- jeho funkci je nutno validovat a detailněji prozkoumat na buněčných modelech

Materiál nejlépe zajistí klinický patolog

Angloamerický obor nezavedený v našem zdravotnictví

(„*Department of Pathology and Laboratory Medicine*“)

V ČR biochemie, hematologie, mikrobiologie, imunologie, histopatologie, genetika)

Prakticky všechny lidský materiál odebraný pro diagnostické nebo léčebné účely prochází přes tato oddělení. Velmi často jsou z něj redundantní zbytky



Biologický materiál

Krev

Moč, stolice, sputum, sliny

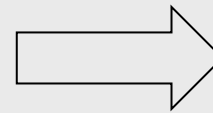
Mikrobiologické stěry

Klinická biochemie

Hematologie

Mikrobiologie

Klinická genetika



Výpotky

Cytologické stěry a punkce

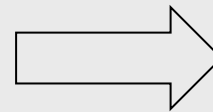
Tkáně

punkční biopsie

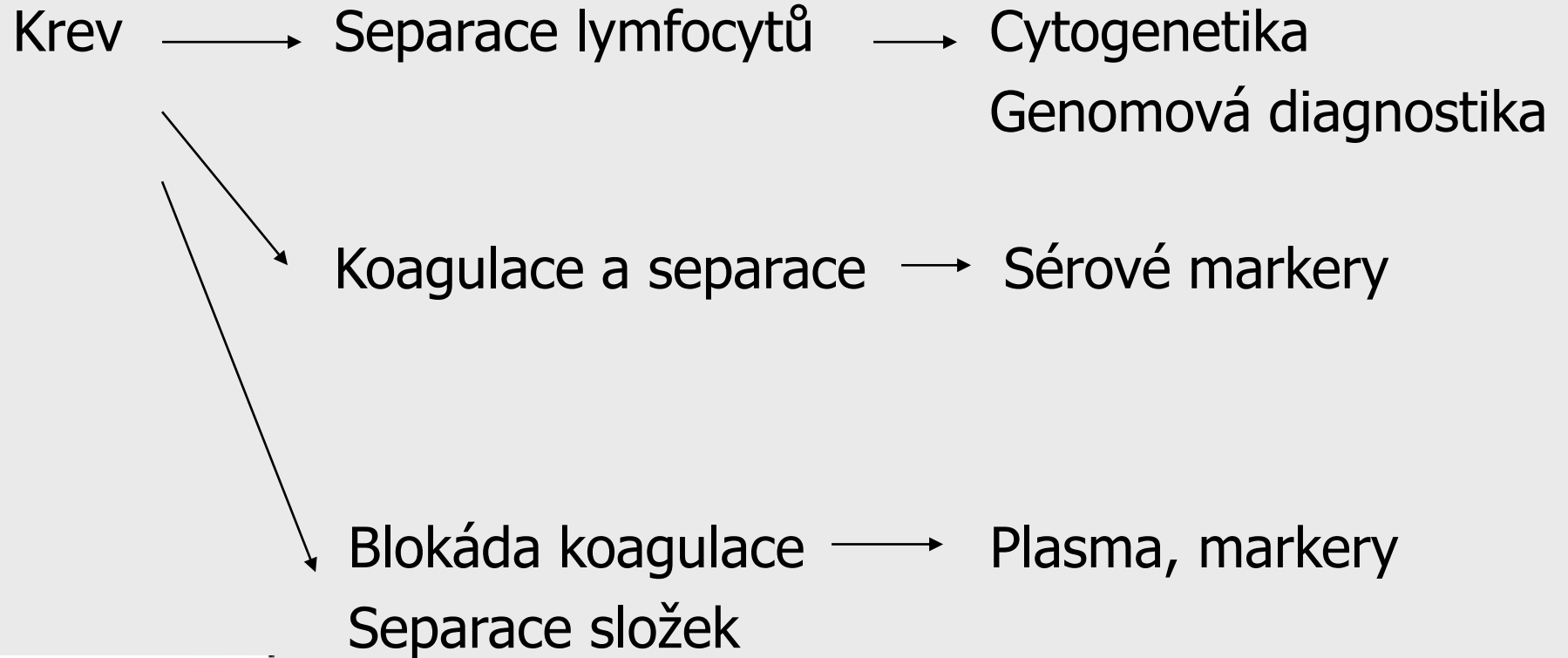
mikroexcize

operační biopsie

Patologie



Zpracování krve



Biopsie

DEFINICE:

Diagnostické histomorfologické vyšetření orgánů a tkání živých pacientů (= *máme k dispozici informaci o struktuře tkáně*)

TYPY BIOPTICKÉHO VYŠETŘENÍ:

Mikrobiopsie – („zavřená biopsie“)

- punkční silnou jehlou („*core needle*“)
- endoskopická excize

Biopsie otevřená

- diagnostická excize, mikroexcize
- vyšetření chirurgického resekátu

Cytologie

„fine needle aspiration, smear“

DEFINICE:

Diagnostické morfologické vyšetření odebraných buněk živých pacientů (*máme k dispozici pouze morfolologii buněk, ne tkáň*)

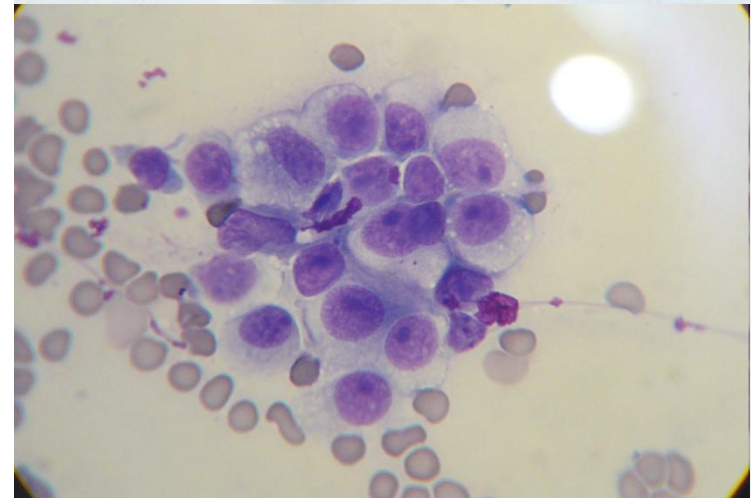
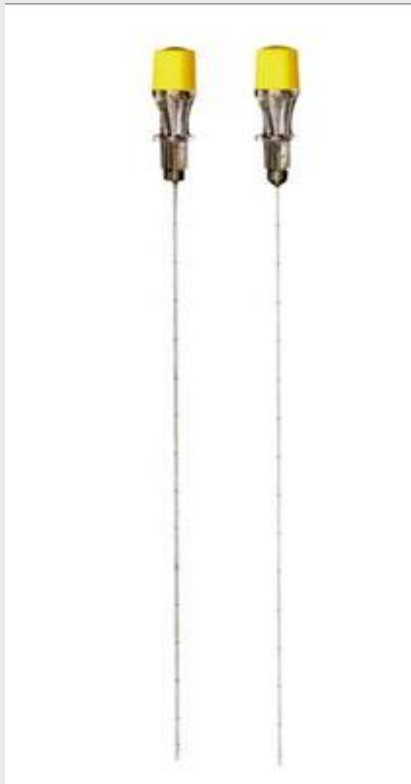
TYPY CYTOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ:

Punkční cytologie

- ložiskové léze
- výpotky

Exfoliativní cytologie

- stěry, otisky, sekret

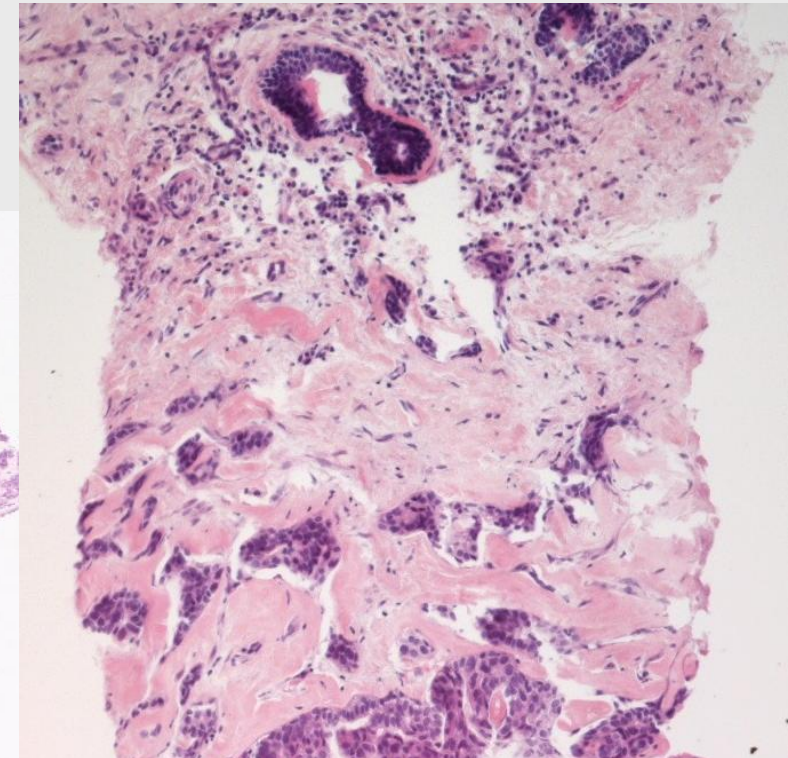
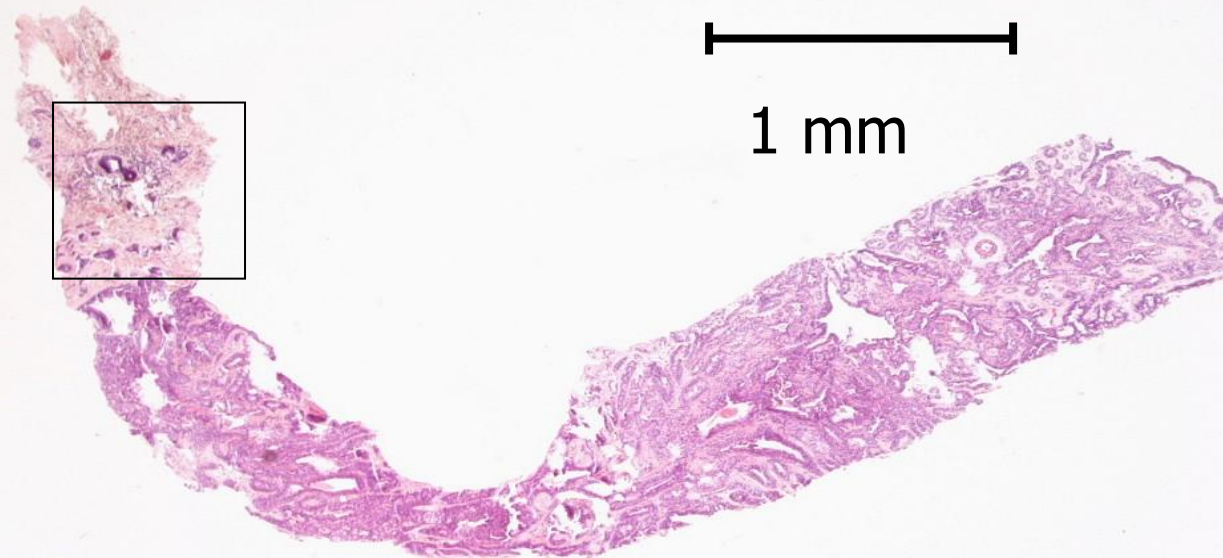
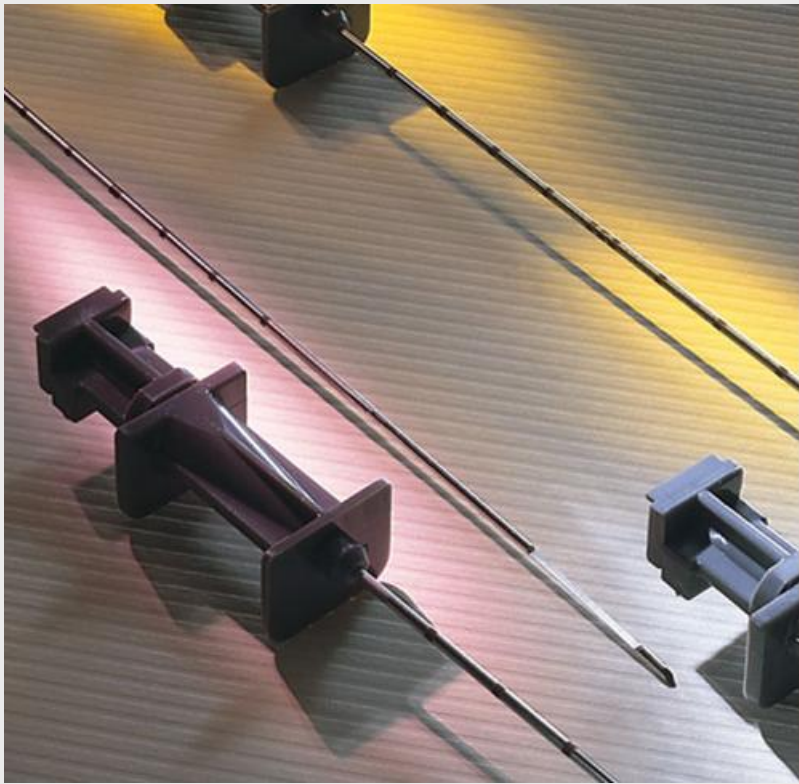


Punkční jehlová biopsie

„core needle biopsy“

DEFINICE:

Diagnostické morfologické vyšetření malého vzorku tkáně (punkční váleček)



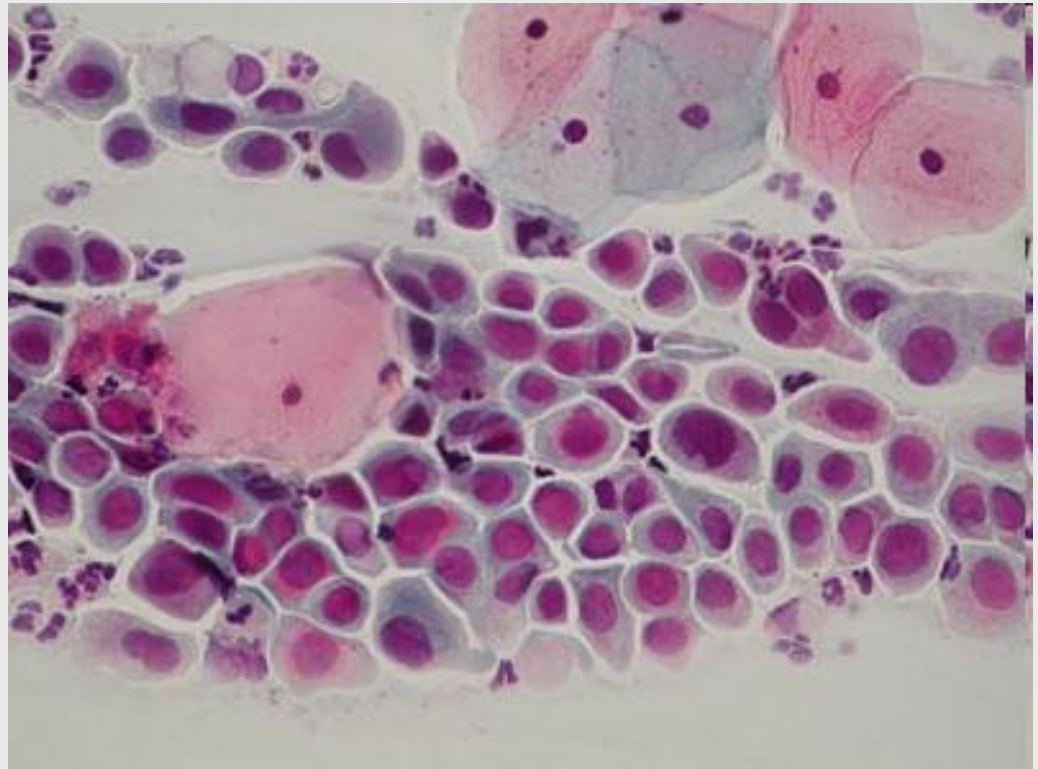
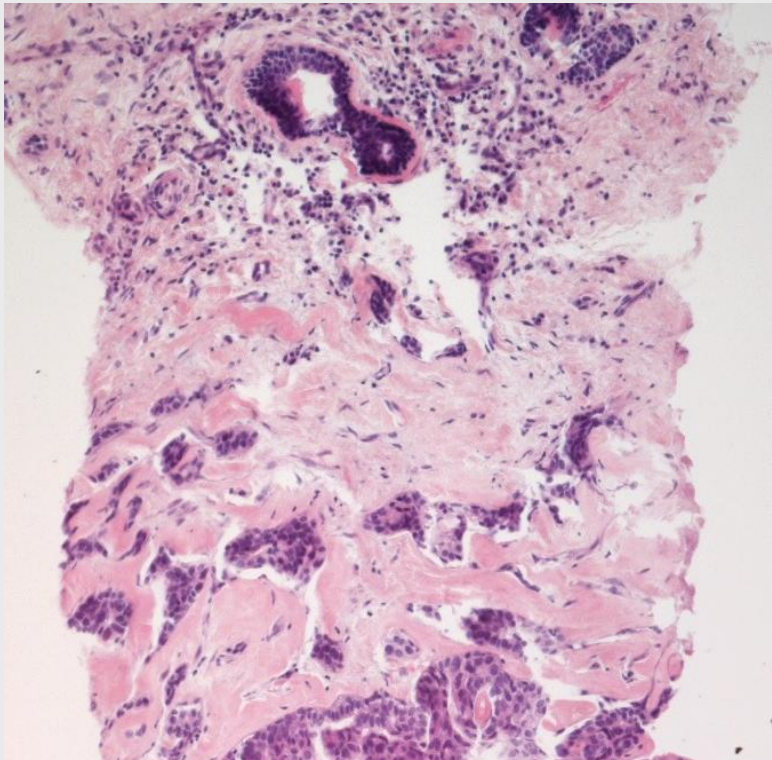
Z punkčních biopsií je možno získat:

DNA, RNA, proteiny pokud se odběr zpracuje přímo, pokud zpracujeme do parafinu jsou omezené možnosti dalšího zpracování

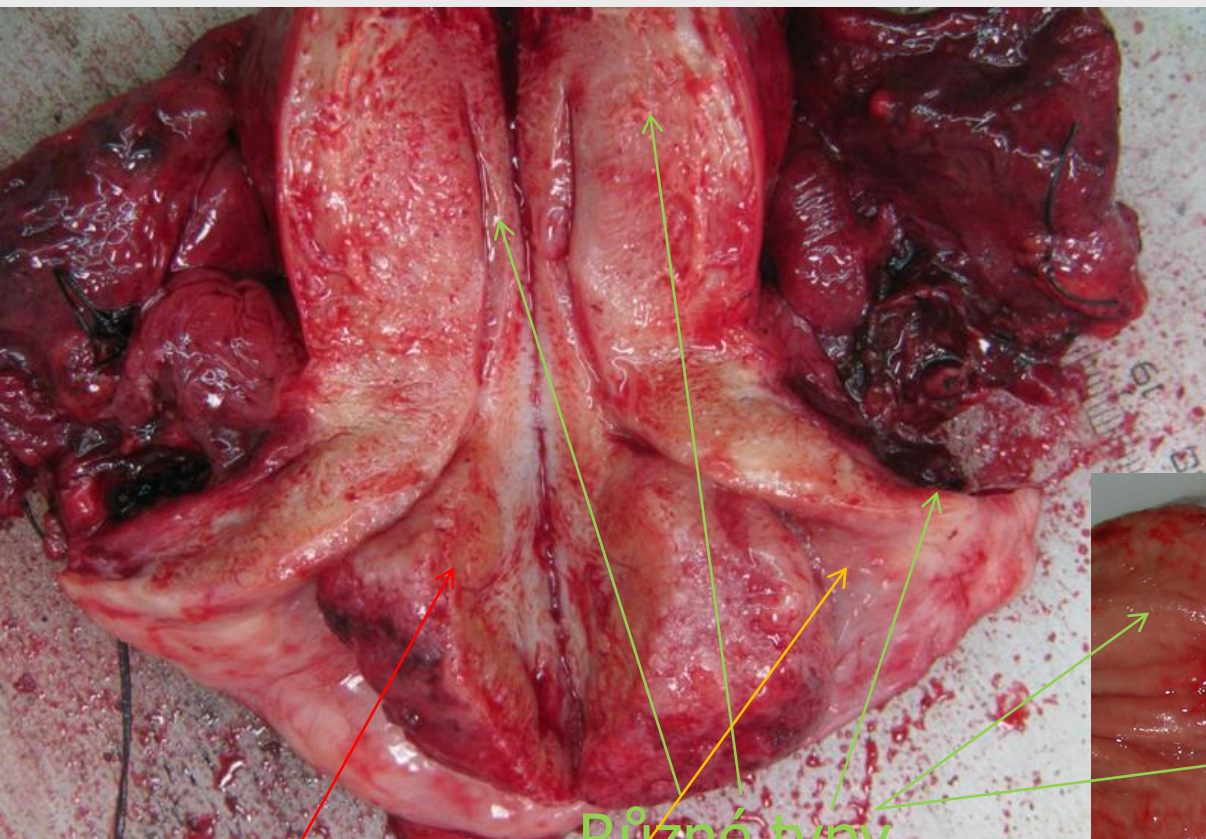
Výhody: snadno se odebírá, lze opakovaně (před léčbou, v průběhu a po ní)

Omezení:

omezená morfologická korelace (=pokud zlyzujeme, nevíme co přesně máme)
množství materiálu je poměrně malé



Vyšetření chirurgického resekátu: zlatý důl biobankáře

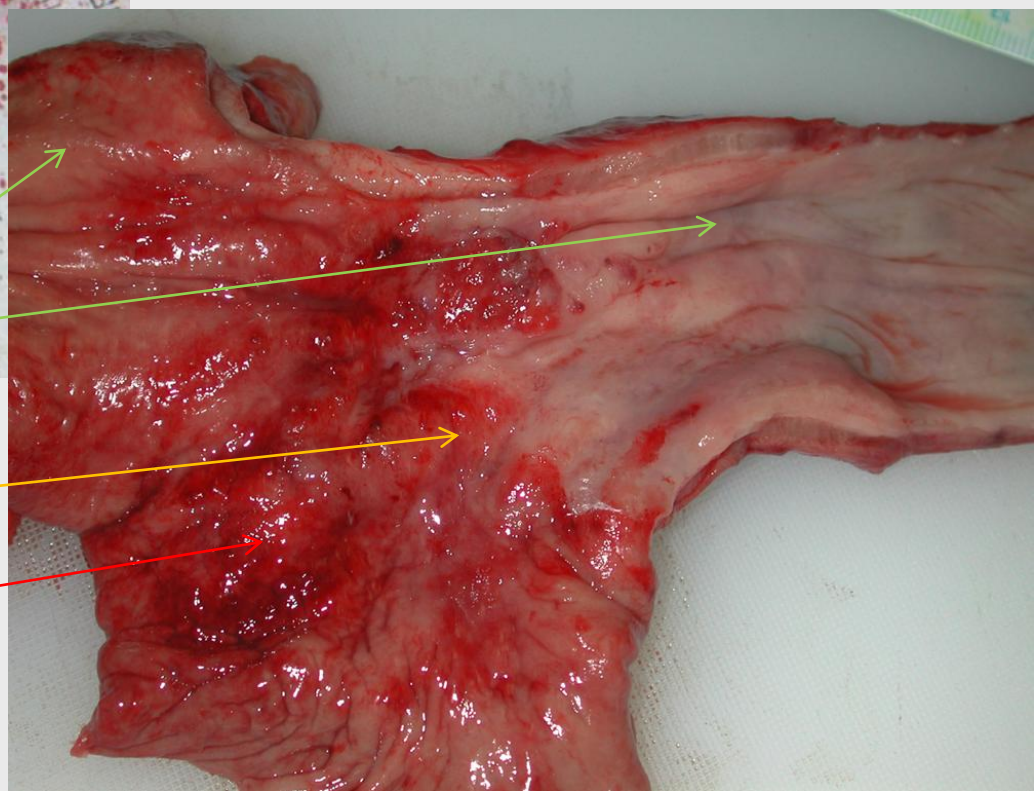


Orgán nebo orgánový komplex zasláný k vyšetření
Často obsahuje hodně zbytkového materiálu

Různé typy normální tkáně

Tkáň prekancerózy

Nádor



Z operačních resekátů je možno získat:

Hluboce zamrazený nebo alternativně fixovaný materiál pro izolaci DNA, RNA i proteinů. Většinou kromě nádoru i vzorky odpovídající (zdrojové) nenádorové tkáně, případně „sekretom“.

Výhody:

- Máme paralelní vzorky v parafínu (morfologická korelace)

- Objem bývá dostatečný

Omezení:

- Zdaleka ne všechny léze se operují (malobuněčný karcinom plic, pokročilý karcinom prostaty)

- Nelze získat v průběhu léčby

- Vyžaduje zvláštní úsilí personálu

- Problém s logistikou nativního vzorku (degradace RNA během 30-60 minut teplé ischemie)

Co se s materiálem děje na patologii?

Makroskopický popis orientace, dokumentace a „přikrojení“
odběr na speciální metody, např. genetické
pokud je redundantní materiál, odběr do banky

Dokončení fixace, dokončení přikrojení po fixaci

Tzv. parafinový proces (voda nahrazena parafinem)

Řezání: 4-6 mikrometrů silné řezy

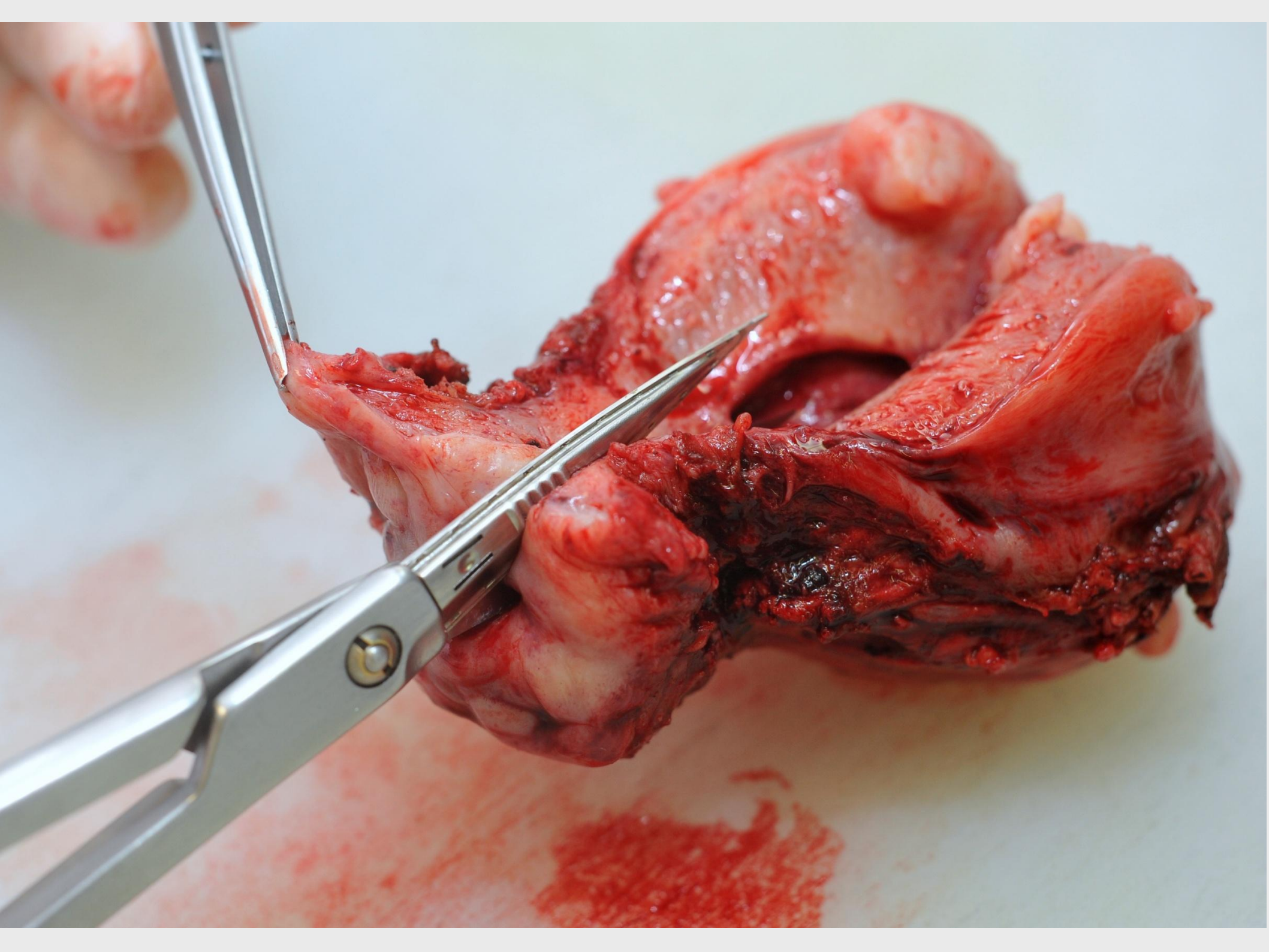
Barvení různými metodami

Diagnostika

Uzavření záznamu, kódování

Indikace dodatečného genetického testování (ras, B*raf, C-kit ..)







Live



Save Image



Save Video



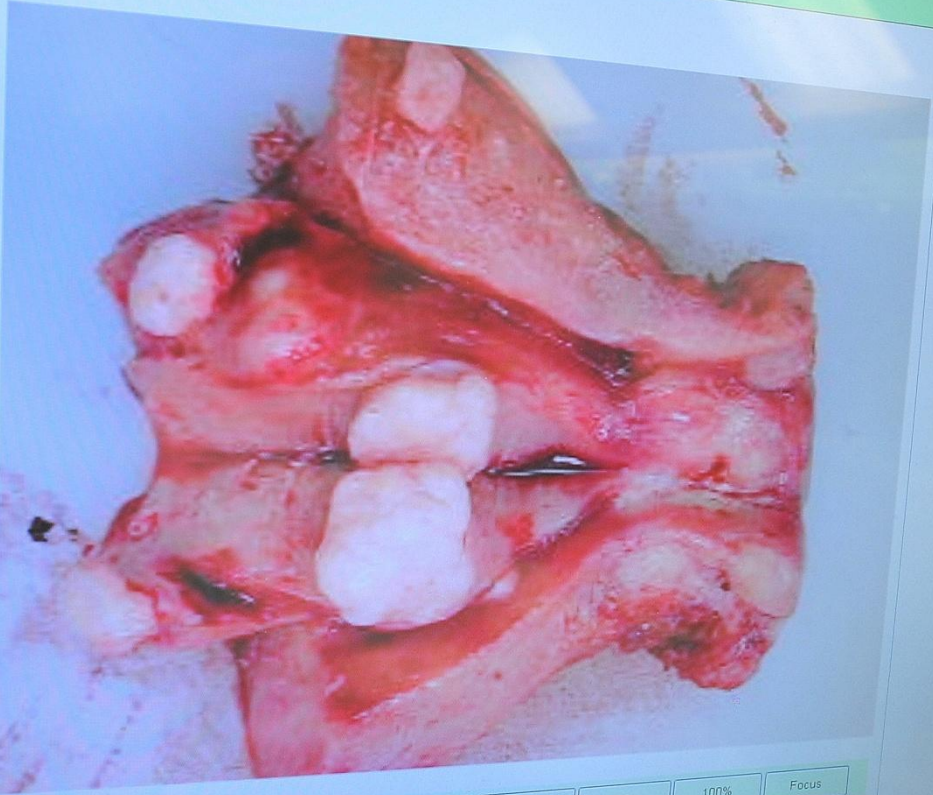
Cam Settings



About



Exit



Images

Video



0% 15% 30% 60% 65% 80% 100% Focus

Click on Save to get a snapshot

CASE NR :

Enter

Up

Down

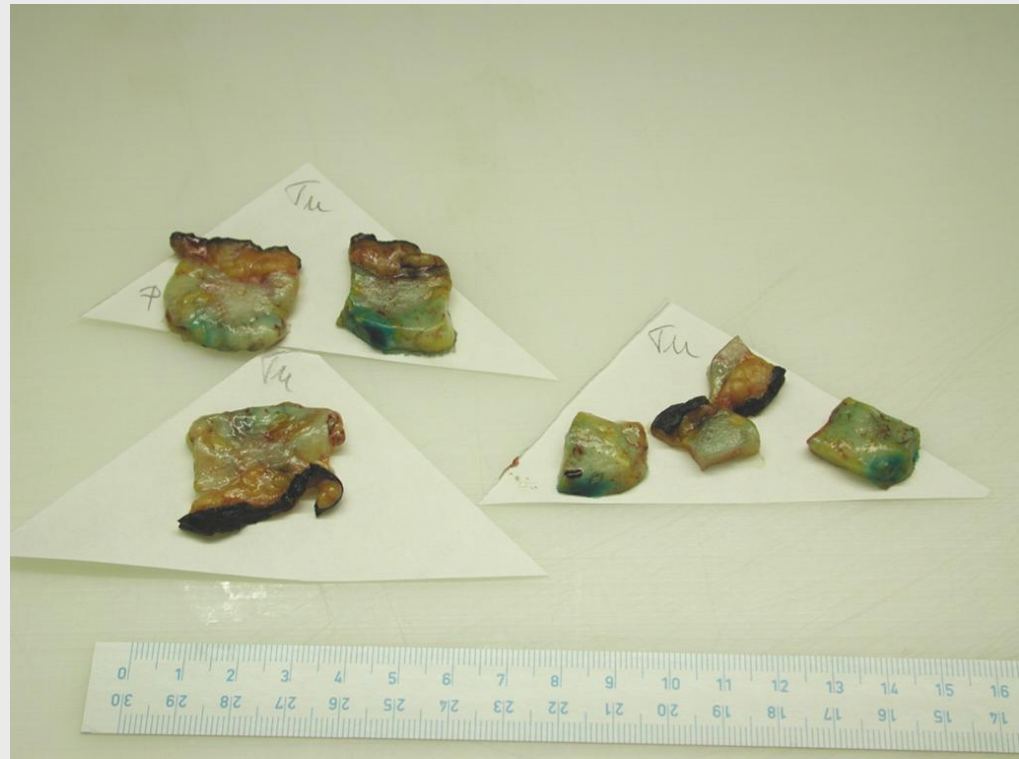






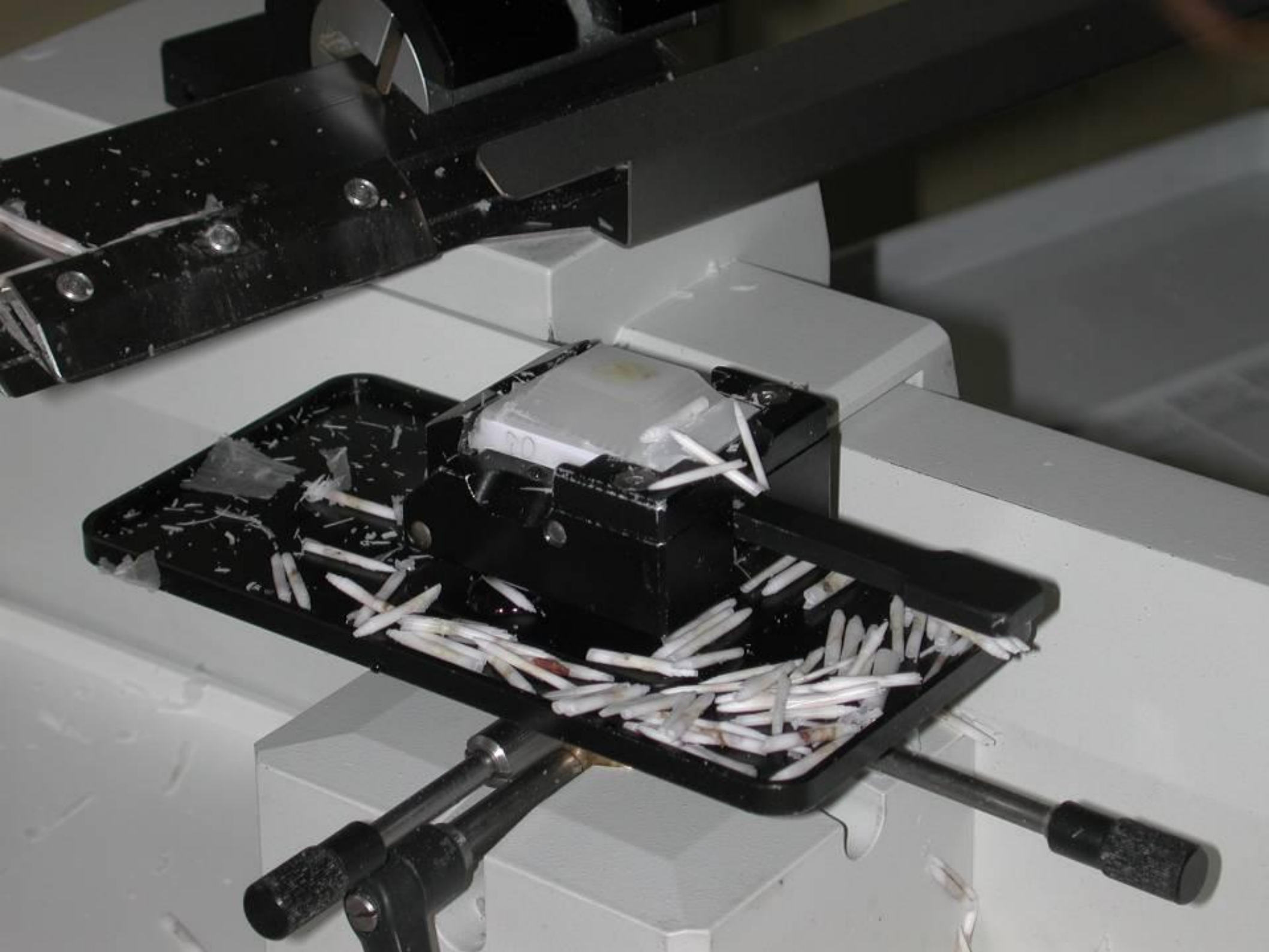










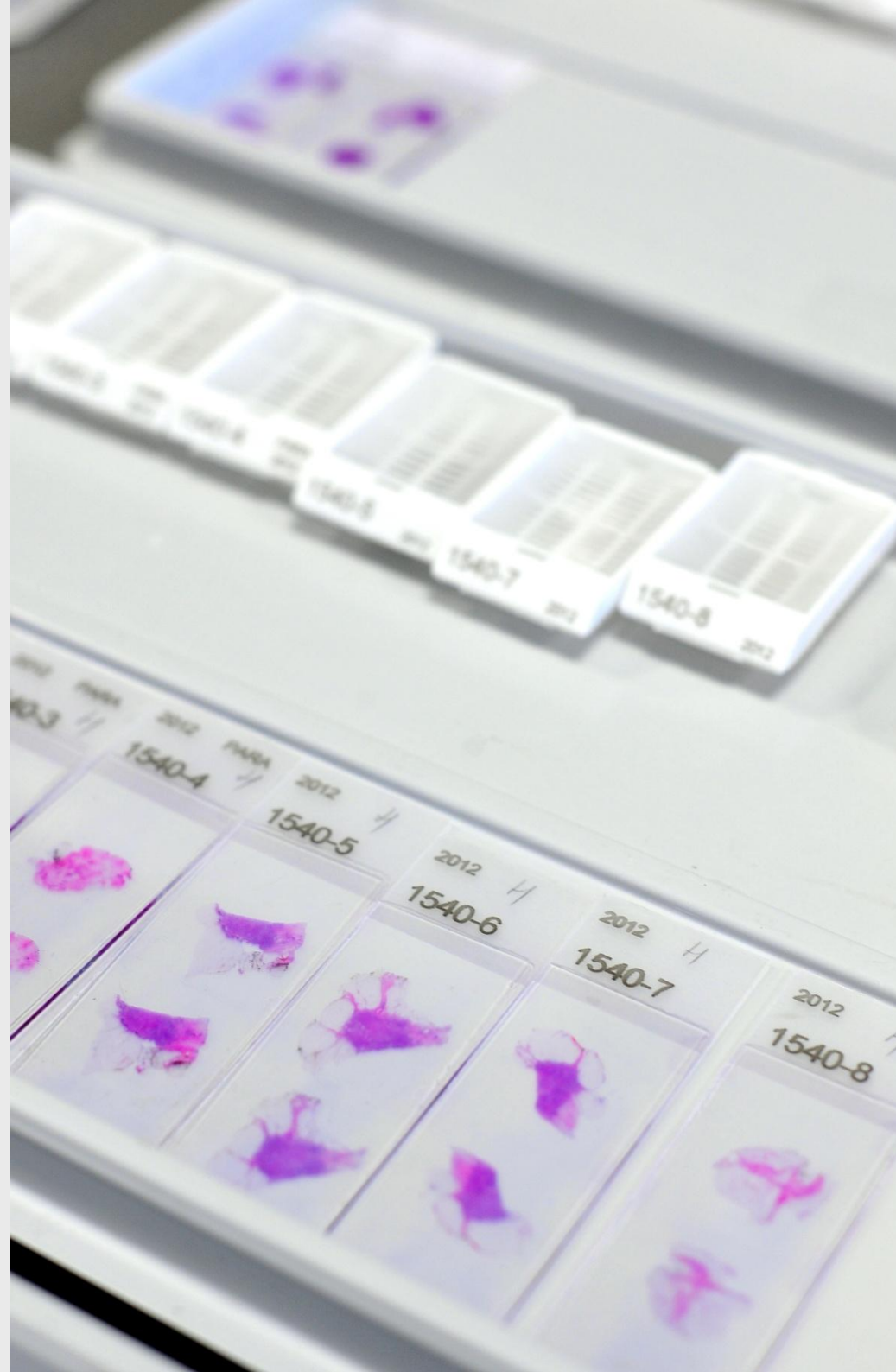






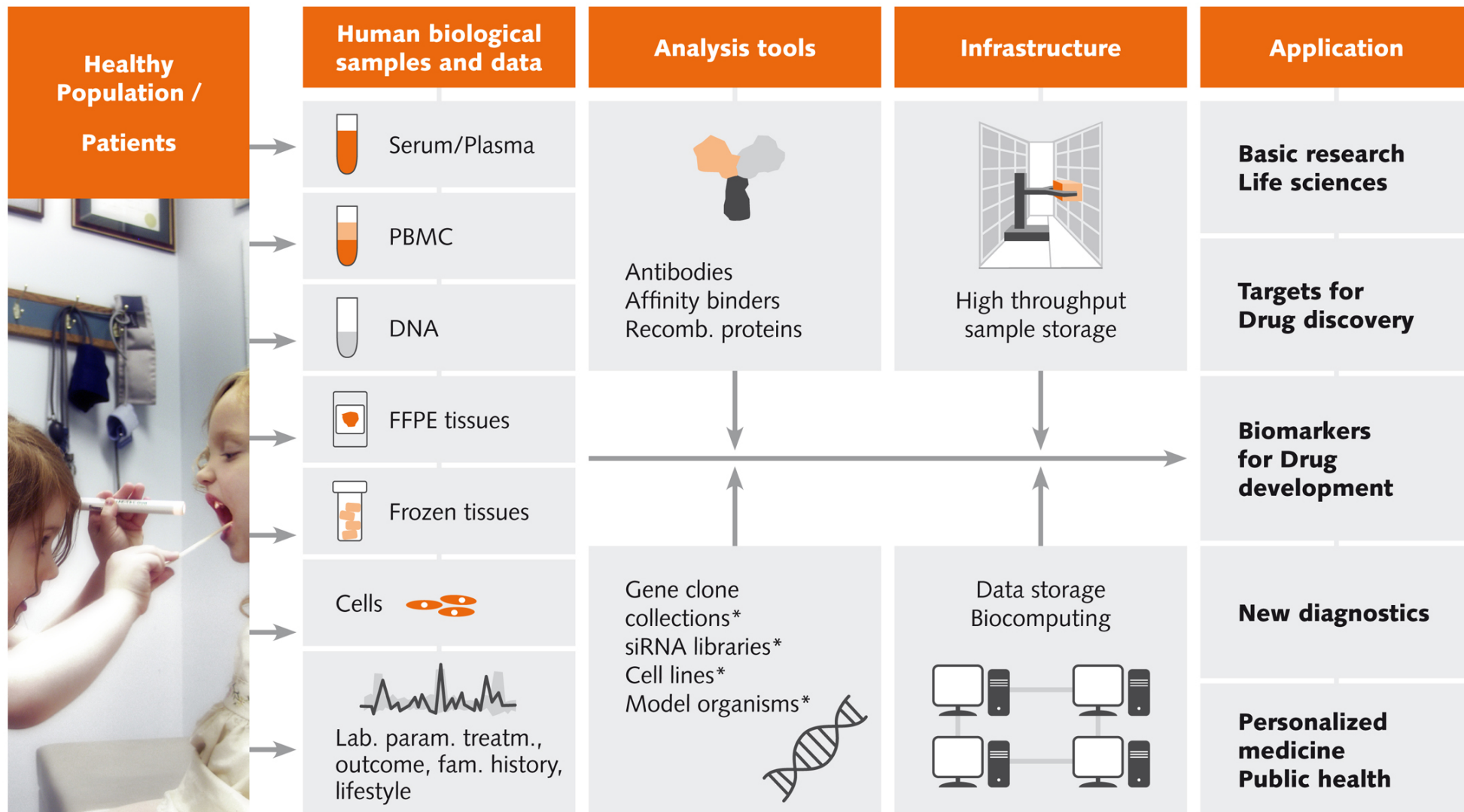
5
9/05





Banky biologického materiálu

Více např.: <http://www.isber.org> <http://www.bbmri.eu>



* ESFRI BMS report but not funded



TISSUE BANK AT THE
IU SIMON CANCER CENTER



[KTB Home](#) | [About KTB](#) | [Support KTB](#) | [Contact Us](#)

[FAQs](#) | [Researchers](#) | [Tissue Donors](#) | [Volunteers](#) | [Supporters](#)



thinking, sharing, understanding **NORMAL.**



We are passionate about sharing our research resources and offer opportunities to participate, and influence ongoing treatment and prevention discovery.

The Komen Tissue Bank (KTB) thanks those who have selflessly donated breast tissue or blood or given of their time to help find a cure for breast cancer. The KTB, the only repository in the world for normal breast tissue and matched serum, plasma, and DNA, continues its commitment to studying normal tissue with the ultimate goal of curing breast cancer.

The Komen Tissue Bank is the only repository in the world for normal breast tissue and matched serum, plasma and DNA. By studying normal tissue, we accelerate research for the causes and prevention of breast cancer. To more deeply understand the evolution of the disease, it is necessary to compare abnormal, cancerous tissue against normal, healthy tissue. We are committed to making a difference by acting as advocates for thinking, sharing and understanding NORMAL.

I came all the way from Kansas City because I promised my sister, TC, the night before she died (11/07) that I would never stop fighting for her and everyone else who has battled. I am so proud to be a part of this program.
Chris Baker

[KTB News](#) | [KTB Events](#)

- The Komen Tissue Bank is on Twitter! Here's to our donors, volunteers, and researchers - come follow us! [@KomenTissueBank](#)
- **Our next collection will be held at MemorialCare Medical Group in Fountain Valley (11420 Warner Ave), on November 2, 2013.** Appointments for those dates are currently open and available. Please note: we have a few groups with reserved slots for those dates. The next collection in Indianapolis will be held sometime in the Spring of 2014, exact date TBA.
- Are you wondering what it's like to donate tissue to the Komen Tissue Bank? Watch this [video](#) which should answer your questions!
- Watch this [video](#) to find out why donating is so important for your cultural heritage.
- [Additional News & Events from the Komen Tissue Bank](#)

Support KTB

- > Become a Corporate Sponsor
- > Make a Gift/Pay Tribute

KTB Photo Gallery

Post comments on your favorite photos.

Write In the KTB

Living Journal

Přehled zpracování a uložení materiálu

Primární materiál

Zmrazená alikvoty tkáně
Alikvoty tkáně v RNAlater
Sérum/plazma krátkodobé
Sérum/plazma dlouhodobé
Parafinové bloky

Sekundární materiál

RNA / DNA izoláty
Tkáňové lyzáty

Skladování

Mrazák -80°C nebo tekutý dusík
Mrazák -20°C
Mrazák -20°C /-80°C
Tekutý dusík
Normální podmínky

Mrazák -20°C /-80°C
Mrazák -80°C

Legislativní aspekty

Česká republika je členem „: Úmluvy o lidských právech a biomedicíně.“

Novela zákona 20 z roku 1966 o Zdraví lidu platná od 1.1.2008

Paragraf 26:

Lidskou tkáň je pro účely vědy a výzkumu možno použít „pouze pokud byla pacientovi o možnosti jejího uchování a použití pro lékařské potřeby podána ošetřujícím lékařem informace a pacient s tím vyslovil prokazatelný písemný souhlas; součástí souhlasu je vymezení účelu použití částí těla pacienta“.

Použití materiálu z biobanky pro výzkum schvaluje lokální etická komise. Výběr z banky může rovněž podléhat schválení vědecké komise (hodnotí adekvátnost a potenciál projektu).

Používáme „otevřený“ souhlas („broad consent“) tj. nespecifikuje se projekt. Pokud by to mělo být jinak, máme problém

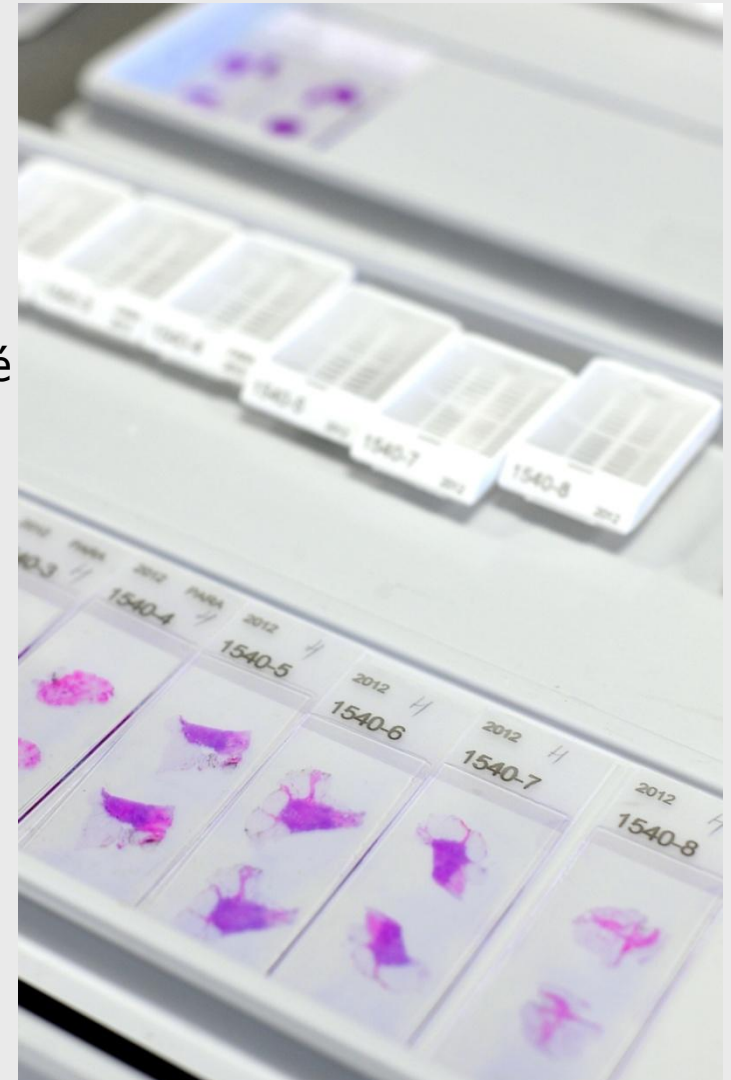
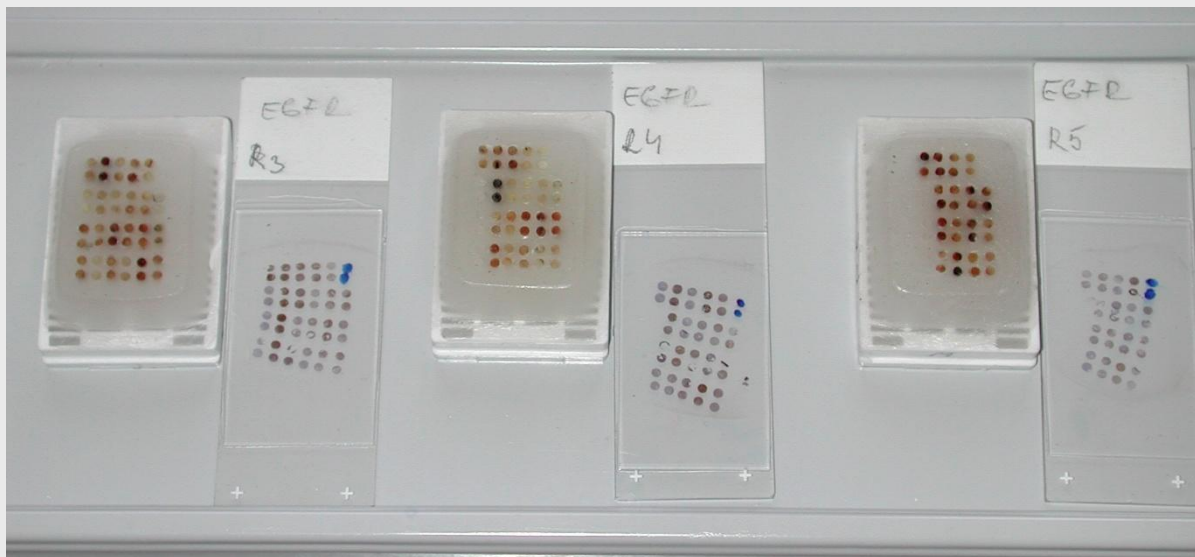
Výdej materiálu

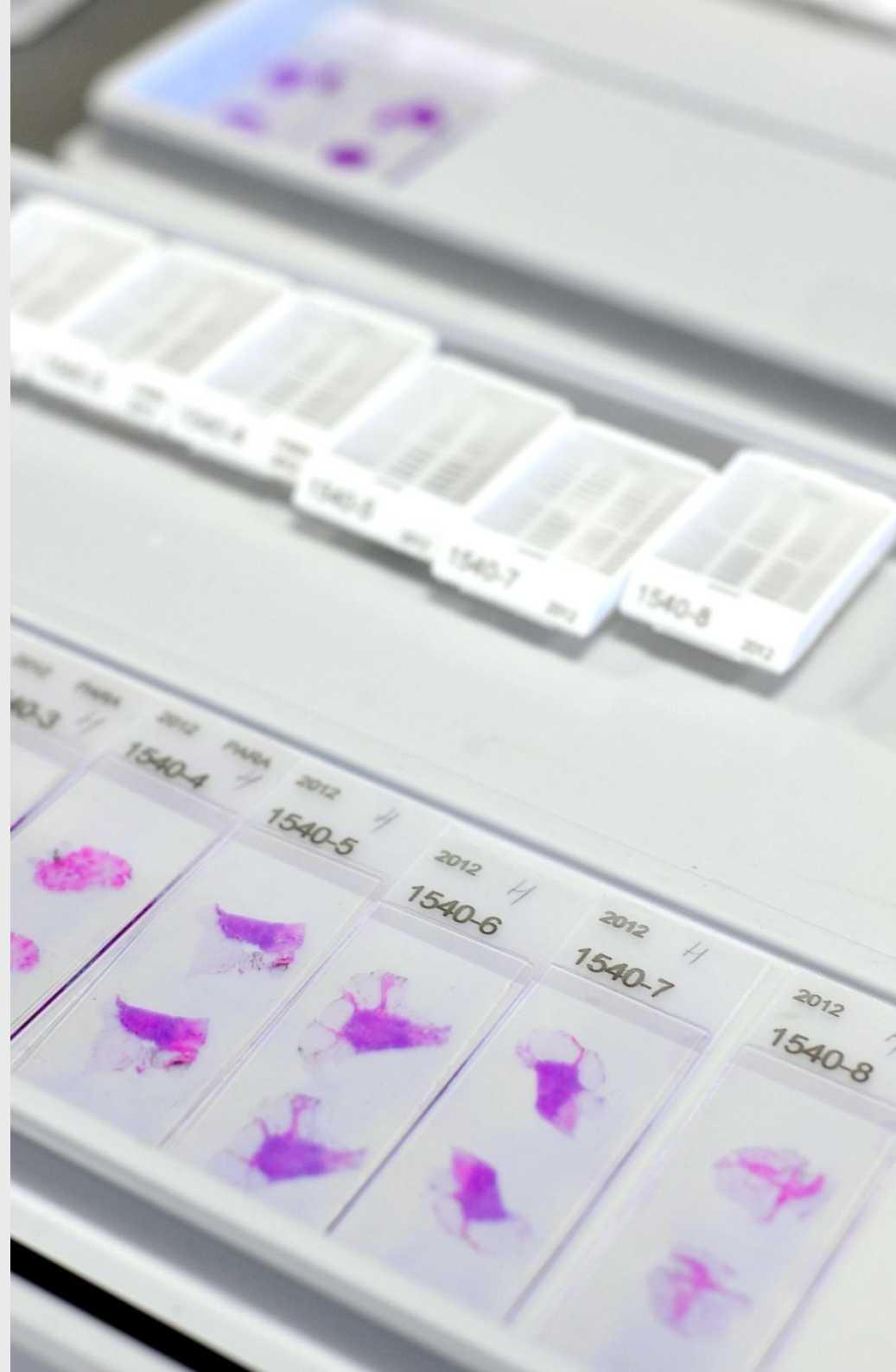
- Na základě projektu studie schváleného lokální etickou komisí
- Posouzení vědecké hodnoty radou banky
- Na vzorky není právní nárok
- Výdej bývá bezúplatný, lze zpoplatnit práci a materiál ohledně archivace a výdeje
- Některé banky a sítě bank mají webové katalogy
- Je nutno „vytvořit sestavu“

Parafinový materiál

„FFPE“

- + Perfektně morfologicky charakterizovaný
- Lze snadno mikrodisekovat v případě potřeby
- Umožňuje perfektní lokalizaci na cílové struktuře pro imunohistochemii a hybridizaci in-situ
- Každá patologie ho archivuje, možno vytvořit velké sestavy
- Zatížen artefakty zpracování, tj.:
 - izolace a amplifikace DNA : omezeně
 - izolace a amplifikace RNA: velmi omezeně
 - izolace a blotting proteinů: prakticky nemožné





Speciální techniky biopsie

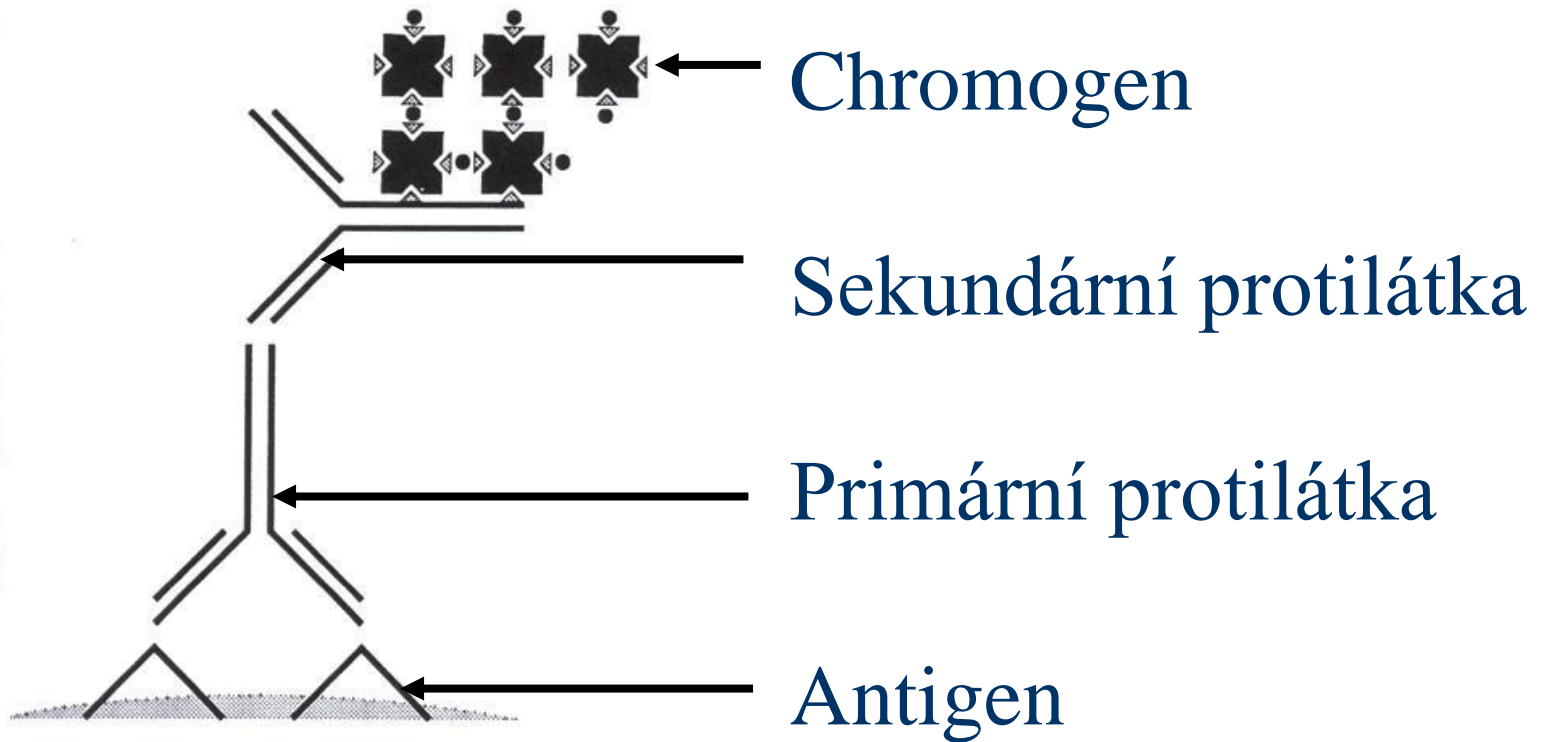
Speciální histologie:

- Histochemie
- Imunohistologie
- El. mikroskopie
- Obrazová analýza

Molekulární metodiky:

- ISH - hybridizace in situ (FISH)
- PCR in situ - PCR v histologických řezech
- CGH (komparativní genomová hybridizace)

Princip imunohistochemie



K čemu je to dobré

Snadné vyhledání specifických buněk

Histogeneze a typizace nádorů

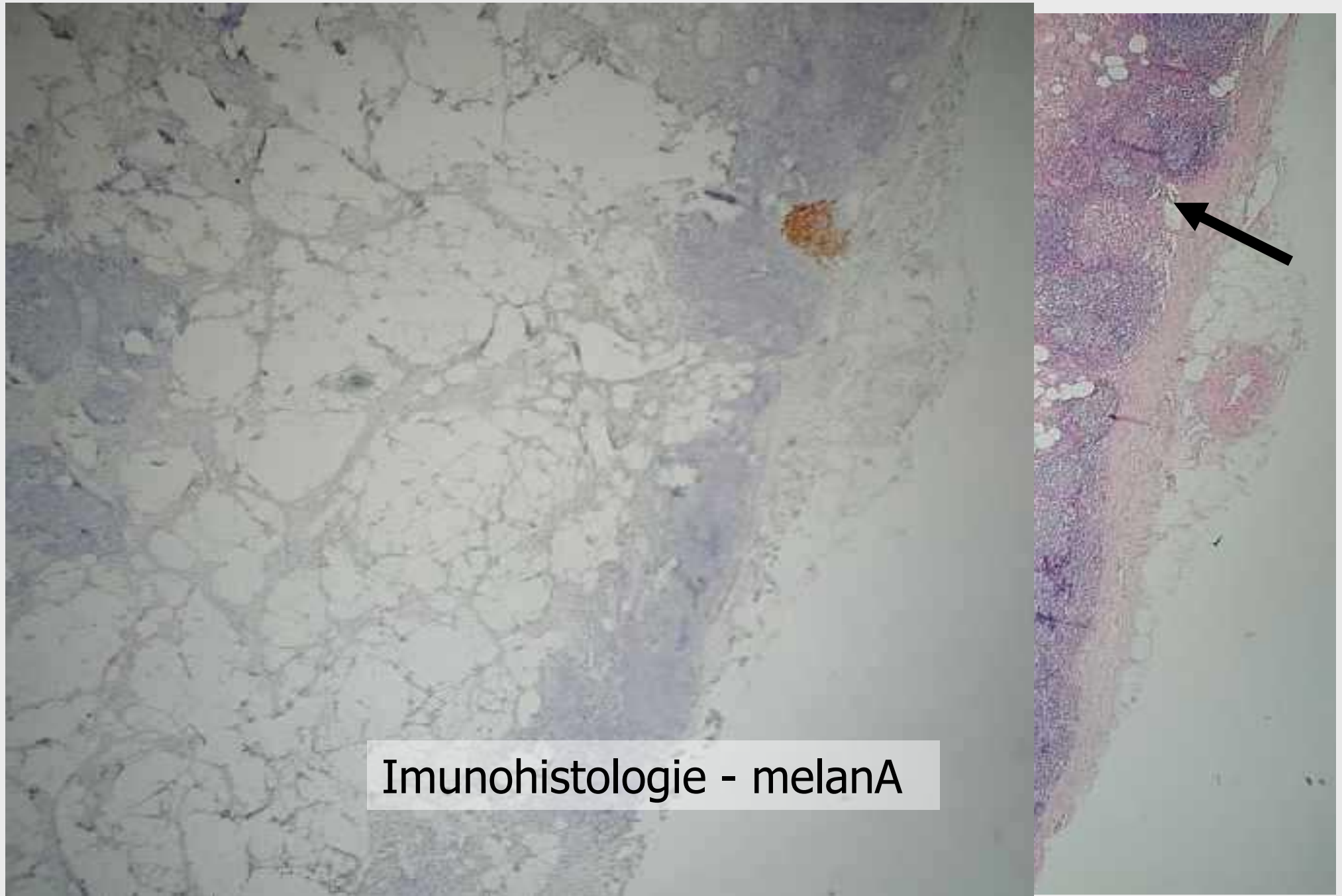
Prognostické parametry

Predikce odpovědi nádoru na léčbu

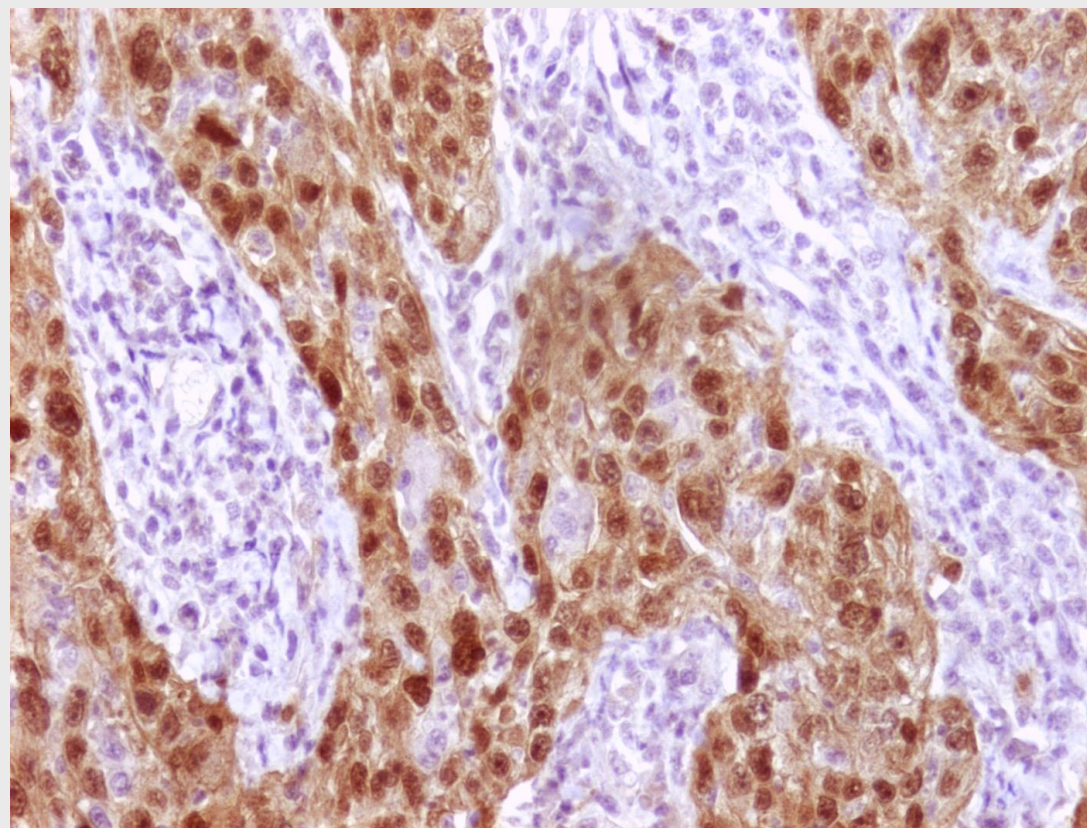
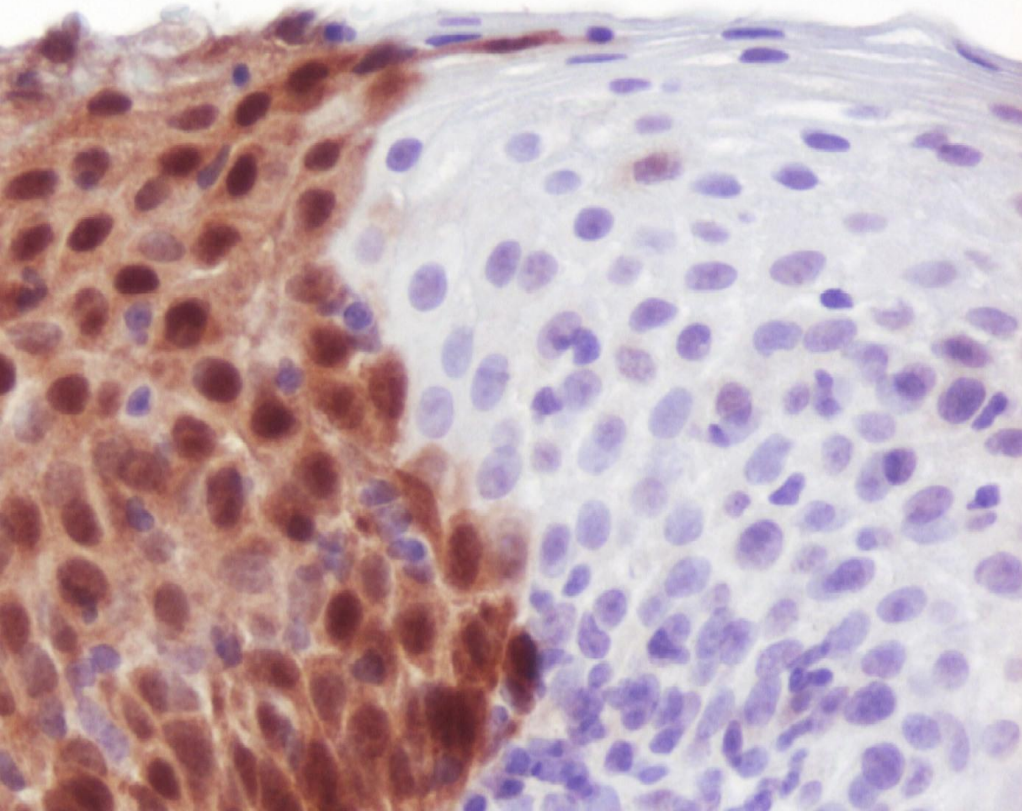
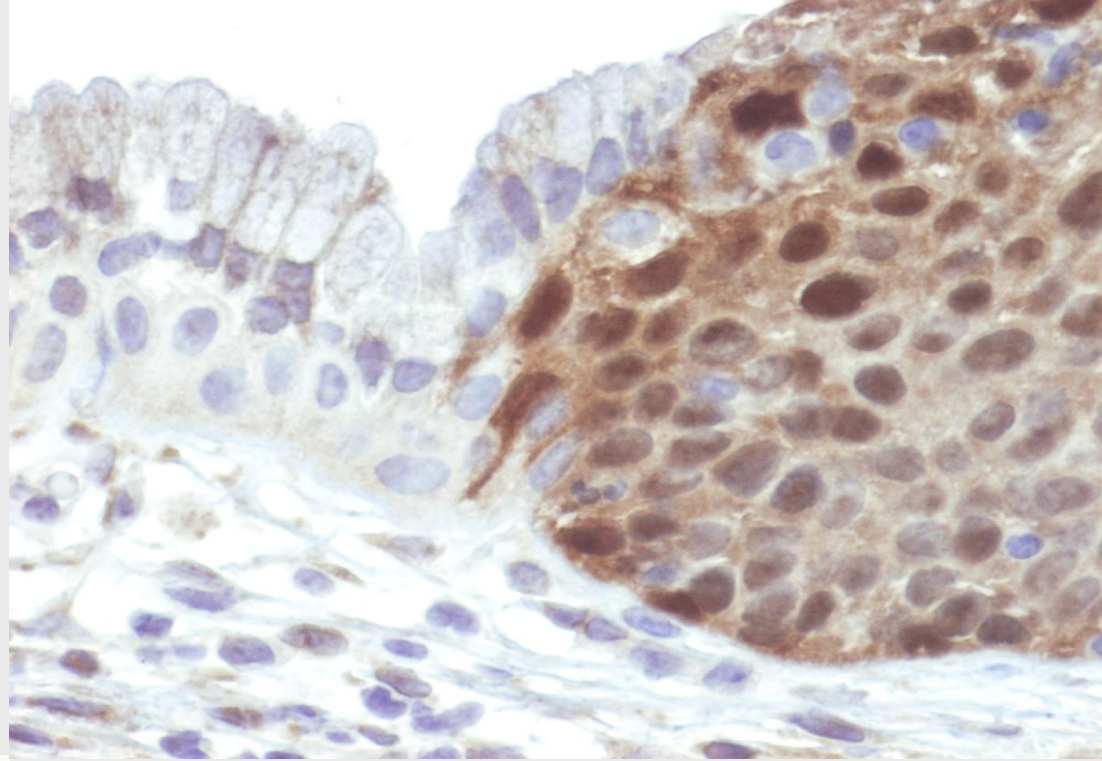
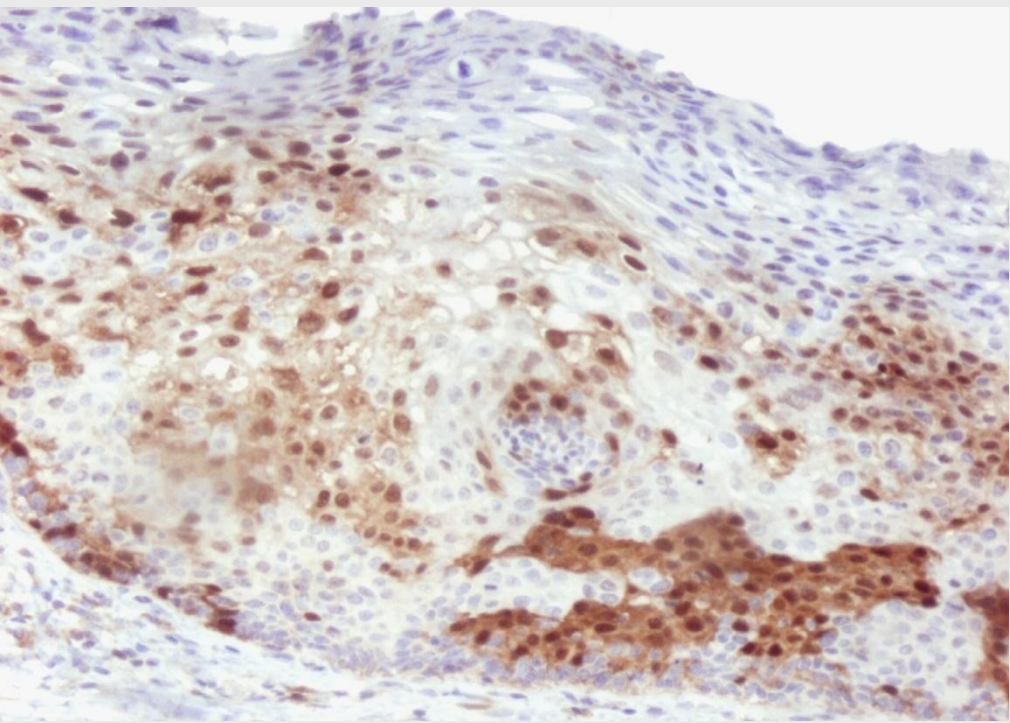
Exprese biomarkerů ve vazbě na specifickou strukturu

Koexprese biomarkerů

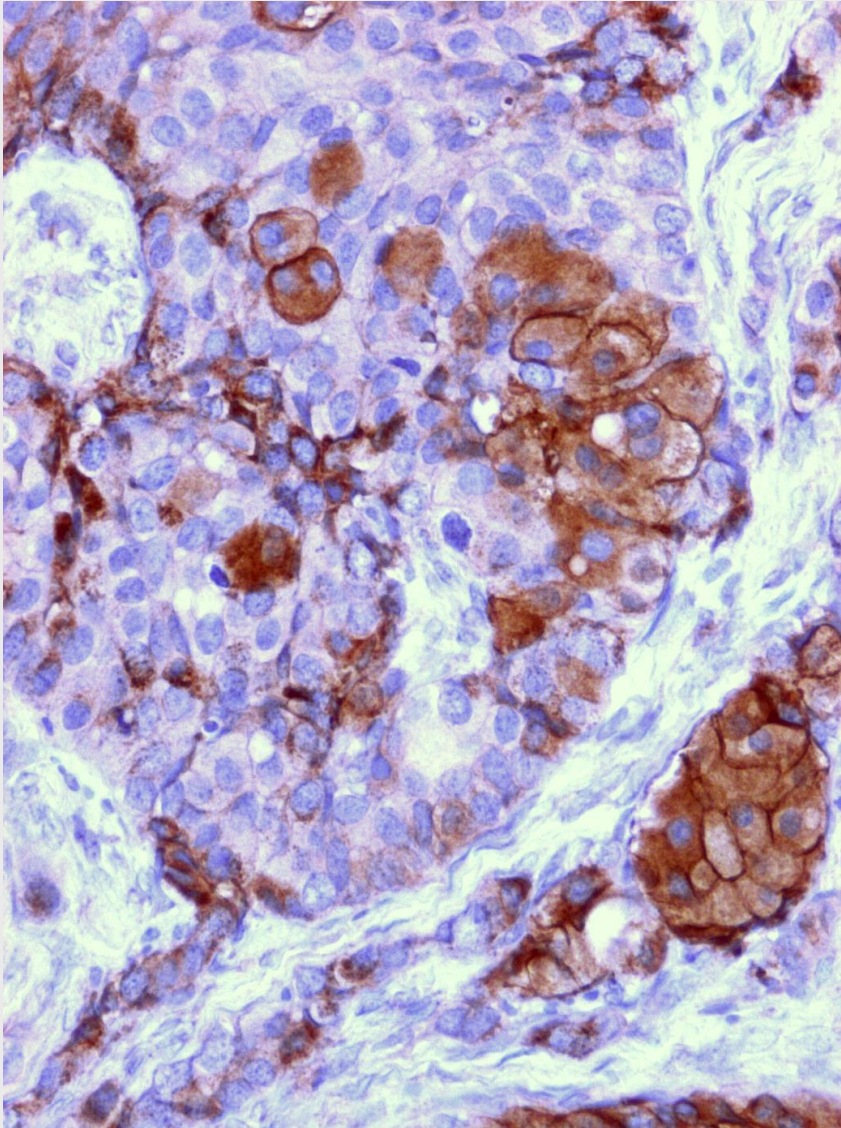
Snadné vyhledání specifických buněk



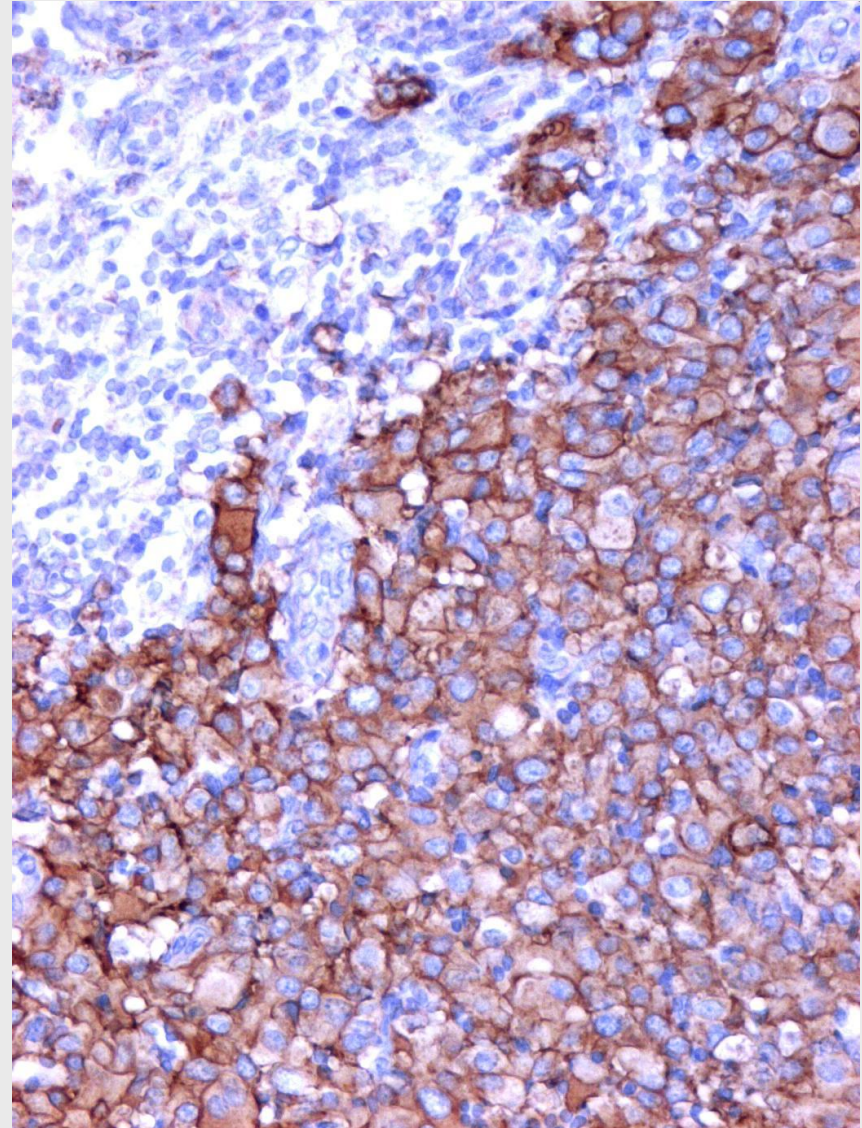
Imunohistologie - melanA



Heterogenita nádoru a metastazující klon - Her-2

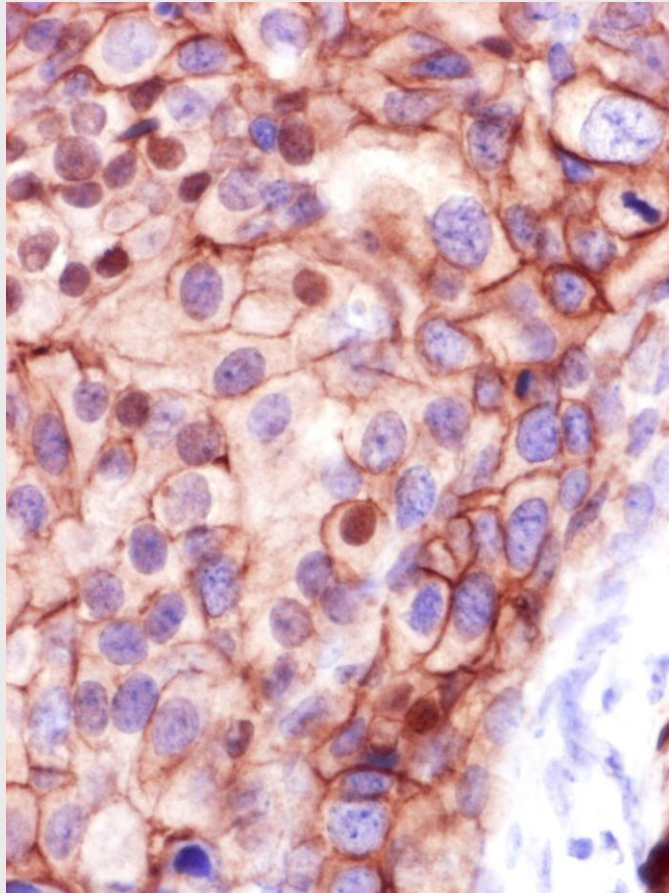


Primum

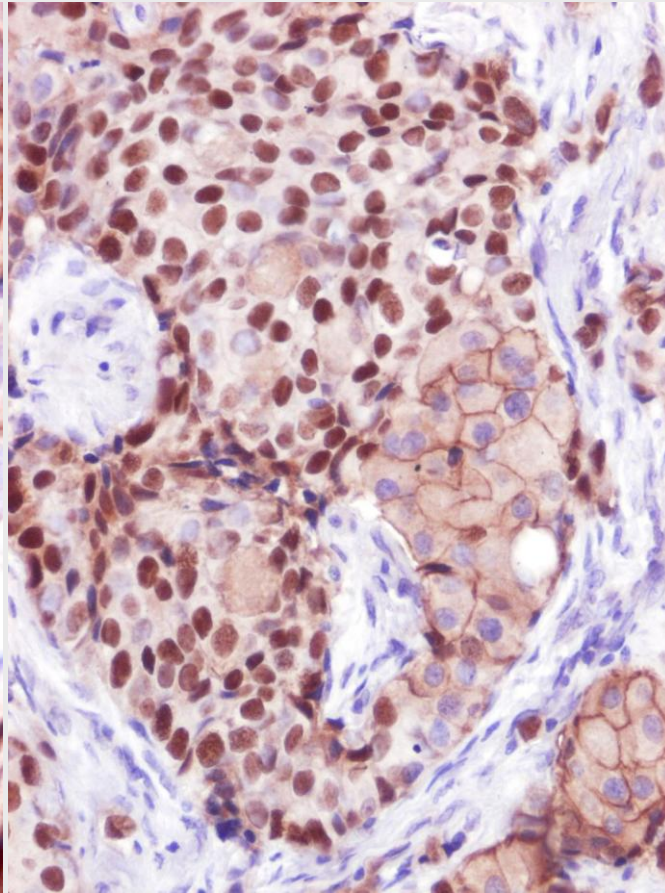


Metastáza

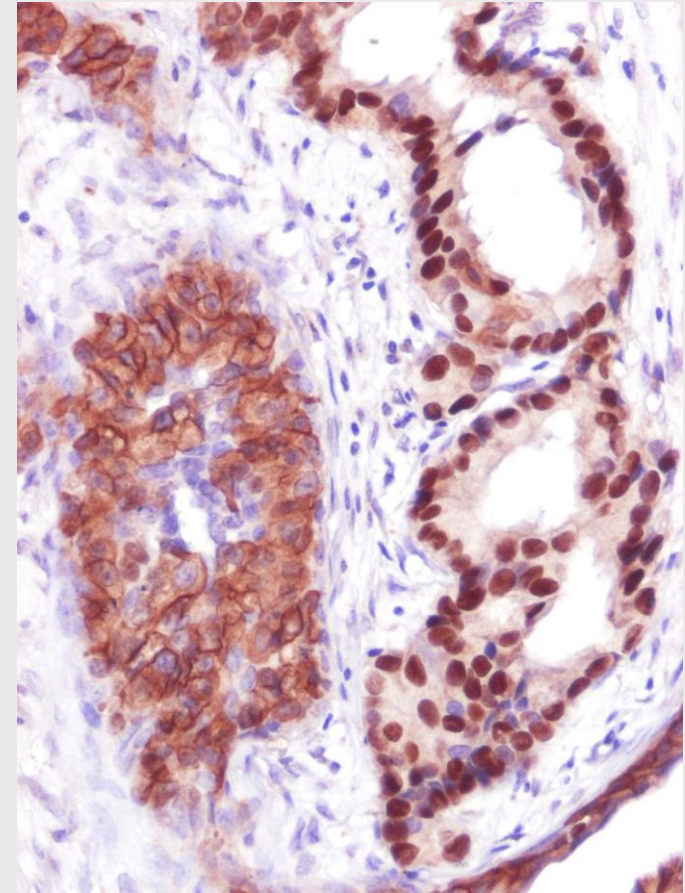
Klonální evoluce - paralelní barvení Her-2/neu a estrogenového receptoru v ca prsu (oba hnědá)



Ojedinělé buňky oba +

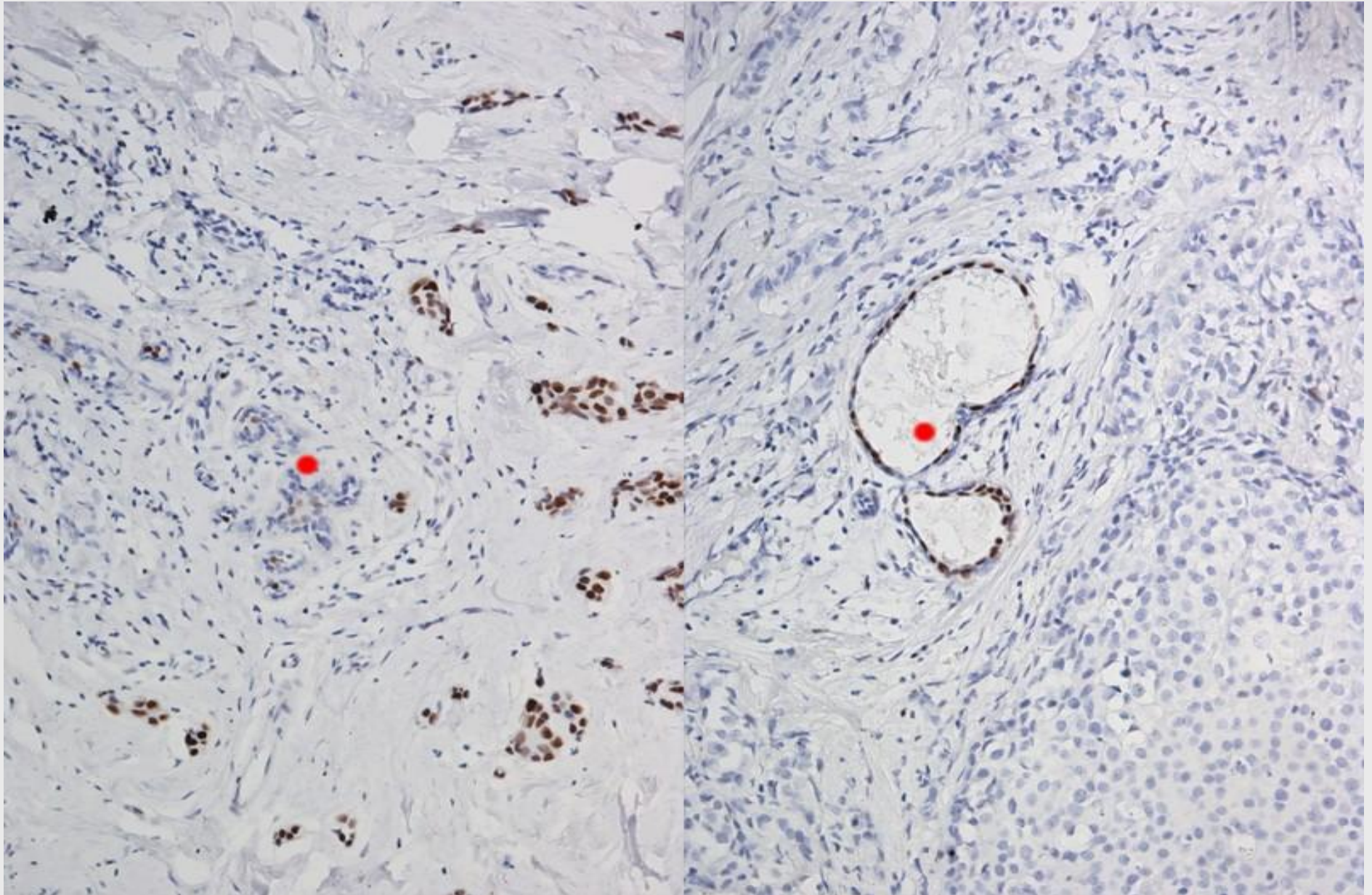


Divergence klonů

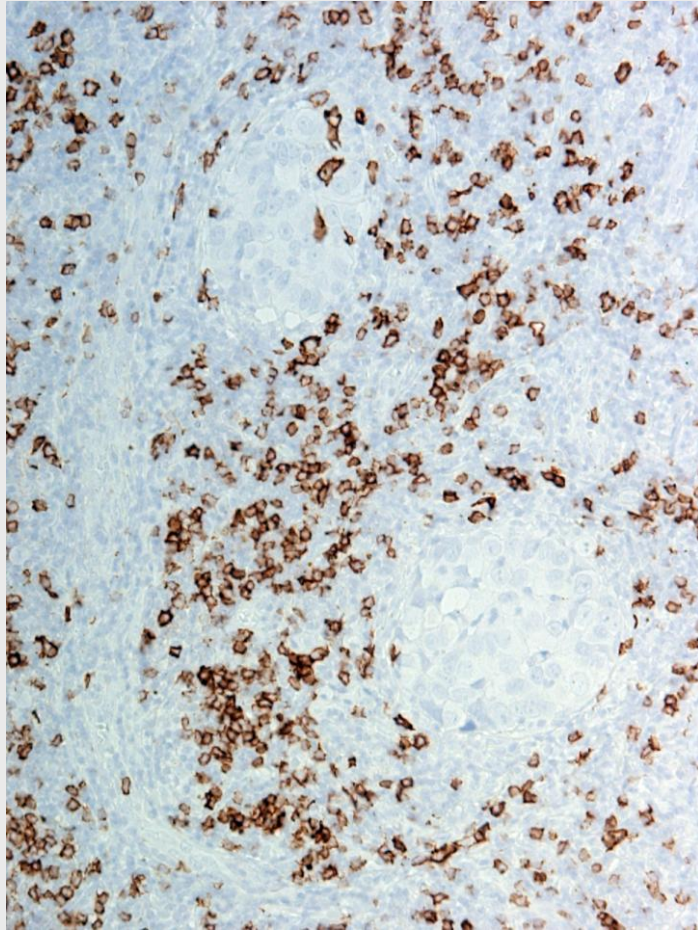


Klony samostatně

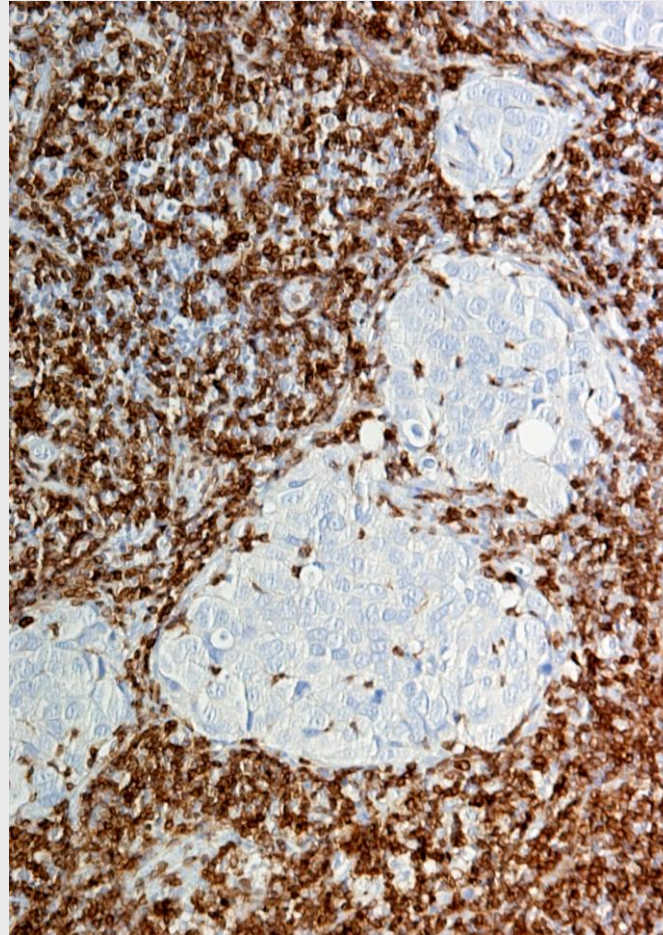
Steroidní receptory



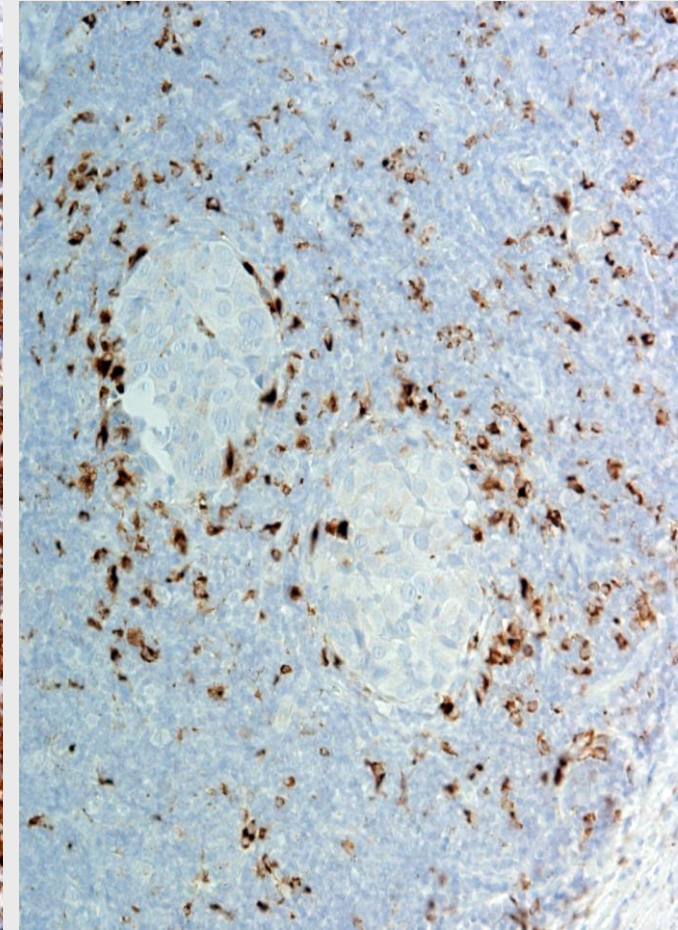
V infiltrátu lze analyzovat jednotlivé buněčné populace



CD20+ B lymfocyty
makrofágy

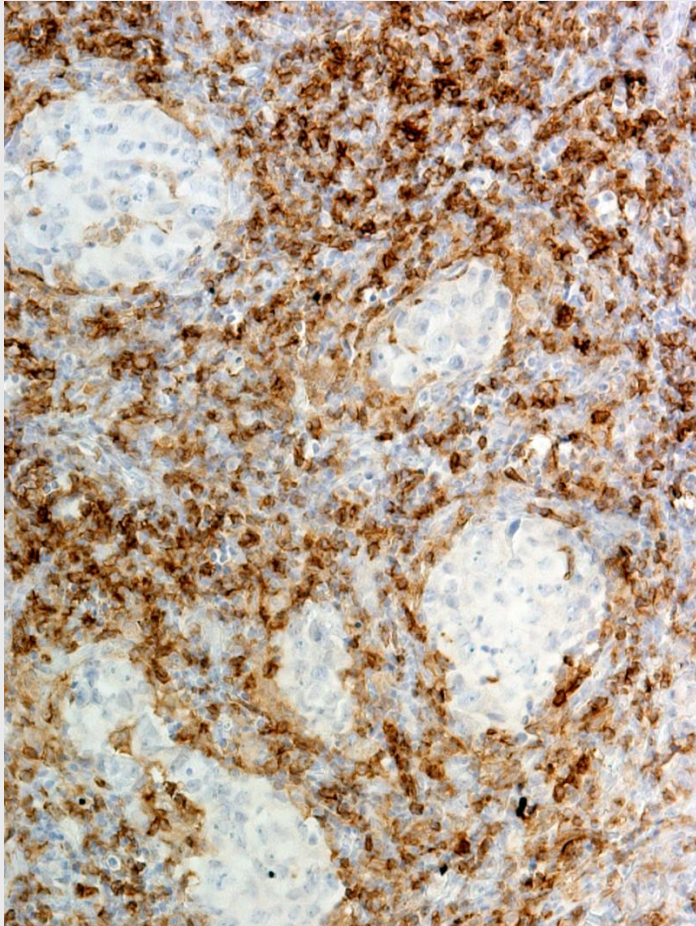


CD3+ T lymfocyty

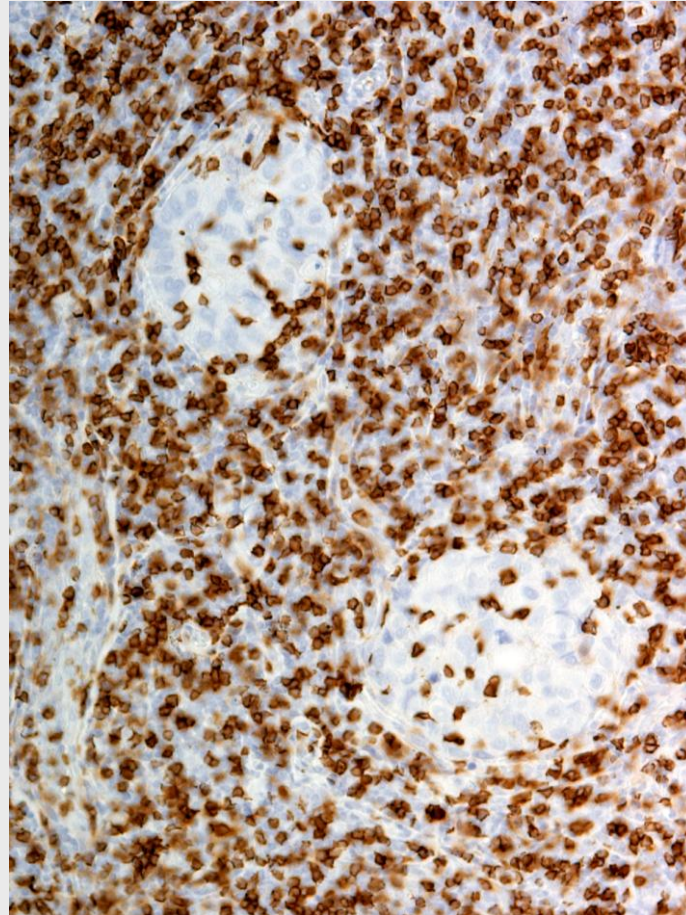


CD68+

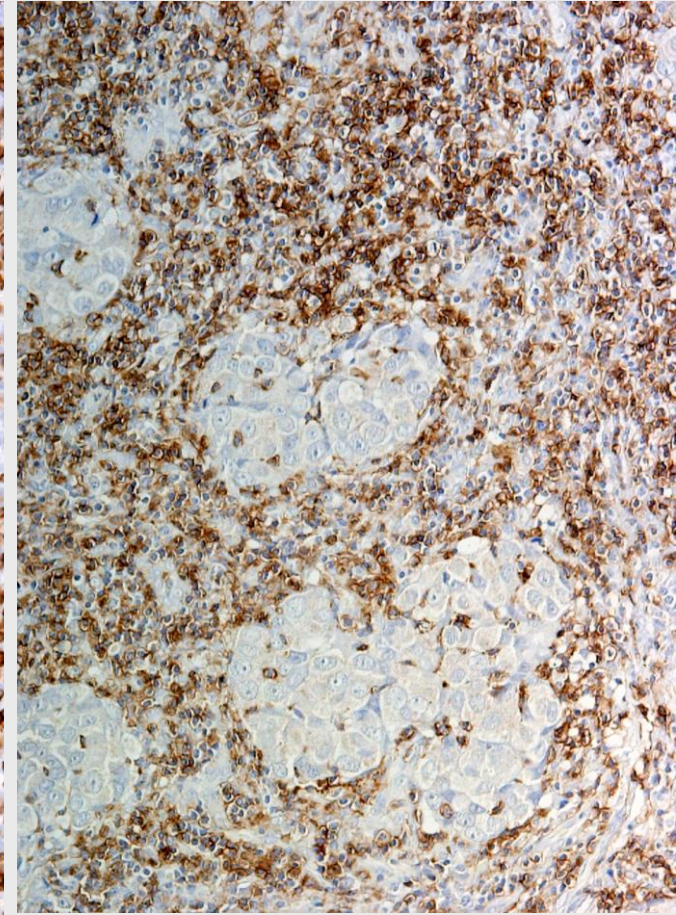
i některou subpopulaci, zde T buňky



CD4+

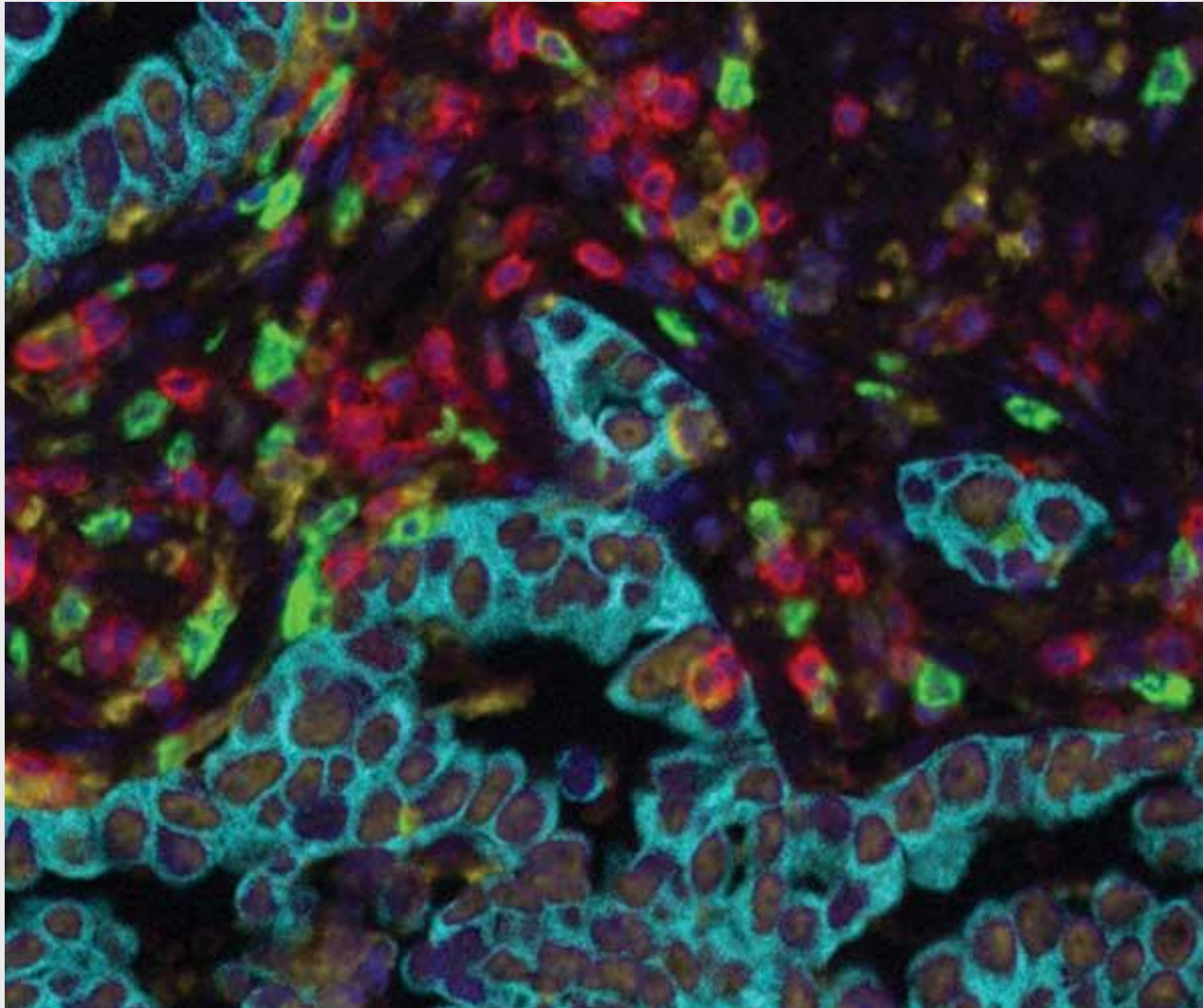


CD8+



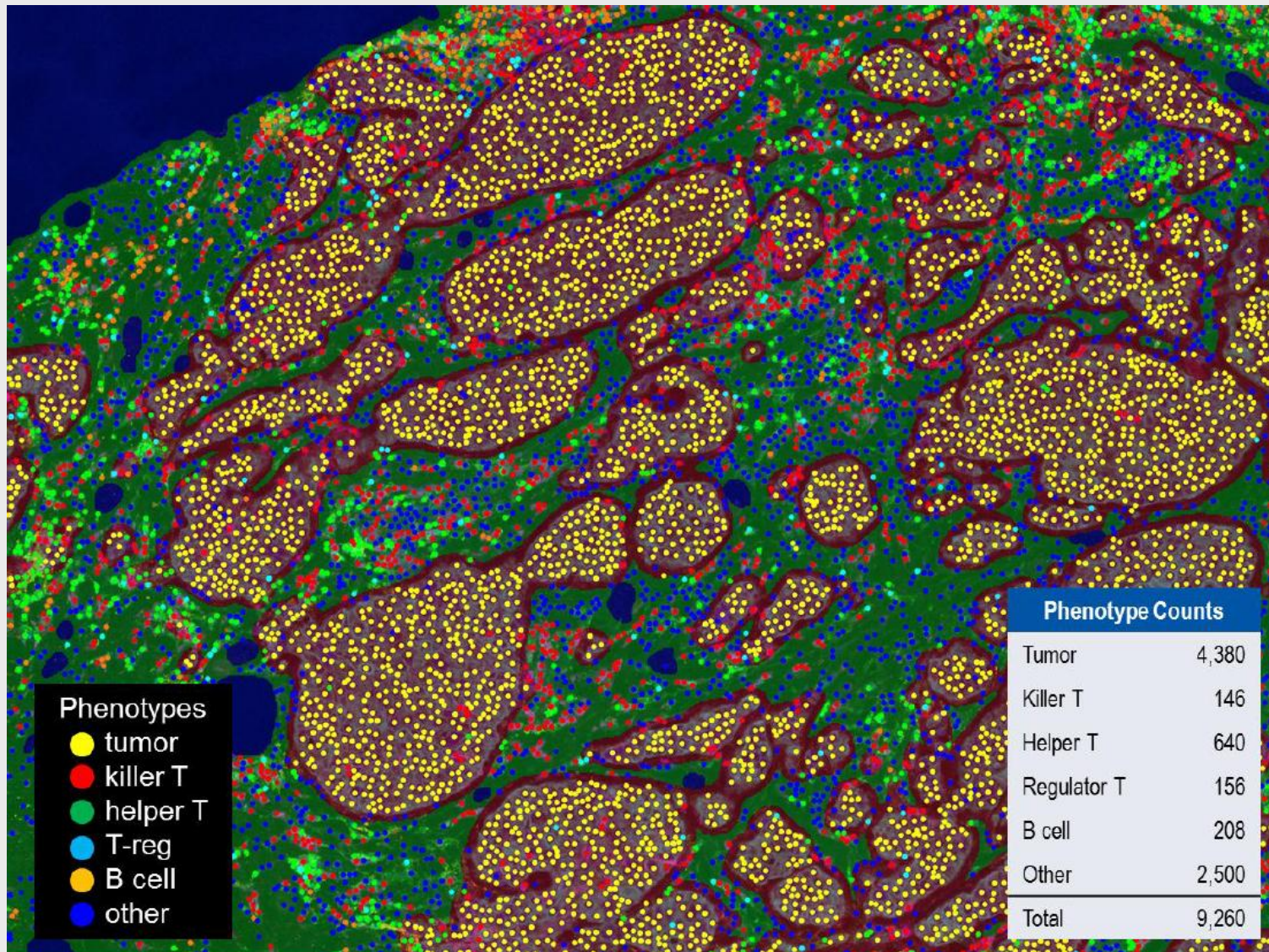
CD45RO+

Vícekanalová imunofluorescence k detekci buněčných populací



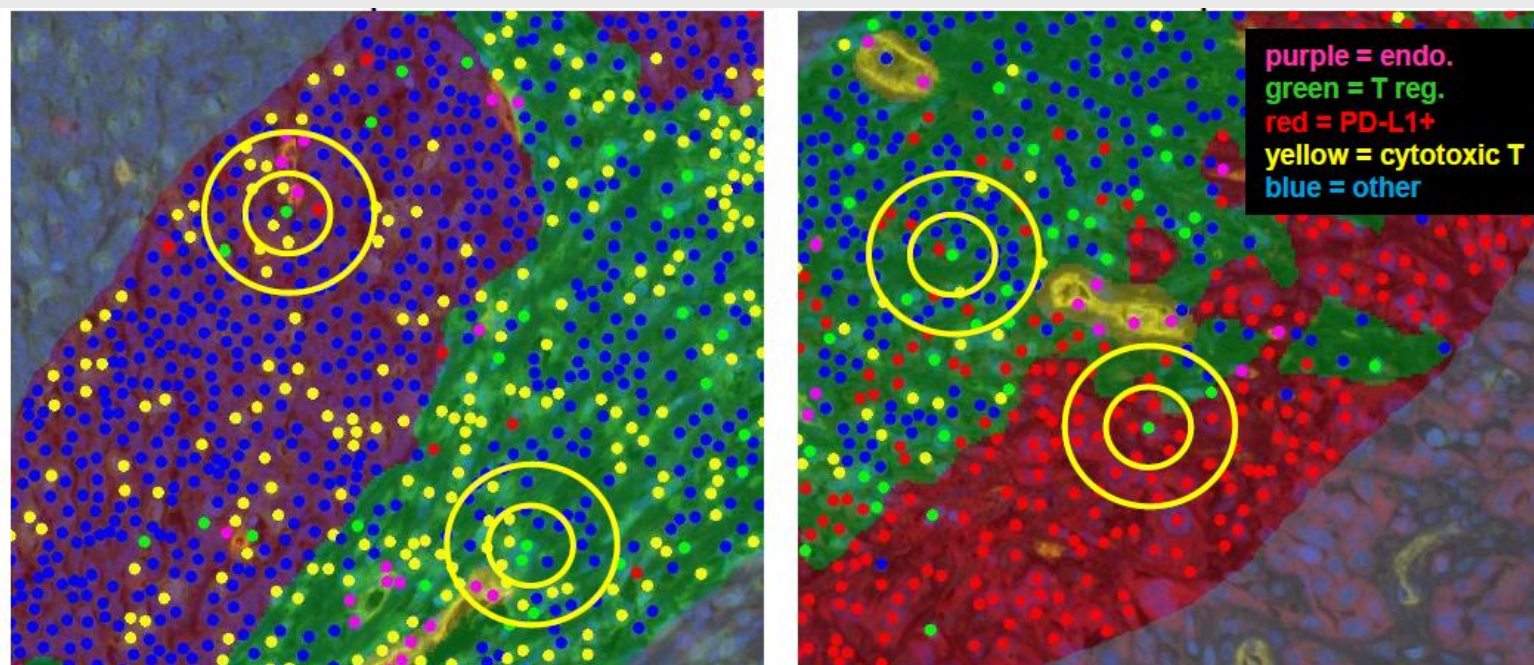
R. Lloyd: firemní prezentace Perkin-Elmer

Metody mohou být vysoce sofistikované (vícekanálové barvení, obrazová analýza)



R. Lloyd: firemní prezentace Perkin-Elmer

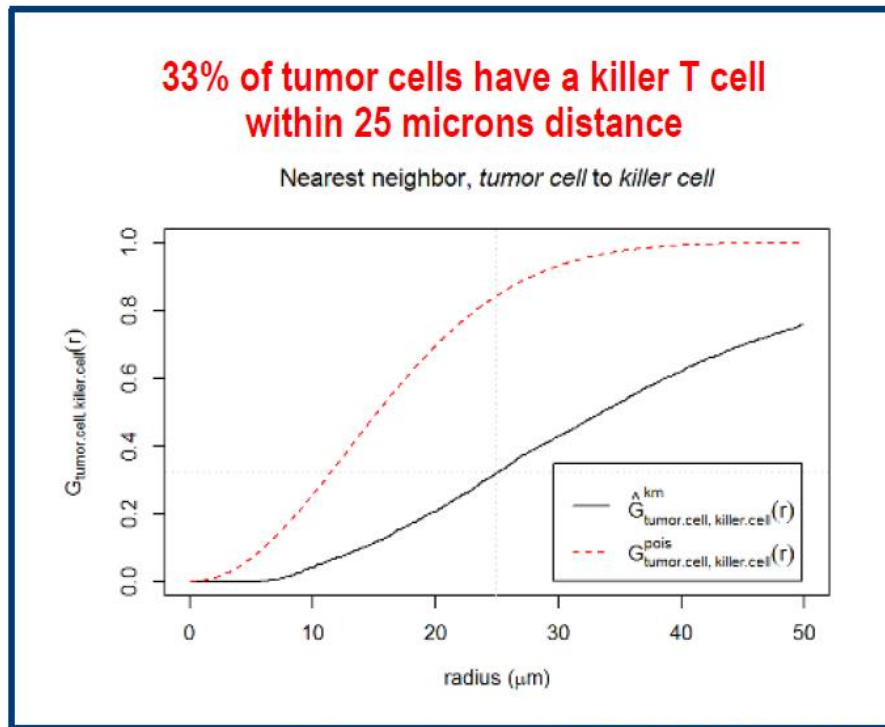
Lze mapovat i prostorové vztahy



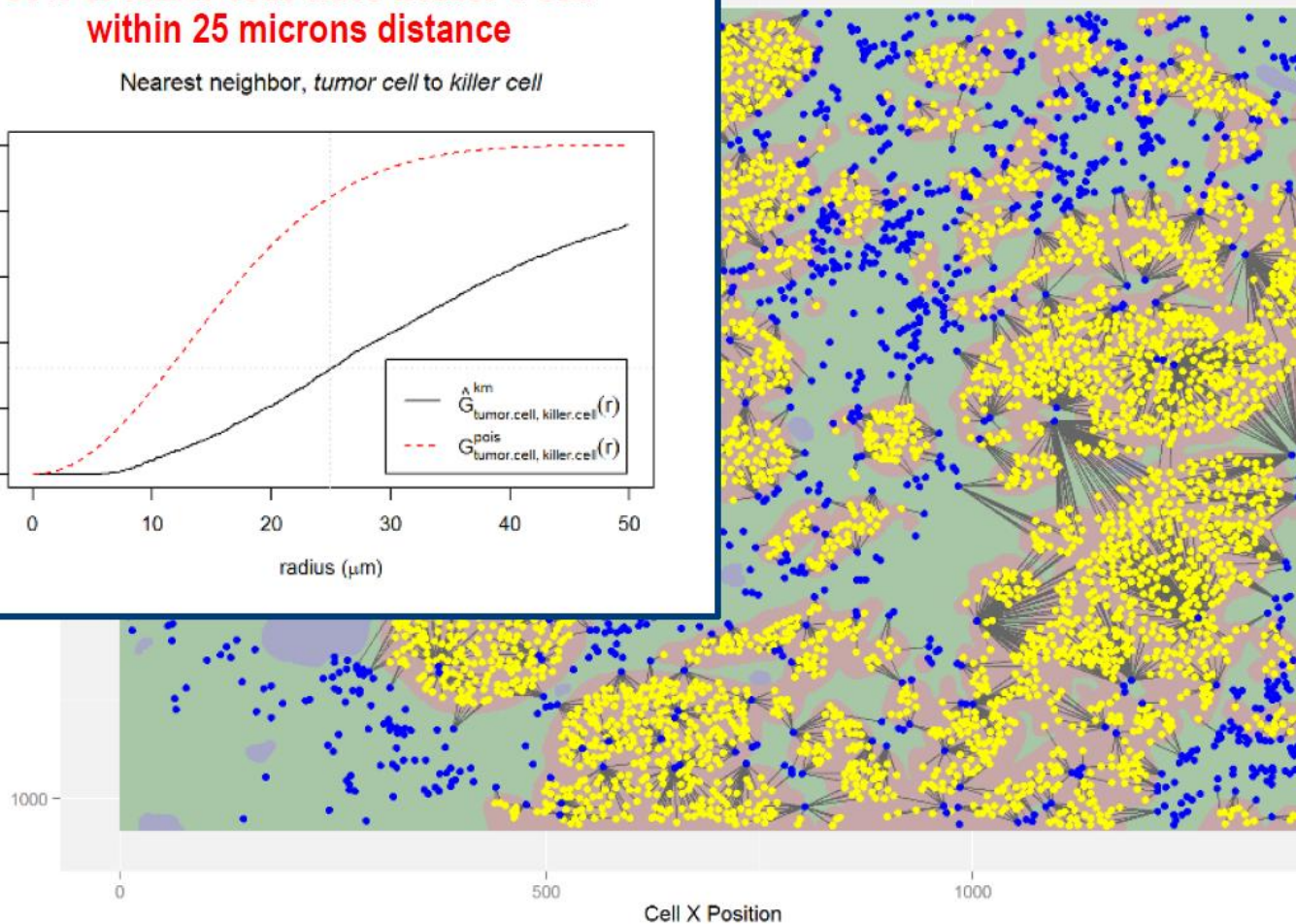
Measurement	sample #1		sample #2	
	tumor	stroma	tumor	stroma
Ave. No. PD-L1+s within 10 microns of T regs	0.00	0.03	0.37	0.18
Ave. No. PD-L1+s within 25 microns of T regs	0.20	0.52	4.83	1.87
Ave. No. CD8+s within 10 microns of T regs	0.30	0.24	0.10	0.18
Ave. No. CD8+s within 25 microns of T regs	1.20	3.16	0.40	1.49

R. Lloyd: firemní prezentace Perkin-Elmer

Lze mapovat i prostorové vztahy



tumor cell to killer cell

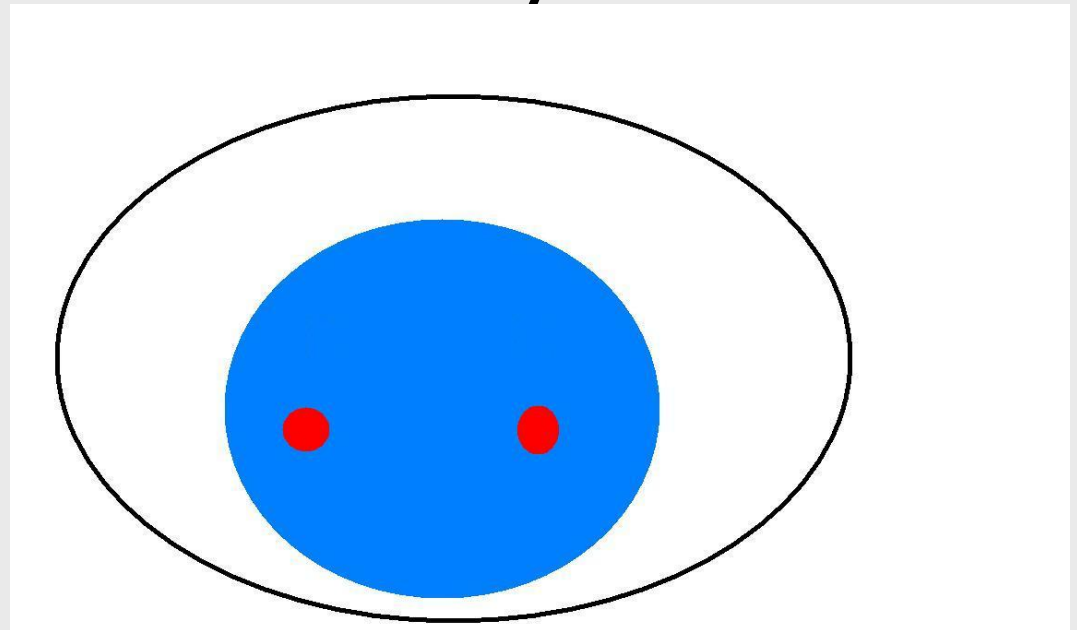


Research Use Only
Not for use in diagnostic procedures.

R. Lloyd: firemní prezentace Perkin-Elmer

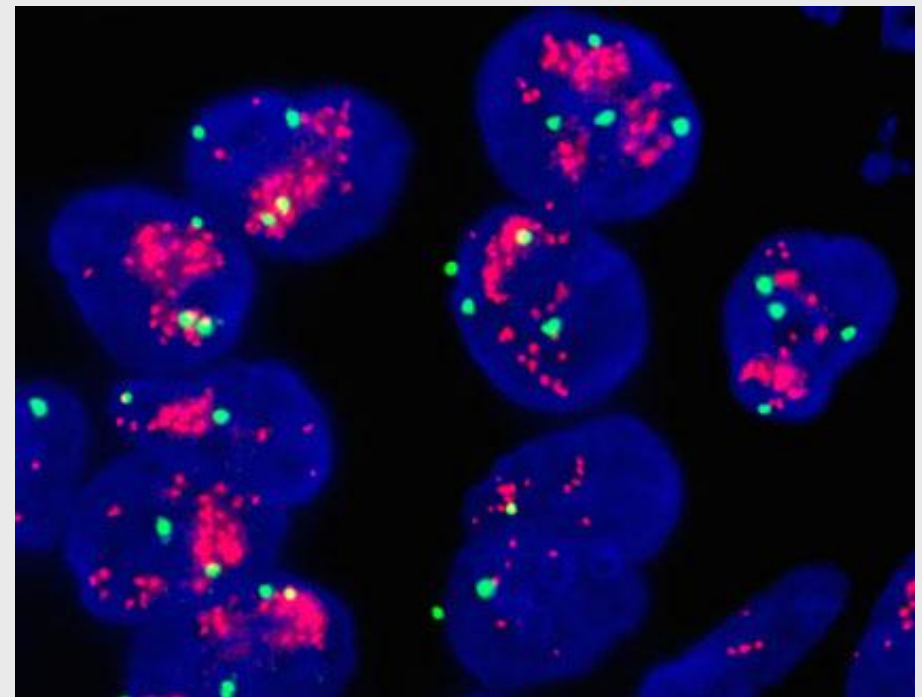
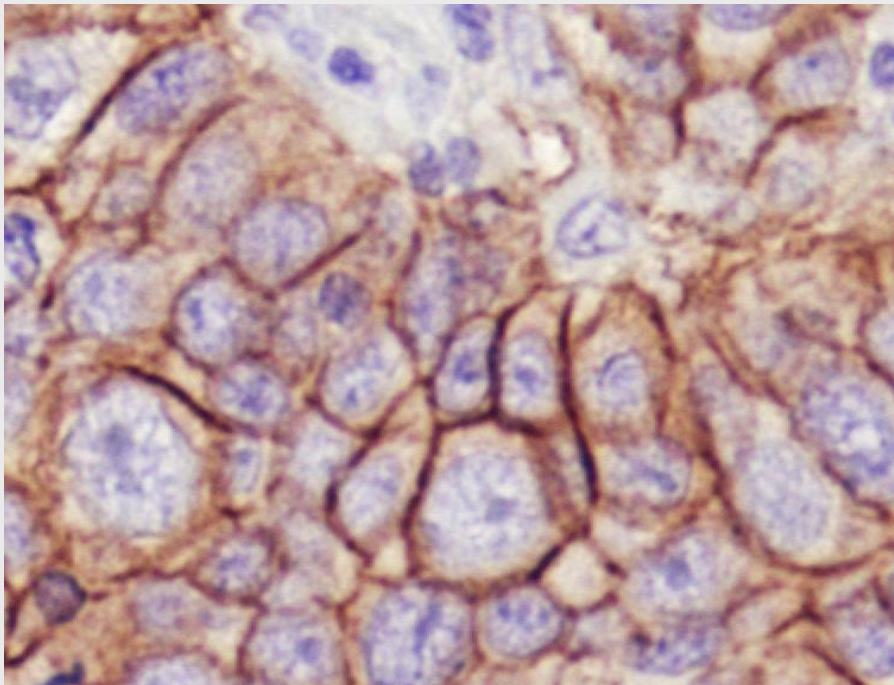
Hybridizace in-situ

- Sonda (próba) - krátký úsek DNA komplementární ke hledané sekvenci, předem označený.

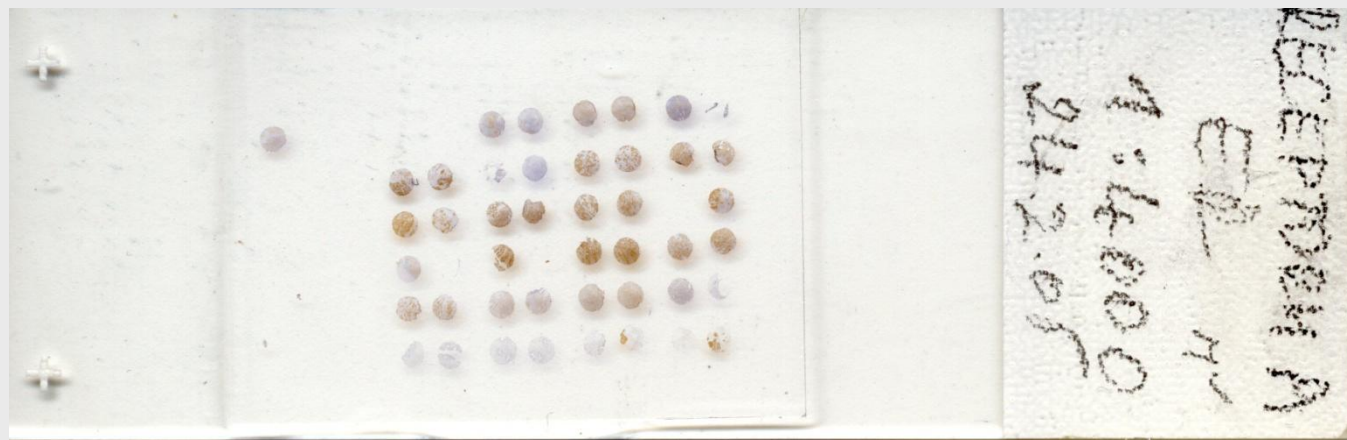
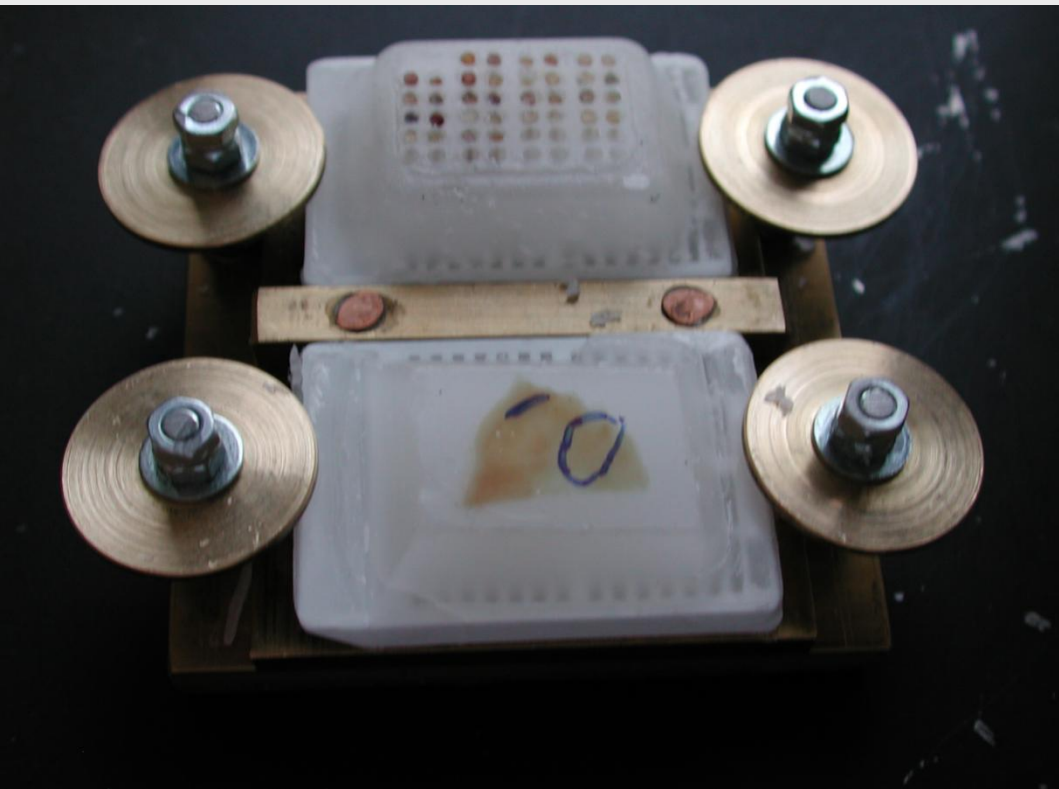


FISH

- FISH - fluorescenční in situ hybridizace
 - sonda označena fluorochromem
 - pozorování ve fluorescenčním mikroskopu
 - vyšší rozlišovací schopnost
 - možno použít několik sond současně
 - specifické sondy proti fúzním genům (bcr/abl..)
 - sondy detekující přestavbu genu



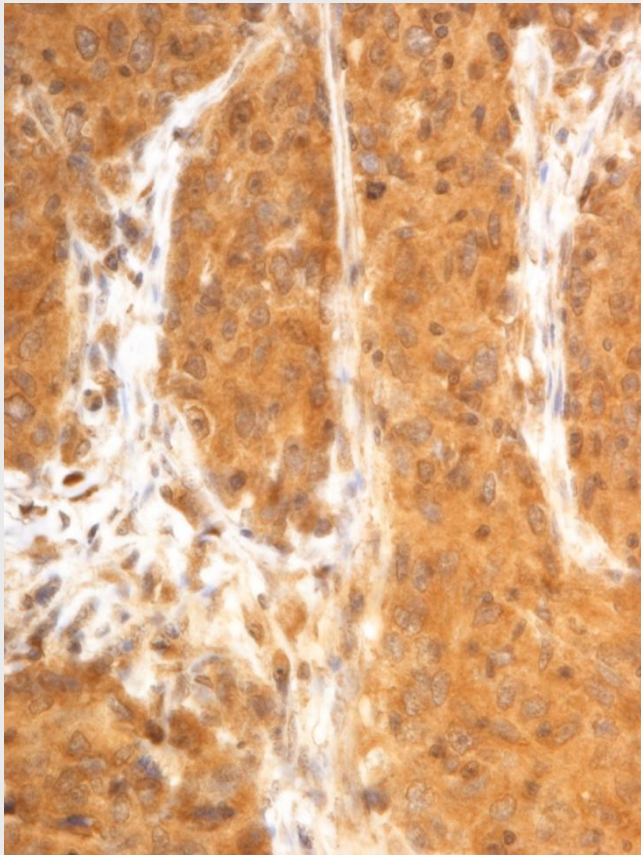
Složené bloky (TMA, „tissue microarray“)



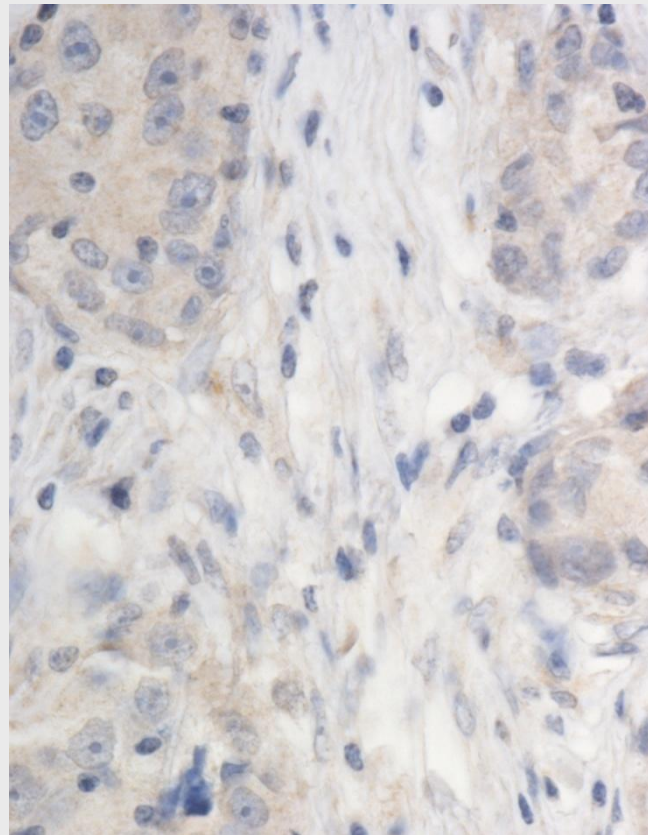
Imunohistologie - problémy

- Protilátka která blotuje nemusí být použitelná pro IHC a naopak
- Falešná pozitivita, nespecifické barvení
- Někdy obtížná interpretace
- Limitované možnosti multiparametrické detekce

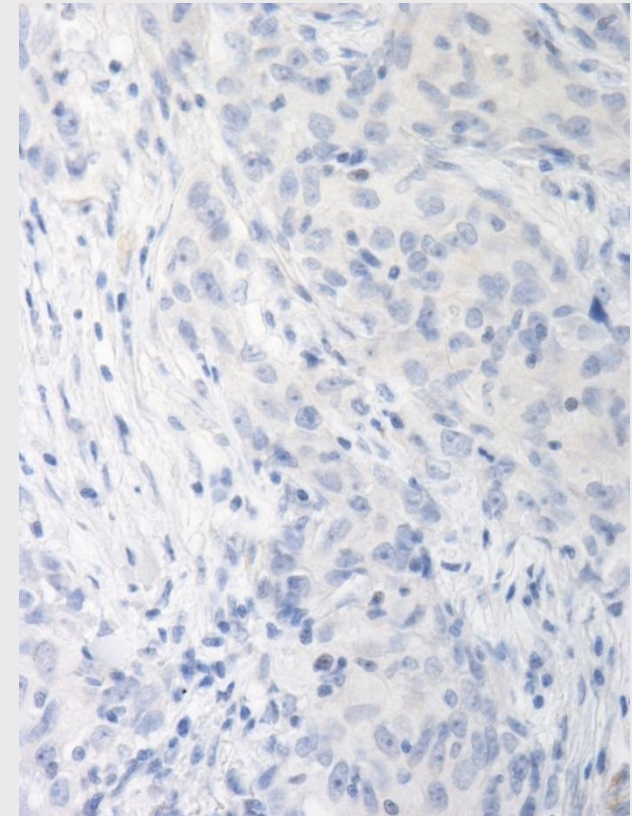
Imunohistologie - problémy



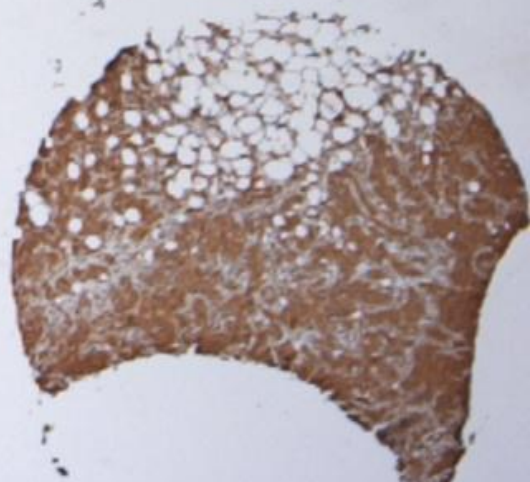
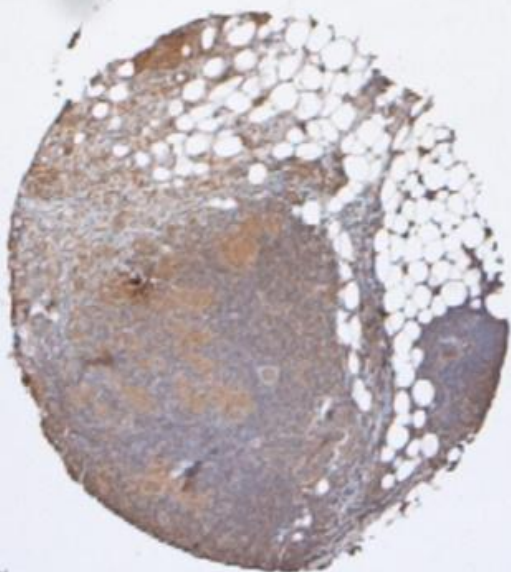
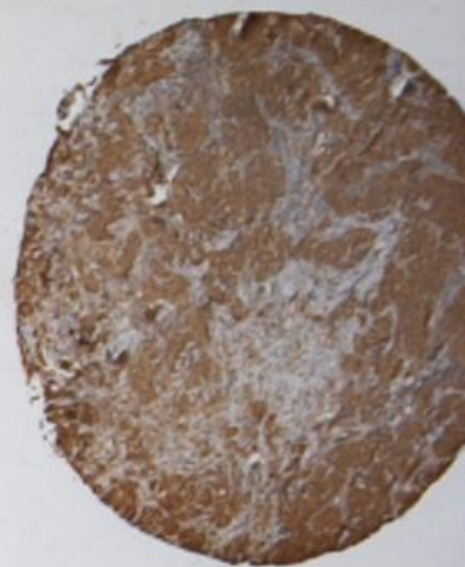
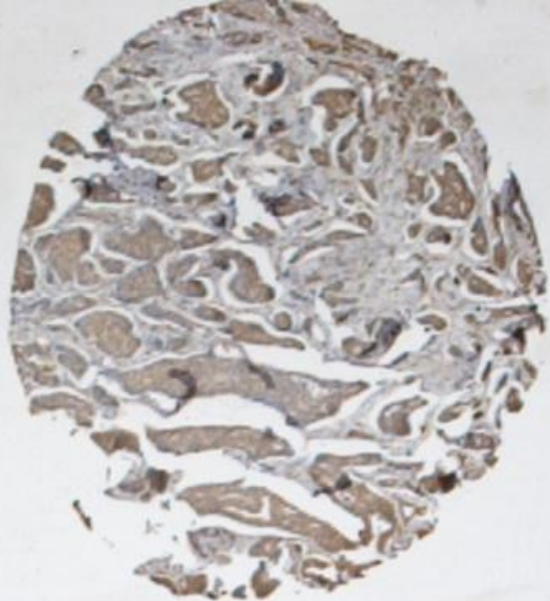
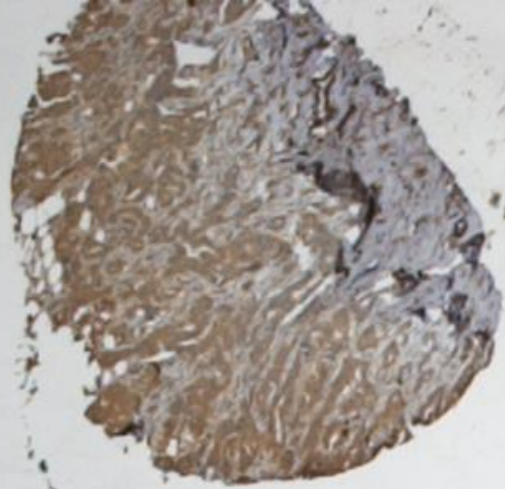
1:50



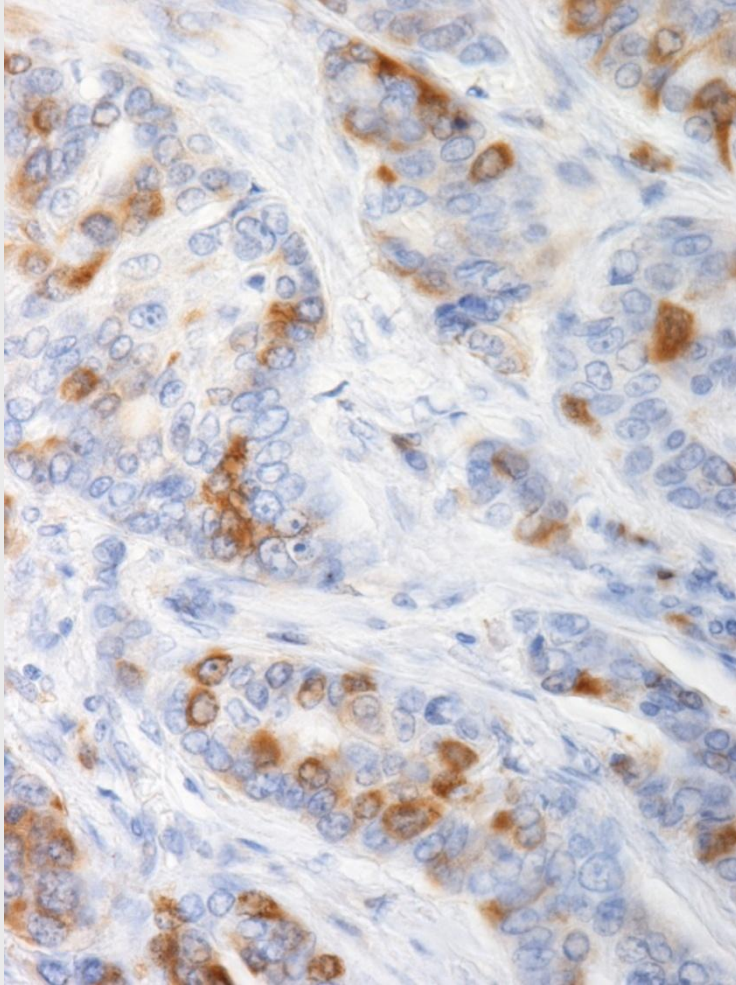
1:200



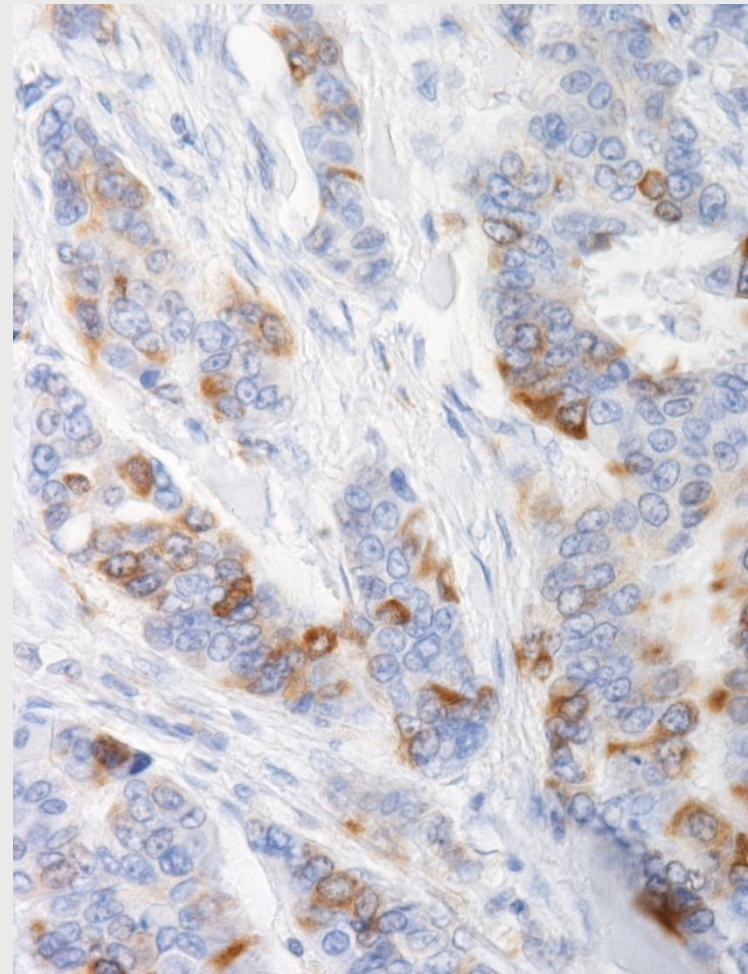
1:400



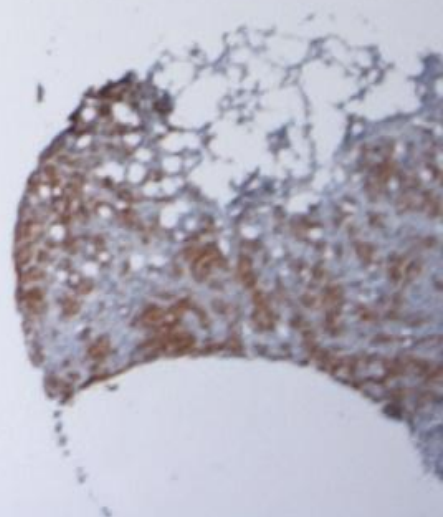
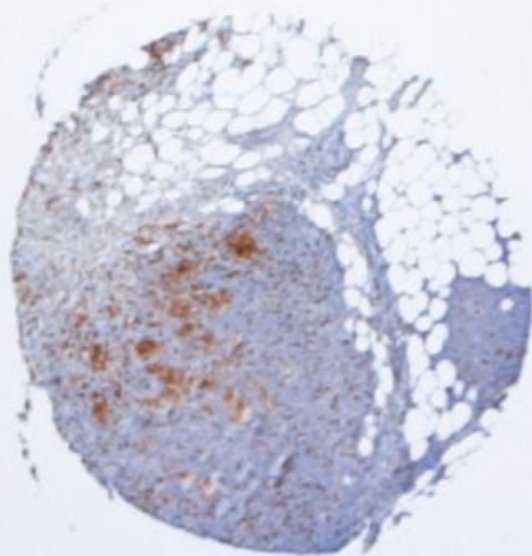
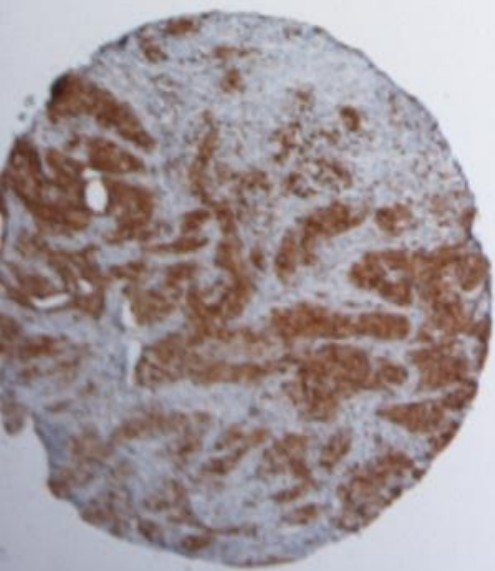
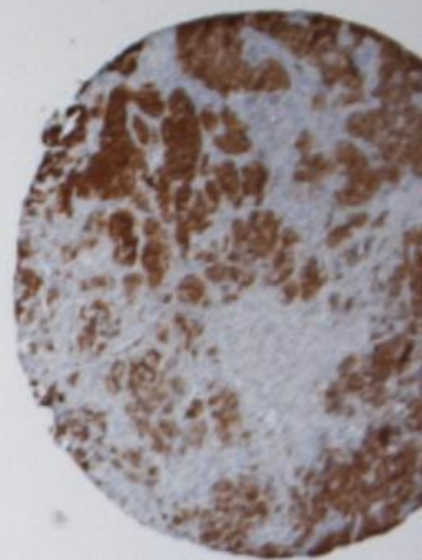
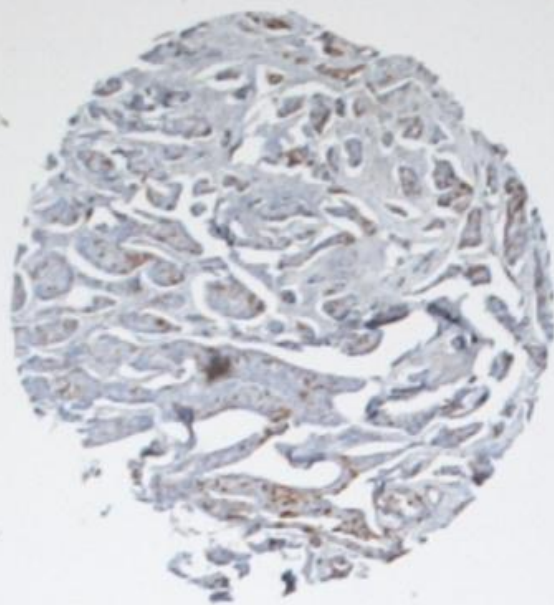
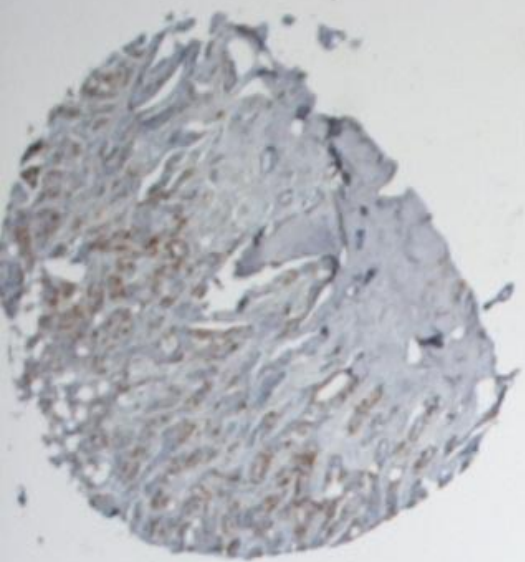
Imunohistologie - problémy



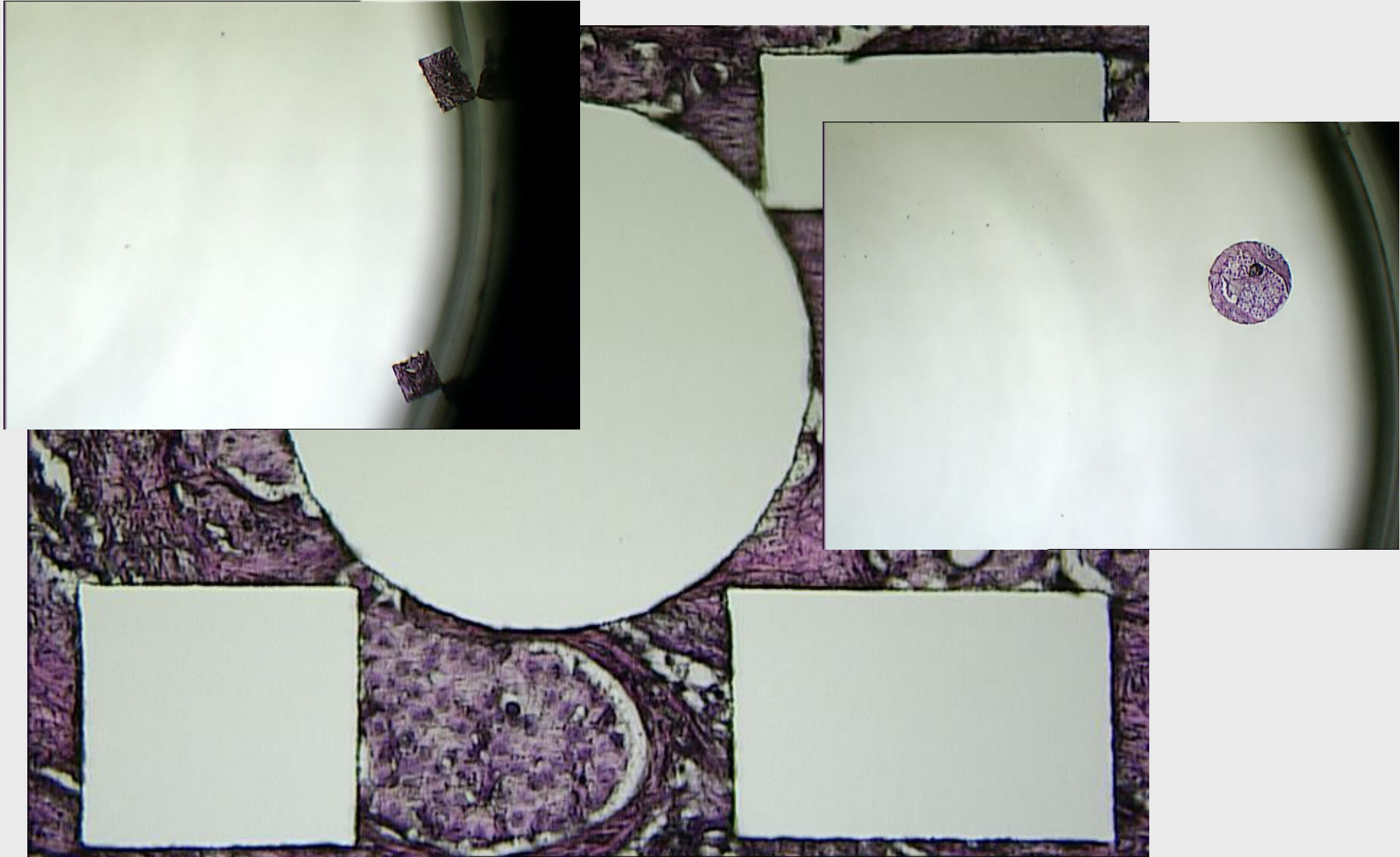
1:50

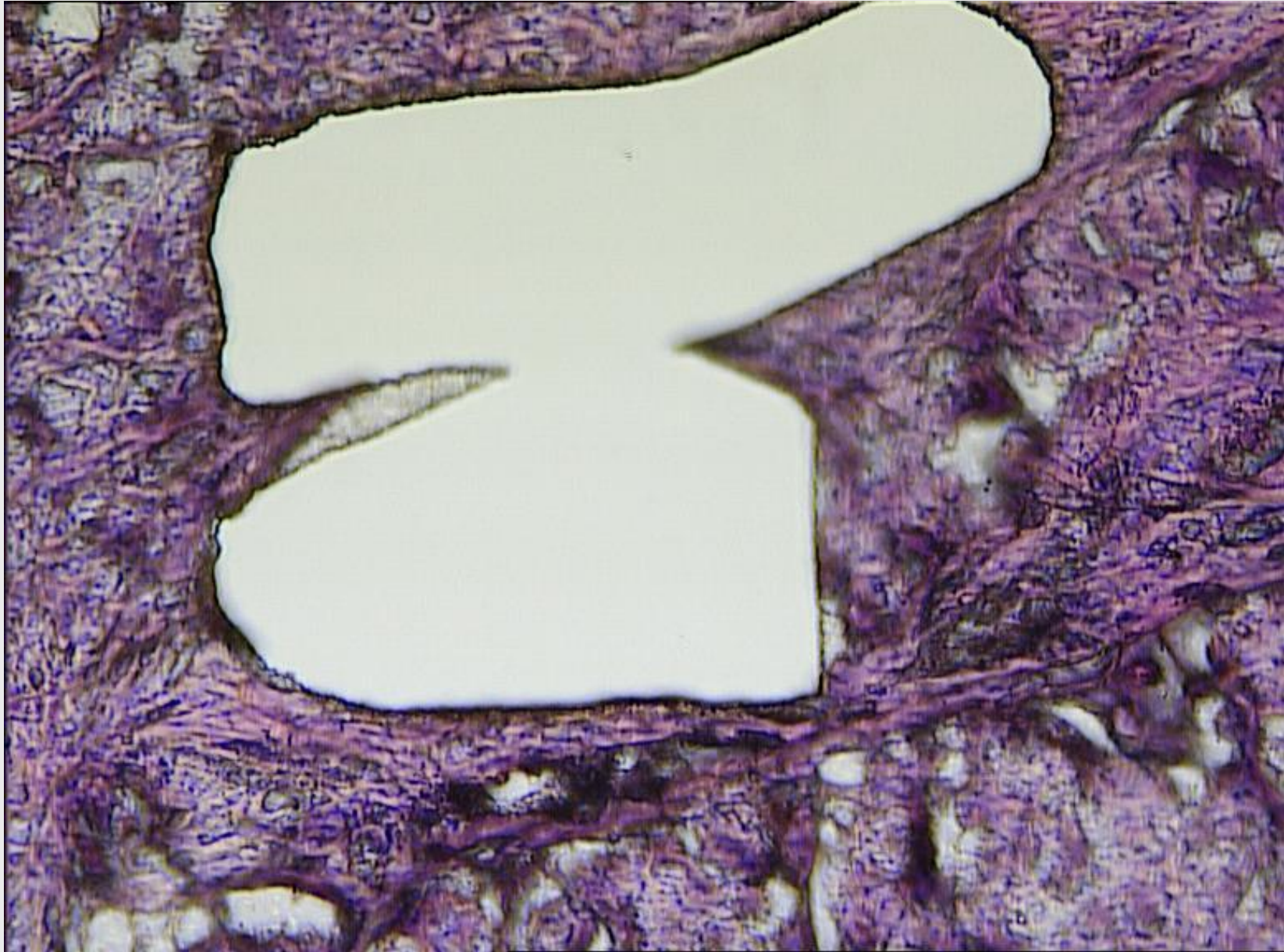


1:200



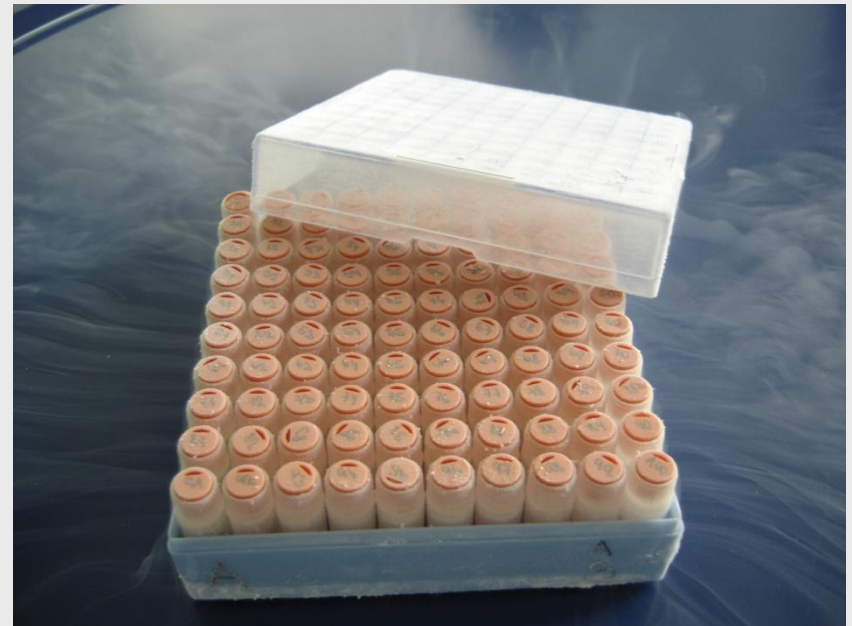
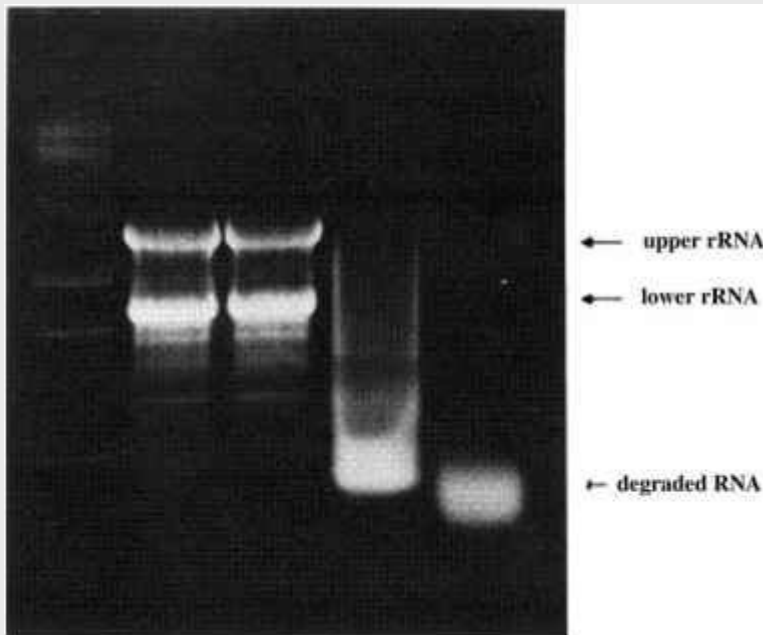
Laserová mikrodisekce





Hluboce zmrazená tkáň

- + Méně zatížen artefakty zpracování:
 - izolace a amplifikace DNA : ano
 - izolace a amplifikace RNA: ano
 - izolace a blotting proteinů: ano
 - možná kontrola kvality měřením fragmentace RNA
- Horší morfologická charakterizace
 - Limitované možnosti TMA
 - Méně snadná mikrodisekce
 - Málo stabilní po rozmrazení
 - Zdroje tkání jsou omezené



Doporučené použití vzorků

FFPE

Imunohistochemie

Hybridizace in-situ

Omezené genetické studie zaměřené na specifikované změny (mutace, translokace, fuze, metylace..)

Evaluační studie na velkých sestavách

RNAlater

Aplikace používající RNA bez přesné morfologické korelace

Hluboce zmrazený

Extenzivní genomové a proteomické studie

Celogenomové sekvenování, komparativní proteomika (SWAT)

Studie objevné (discovery) fáze

Data spojená se vzorkem

Typ vzorku

Počet alikvotů

Označení

Lokalizace v úložišti

Jestli je volný nebo rezervovaný pro studii

...

...

Jestli je ještě dosažitelný

Data sdružená s materiálem – primární klinické údaje

■ Zasláný materiál

- co a odkud jest odebráno, způsob odběru, fixace
- označení vzorku (-ů)

■ Pacient

- příznaky a jejich trvání
- relevantní výsledky provedených vyšetření (RTG, biochemie, KO, endoskopie...)
- výsledky předchozích histologických vyšetření
- další závažné choroby
- neoadjuvantní léčba, pokud byla
- cílený dotaz

Data sdružená s materiálem – sekundární klinické údaje

Adjuvantní léčba

Komplikace

Vývoj markerů

..

..

Pokud došlo k recidivě, kdy a kde

Aktuální stav: - remise

- stabilizované onemocnění

- progresse

- úmrtí

Ambulantní zpráva

04.02.2013 12:38

pacient:	r.č.(č.poj.):	poj: 111	č.chor.
adresa:		PSČ: 621 00	1670/2006

pravid.amb. kontrola:

USG břicha

Játra nezhvětšena, přiměřené echogenity, v pravém laloku v S6 drobné hypoechogenní ložisko cca 7mm, cysta v.s. Jinak bez nálezu ložiskových změn. Intra i extrahepatické žlučovody jsou jemné. Šíře v. portae v normě. Žlučník normální velikosti, jemných stěn, bez patolog. obsahu. Pankreas nezhvětšen, ohraničen, bez průkazu ložiskových změn. Slezina homogenní, nezhvětšena. Na ledvinách nejsou solidní patolog. ložiskové změny, bez městnání, parenchymová zóna v normě.

Závěr : Drobná jaterní v.s.

Lab. vyšetření: 20.01.11: S_CEA # 1.1 ug/l, S_CA 15-3 # 15.9 kU/l, S_Estradiol: 18 pmol/l, S_FSH: 77.3 IU/l.

Lab. vyšetření: 18.07.11: S_CEA # 1.2 ug/l, S_CA 15-3 # 14.8 kU/l, S_Estradiol: 18 pmol/l, S_FSH: 77.2 IU/l.

Lab. vyšetření: 30.01.12: S_CEA # 0.7 ug/l, S_CA 15-3 # 14.0 kU/l.

Lab. vyšetření: 30.07.12: S_CEA # 1.2 ug/l, S_CA 15-3 # 14.6 kU/l.

denzitometrie: osteopenie grade 1, mírně zhoršení, dopor ko za 2 roky

chirurg. amb.: pro pád vyšetřena na chirurg. amb. popsána fraktura 10.žebra levého hemithoraxu, konzervat. postup, poslední ko 23.1.2013, v plánu ještě ko az 3 týdny

subj.: stavstabiliz, pouze v mezidobí pád s frakturou žebra, akt. ještě bolestivost, váha stac, HT toleruje, artralgie nevýrazné

obj.: Kl 100%, váha 64kg, sliznice prokrveny, oběh. komp.

břicho:měkké,prohm, játra,slezina o

DKK:O

perif.uzliny:O

lok. vlevo jizva po ablaci bez recid, axila, nadklíček o, LHK bez edému

vpravo mamma bez evid. tu leze, axila O

okolí portu klidné

asymetrie sternoklavikul. skloubení, výraznější bez palp.citl. vlevo - stac.

Závěr: ca mammae l.sin -bifokální inv. duct. ca, grade 2, SR pozit, HER 2 amplifikace, bez angioinvaze

pT1cN1m1(2/9)M0,premenopauza

st.p.radik.modifik.ME 13.7.06.

st.p. 6.seních adjuv CHT režimem FEC do 11/06

adjuv HT - tamoxifen od 12/06 do 1/2010

od 2/2010 v adjuvanci Arimidex doposud

od 12.2/07 v adjuvanci Herceptin do 2/2008

port do VCS od 3/2007

asymetrie sternoklavikul. skloubení l.sin

cysta jaterní vs

onem v remisi

Doporučení:

kontrolní UZ jater za 3M - kontrola přes receptci

dále Anastrozol 1-0-0

dnes CEA,ca 15-3, estradiol, FSH

amb. ko+ko+diff, VK, CEA,ca 15-3 + RTG plic, DMG l.dx za 6M.

recept: 1/0106015 ANASTROZOL-TEVA 1 MG [POR TBL FLM 28X1MG] [3] DS: 1-0-0 [repetatur: celk. 2x, 6 měsíců]

Patologie - makroskopický popis

- Stručný a výstižný popis materiálu, zaznamenány zvl. údaje pro pT pN klasifikaci a pro posouzení resekcčních hranic.
 - orgán, ložisko a jeho velikost (mm), vztah k okrajům či okolním strukturám, další změny...
 - mízní uzliny, jejich počet, patologický vzhled...

Mikroskopický náález

- V nejjednodušších případech může chybět
- Popis patologických změn ve tkáních, výsledky speciálních vyšetření (imunohistochemie...)
- Pro klinika „nezajímavé“, ale:
 - má forenzní hodnotu
 - jiný patolog umí podle popisu rekonstruovat obraz a rozvést diff. dg. rozvahy (*např. duplicita nebo metastáza*)

Patologie - závěr

- Jasně formulované závěry ke všem vyšetřeným tkáním (dle platných klasifikací).
- V případě nejednoznačného nálezu diferenciálně-diagnostická rozvaha.
- Doporučení dalšího diagnostického postupu, nový odběr...).



Masarykův onkologický ústav
Oddělení onkologické a experimentální patologie
 Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
 tel. + 420 543 131 111
 IČO:00209805

Patologie - bioptický nález

2006/3576

pacient:	r.č.(č.poj.):	poj: 111	č.chor.
adresa:		PSČ: 621 00	1670/2006

Předmět vyšetření a lokalizace: Prosím o histol. vyšetření preparátu, st.p. radikální mastectomií l. sin., dále prosím o vyšetření SR, HER, proliferace a mat na TB, děkuji

ODBĚR: 13.7.2006 odebral: MUDr. Marek Peší [72931650]

Makroskopický nález: Levá mamma

Odebrán nativní materiál pro tkáňovou banku.

Axilla s tužší LU prům. 7mm

Menší mastektomie - na rozhraní ZKK těsně pod fascií okrouhlý tumor velikosti 9x6x8 mm (ložisko 1), fascie vtažená. Směrem mediálně přechází tumor v zrnitou fibrózu, která se táhne pod dorsální fascií v délce cca 25 mm, kde na ni navazuje solidní, okrouhlé ložisko velikosti 12x5x7mm (ložisko 2).

Ve zbytku resekátu oblast fibrózní dysplazie s vícečetnými cystami (dr. Zichová)

Mikroskopický nález:

TB: paralelní řez tumorem: Invazivní duktální karcinom.

TB: paralelní řez normální tkání: Mammární parenchym s obrazem fibrózní dysplazie.

Ložisko 1: Invazivní karcinom solidní struktury s abortivní tvorbou glandulárních struktur, jaderná pleiomorfie střední, mitotická aktivita nízká (7 mit/2,5 mm.sq). EE score 3+2+1. Angioinvaze nezachycena. Dorsální okraj k fascii 0,2 mm. V okrajích tumoru high-grade DCIS.

Ložisko 2: V terénu extenzivního DCIS invazivní karcinom stejné morfologie jako předchozí.

Fibróza, která oba tumory spojuje, s extenzivním převážně high-grade DCIS.

Ve zbytku extirpátu obraz fibrózní dysplazie, s adenózou, apokrinní metaplasíí a multifokálně high-grade DCIS.

Mammila v jednom z vývodů s obrazem duktální hyperplazie s atypii, povrchový epitel pravidelný.

Imunohistochemické stanovení receptorů nádorových buněk bl.č. : 2,5 (obě ložiska s identickou pozitivitou)

ER Labvision SP1, PR Labvision SP2. Ki67 MIB1. DAKO anti-Her-2 -polyklonální.

ER: 96% histoskore 167 (rozmezí 0-400)

PR: 100% histoskore 213 (rozmezí 0-400)

Stanovení c-erbB2: DAKO: 2+

Proliferační antigen Ki-67: 23%

Axilární lymfatické uzliny pozitivní (2/9), mikrometastázy o max. rozměru 1,5 mm, bez transkapsulární invaze.

Závěr:

Bifokální invazivní duktální karcinom G II, se střední pozitivitou ER/PR, střední proliferační aktivitou, Her-2 pozitivní (2+) - doplníme FISH vyšetření. Angioinvaze nezachycena. Min. okraj dorsálně 0,2 mm.

Axilární lymfatické uzliny pozitivní (2/9), mikrometastázy o max. rozměru 1,5 mm, bez transkapsulární invaze.

KLASIFIKACE:

topografie(ICD-O-3): C509, morfologie(ICD-O-3): 8500/32, dg: C509, pTNM(6): pT1c pN1mi,

PŘÍJEM: 14.7.2006 v 7:49 hod

PROVEDENO: 20.7.2006 v 12:17 hod

PROVEDL: MUDr. Iva Zichová

1. KOREKCE: [3.8.2006 12:19 prim. MUDr. Pavel Fabian]

Z parafinového materiálu provedena in situ hybridizace s fluorescenčně značenou (Spectrum Green) centromerickou sondou proti chromosomu 17 a lokus specifickou fluorescenčně značenou (Spectrum Orange) sondou proti genu Her-2/neu. V oblasti invazivního tumoru byly nalezeny buňky s dobře rozlišitelnými oběma typy signálů, hodnoceno nejméně 100 buněk.

Počet signál CEP 17 je 2-4, většinou 2 na jedno jádro.

Počet Her-2 signálů je 6-12 na jedno jádro, signály solitární.

Poměr CEP17 : Her-2 je 1:2,20.

Závěr: metodou FISH je v invazivním karcinomu prokázána (těsně nadhraniční) amplifikace genu Her-2/neu.

Jaké informace navíc obsahuje „onkologický“ bioptický nálezn?

- Histologický typing
- Histologický grading
- Staging WHO – TNM klasifikace
- Resekční okraje
- Vaskulární invaze, cílové molekuly (SR, EGFR, HER-2, C-KIT), imunitní odpověď, prognostické znaky (p53, Ki 67)

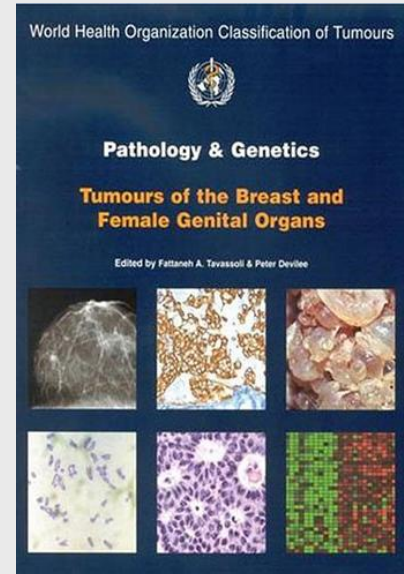
Sumarizace – co u nádorů stanovujeme

- **Typ** - názvosloví (WHO, ICD-O)
- **Stadium** – anatomický rozsah nádoru (TNM)
- **Grade** – morfologický odhad malignity nádoru
- **Rating** - prognostika a predikce účinku specifické terapie

Histologický typ

Standardní nomenklatura WHO (ICDO-3):

8500/33 ← Grade 1 až 3



Morfologie

Např.

8890 spinocelulární
karcinom

9010 fibroadenom

...

Biologické chování

0 benigní

1 nejisté

2 in-situ

3 maligní

6 metastáza

MKN-O-3 ČV

MEZINÁRODNÍ
KLASIFIKACE
NEMOCÍ
PRO ONKOLOGII
Třetí vydání
ČESKÁ VERZE

C24 JINÉ A NESPECIFIKOVANÉ ČÁSTI
ŽLUČOVÝCH CEST

C24.0 Extrahepatický žlučový, NS

Vývod žlučový, NS
Ductus choledochus
Ductus cysticus
Vývod žlučníku
Ductus hepaticus
Vývod jaterní
Oddího svěrač

C24.1 Ampulla hepatopancreatica

Vaterova ampula
Periampulární oblast

C24.8 Přesahující léze žlučových cest

Poznámka: nádory postihující
intrahepatické i
extrahepatické
žlučovody viz též pozn
na str. 59

C24.9 Biliární trakt, NS

Žlučové cesty, NS

C25 PANKREAS

C25.0 Hlava pankreatu

C25.1 Tělo pankreatu

C25.2 Ocas pankreatu

C25.3 Vývod pankreatu

Santoriniho vývod
Ductus pancreaticus
Wirsungův vývod
Ductus pancreaticus accessorius

C25.4 Langerhansův ostrůvek

Endokrinní pankreas

C25.7 Jiné určené části pankreatu

Krček pankreatu
Collum pancreatis

C25.8 Přesahující léze pankreatu

(viz pozn. na str. 59)

C25.9 Pankreas, NS

Slizovka břišní, NS

C26 JINÉ A NEPŘESNĚ DEFINOV
ORGÁNY TRÁVICÍHO TRAKTU

C26.0 Intestinální trakt

Střevo, NS

C26.8 Přesahující léze trávicího tra

Poznámka: Nádory orgánů tr
traktu, jejichž má
vzniku nelze kód
v žádné z položek
C26.0., (viz také j
na str. 59)

C26.9 Gastrointestinální trakt, NS

Trávicí ústrojí, NS

C30 - C39 RESPIRAČNÍ SYS
A NITROHRUDNÍ ORGÁN

C30 DUTINA NOSNÍ A STŘEDNÍ

C30.0 Dutina nosní

(nepatří sem nos, NS C76.0)

Vnitřní nos

Naris

Nosní chrupavka

Nosní sliznice

Septum nosní, NS

(nepatří sem zadní okraj sep
nosního C11.3)

Skóřepa nosní

Vestibulum nasi

C30.1 Střední ucho

Vnitřní ucho

Zvukovod

Tuba auditiva

Eustachova trubice

Antrum mastoideum

Cavum tympani

8052/3 Papilární dlaždicový karcinom
Papilární epidermoidní
karcinom

8053/0 Dlaždicový papilom, invertovaný

8060/0 Dlaždicová papilomatóza
Papilomatóza, NS

8070/2 Dlaždicový karcinom in situ, NS
Epidermoidní karcinom in situ,
NS
Intraepidermální karcinom, NS
Intraepiteliální skvamózní
karcinom

8070/3 Dlaždicový karcinom, NS
Epidermoidní karcinom, NS
Dlaždicový epitelom

8070/6 Dlaždicový karcinom,
metastatický, NS

8071/3 Dlaždicový karcinom, rohovějící,
NS
Dlaždicový karcinom
velkobuněčný, rohovějící
Epidermoidní karcinom,
rohovějící

8072/3 Dlaždicový karcinom
velkobuněčný, nerohovějící, NS
Dlaždicový karcinom,
nerohovějící, NS
Epidermoidní karcinom,
velkobuněčný, nerohovějící

8073/3 Dlaždicový karcinom
malobuněčný, nerohovějící
Epidermoidní karcinom,
malobuněčný, nerohovějící

8074/3 Dlaždicový karcinom
vřetenobuněčný
Epidermoidní karcinom,
vřetenobuněčný
Dlaždicový karcinom,
sarkomatoidní

8075/3 Dlaždicový karcinom, adenoidní
Dlaždicový karcinom,
pseudoglandulární
Dlaždicový karcinom,
akantolytický

8076/2 Dlaždicový karcinom in situ se
spornou stromální invazí
Epidermoidní karcinom in situ
se spornou stromální invazí

8076/3 Dlaždicový karcinom,
mikroinvazivní

8077/2 Dlaždicová intraepiteliální
neoplazie, stupeň (grade) III
(viz Pravidla kódování, str. ...)
Cervikální intraepiteliální
neoplazie, stupeň (grade) III
(C53. _)
CIN III, NS (C53. _)
CIN III s těžkou dysplazií
(C53. _)

Vaginální intraepiteliální
neoplazie, stupeň (grade) III
(C52. _)

VAIN III (C52. _)

Vulvární intraepiteliální
neoplazie, stupeň (grade) III
(C51. _)

VIN III (C51. _)

Anální intraepiteliální
neoplazie, stupeň (grade) III
(C21.1)

AIN III (C21.1)

8078/3 Dlaždicový karcinom s tvorbou
„robu“

8080/2 Queyratova erytroplazie (C60. _)

8081/2 Bowenova nemoc (C44. _)
Intraepidermální dlaždicový
karcinom, Bowenův typ
(C44. _)

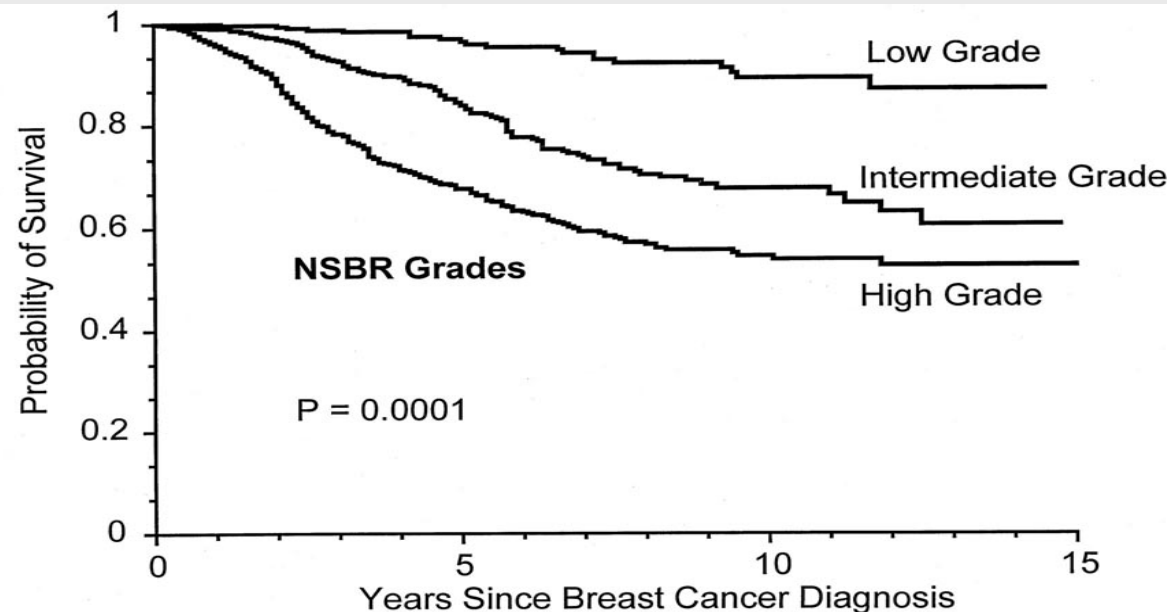
8082/3 Lymfoepitelový karcinom
Lymfoepitelom
Lymfoepitelomu podobný
karcinom
Schmincketův nádor (C11. _)

Histologický grade

Odhad „stupně malignity“, „diferenciace“

V praxi = konvenční morfologická kritéria, liší se podle lokalizace a morfologie nádoru

- Karcinom prsu: tubulární formace, jaderná polymorfie, mitotická aktivita
- Sarkomy měkkých tkání: podobnost výchozí buňce, nekrózy, mitotická aktivita
- Folikulární lymfomy: zastoupení „větších buněk“
- Prostata: Gleason skóre
- ...



TNM a klinické stadium

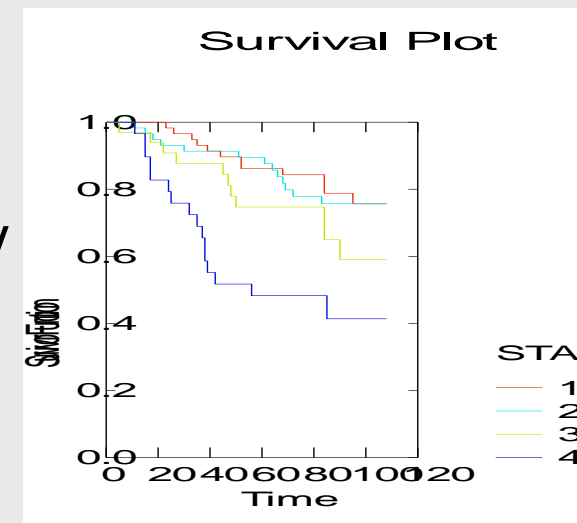
T(umor) **N**(odi) **M**etastases

- Tumor: nejčastěji kombinace velikosti a anatomického rozsahu
- Uzlinové metastázy: ano-ne, případně počet a lokalizace
- Vzdálené metastázy

Bez prefixu: klinická, prefix p pooperační ...

Klinické stadium: určité kombinace TNM, římské číslice I-IV

Např. pT1 pN0 pM0 stadium I
pT1-2 pN1 pM0 stadium II
jakékoliv pT jakékoliv pN M1 stadium IV



Strukturovaná data - příklad

ICDO-T: **C504** ICDO-M: **8500/31** TNM: **pT1c pN0 R0**

↑
Prs, zevní horní
kvadrant

↗
Karcinom
neurčeného
typu

↗
Grade I

↗
Velikost 11-20
mm

↗
Lymfatické
uzliny negativní

↗
Resekční
okraje čisté

Další strukturovaná data:

Stav hormonálních receptorů

Proliferace

Stav onkogenu HER2

...

Prognostické a prediktivní parametry

Prognóza = pravděpodobnost
bezpříznakového přežití po definovanou
dobu

příklad: klinické stadium nemoci (anatomický rozsah)
mutace K-ras (biologický, horší prognóza)

Predikce = pravděpodobnost příznivé
odpovědi na určitou léčebnou modalitu.

příklad: přítomnost estrogenového receptoru (odpověď
na antiestrogeny)
mutace K-ras (mutovaný neodpoví na anti-EGFR
cílenou léčbu)

Prognóza, predikce odpovědi na cílenou léčbu

Faktory ovlivňující indikaci „necílené“ léčby: prognostické

- Klinické stadium
- Histologický typ
- Histopatologický grade

Faktory ovlivňující indikaci „cílené“ léčby: prediktivní

Přítomnost cílových struktur:

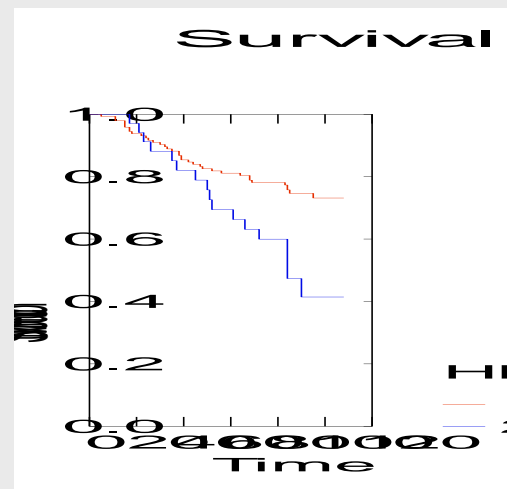
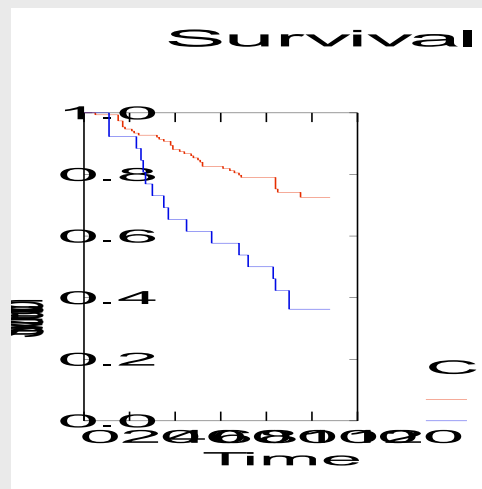
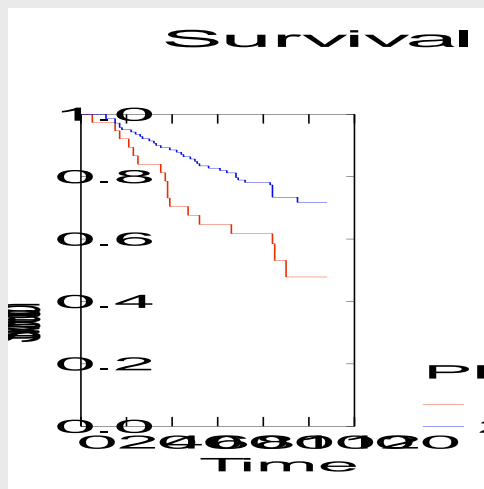
- Hormonální receptory
- Tyrosinkinázy (např. rodina EGFR, c-kit)
- Přítomnost specifických mutací (např K-ras, B-raf V600, EGFR, c-kit)

Biologické prediktory, rating

Specifické pro některé nádory např.:

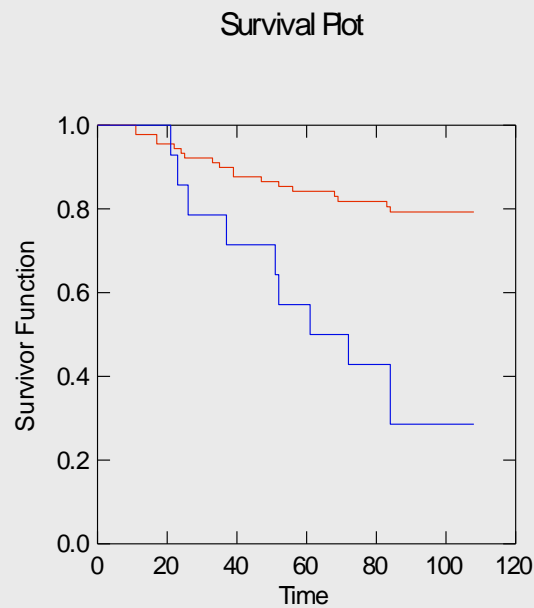
- Estrogenový receptor a Her-2 amplifikace u karcinomu prsu
- Mutace K-ras u karcinomu tlustého střeva
- ...

Určují někdy i odpověď na specifickou (tzv. „biologickou nebo cílenou“ léčbu

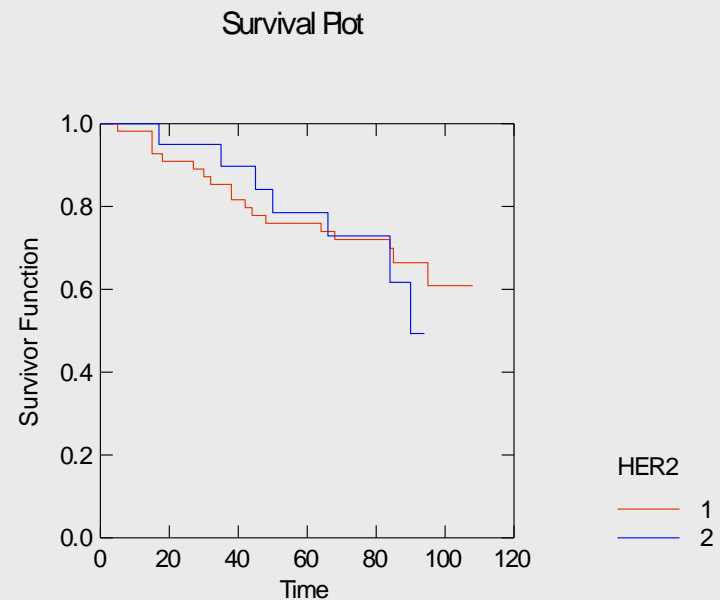


Jenže to není tak jednoduché

Prognostické a prediktivní parametry spolu navzájem korelují
Léčba může vše ovlivnit..



Bez chemoterapie



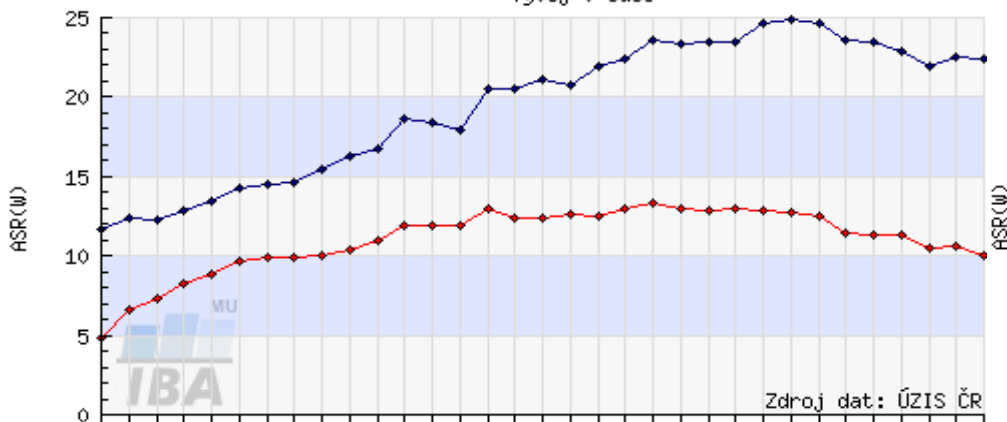
S chemoterapií

K čemu je to dobré

- Indikace onkologické léčby
- Sledování epidemiologie nádorů a úspěšnosti léčby nebo diagnostiky
- Výzkum, klinické studie

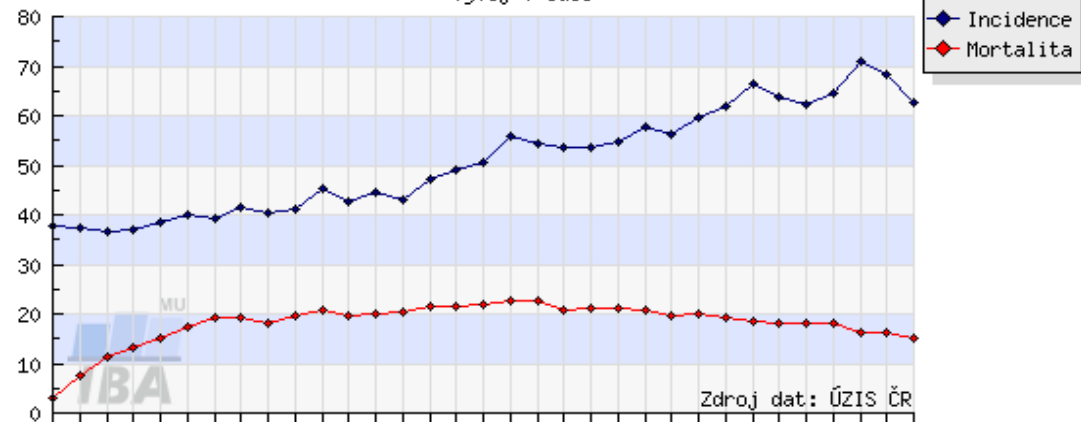
C18 - ZN tlustého střeva

Vývoj v čase



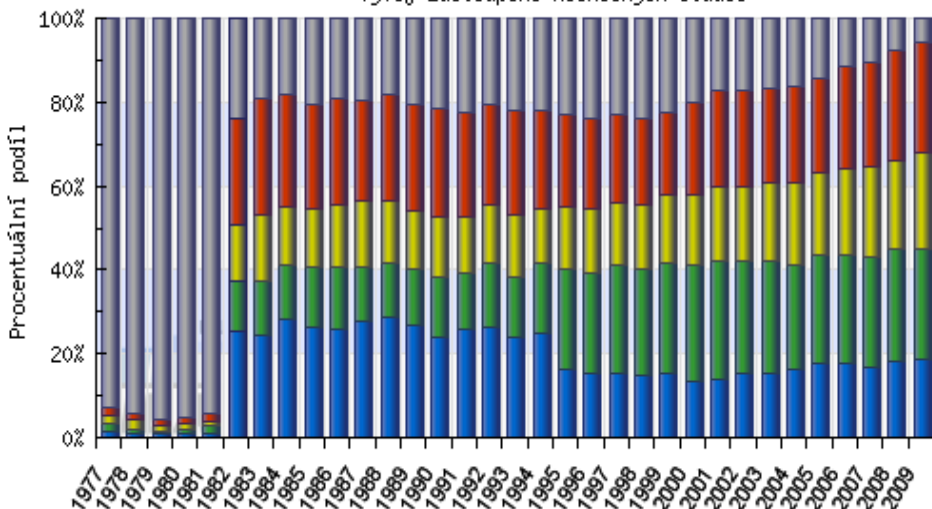
C50 - ZN prsu, ženy

Vývoj v čase



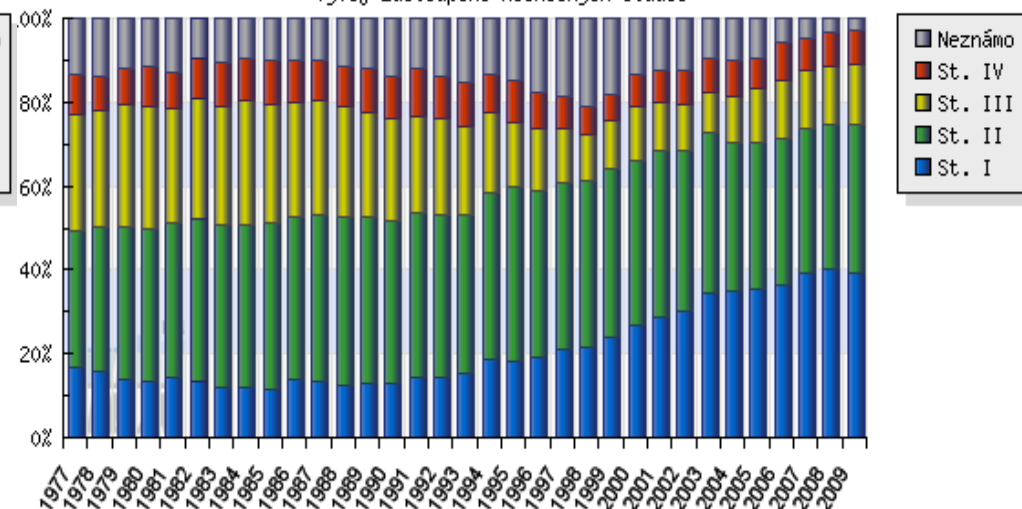
C18 - ZN tlustého střeva

vývoj zastoupení klinických stadií



C50 - ZN prsu, ženy

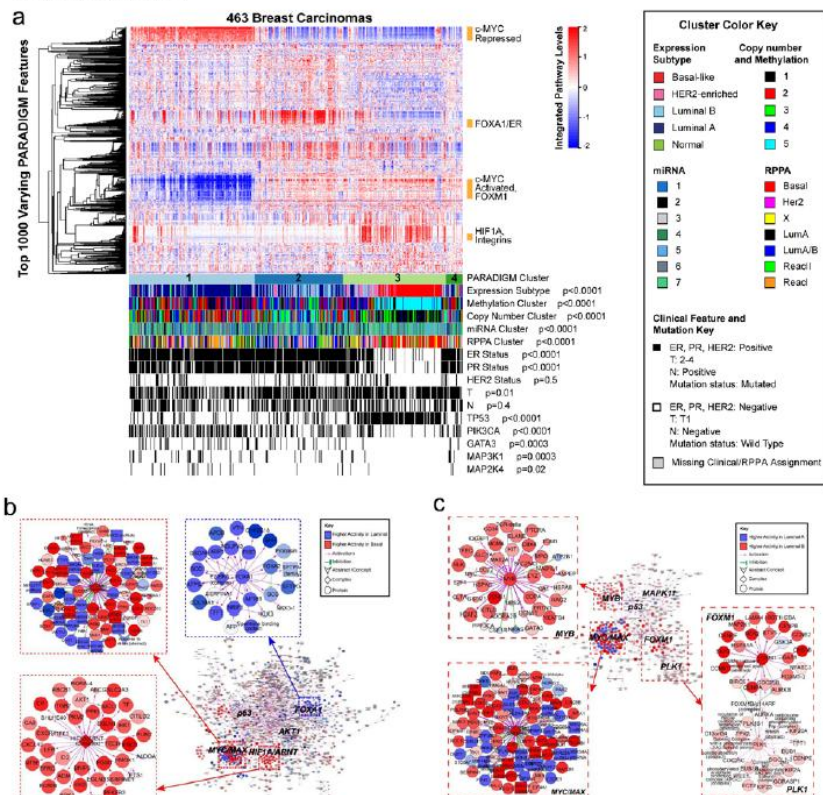
vývoj zastoupení klinických stadií



K čemu je to dobré

- Molekulární klasifikace nádorů
- „Cancer genome project“ <http://icgc.org/>
- Mapování drah a „druggable targets“ The Cancer Genome Atlas Network – Nature

Supplemental Figure 17



Supplemental Figure 17. Integrated pathway analyses identified using PARADIGM. a) Heatmap display of top 1000 varying pathway features within PARADIGM consensus clusters. Samples are arranged in order of their consensus cluster membership and PAM50 subtype, methylation, copy number, microRNA and RPPA cluster membership assignments, ER, PR and HER2 status, tumor size, node status and mutation status for TP53, PIK3CA, GATA3, MAP3K1 and MAP2K4, for each sample is displayed below. For each variable, the p-value from the χ^2 test of associations with consensus clusters was displayed. Selected pathways showing distinct activation patterns among the consensus clusters were labeled (vertical orange bar). b) Differentially activated pathway features between Basal-like and Luminal (A+B) breast cancers. Largest interconnected regulatory subnetwork of differentially activated IPLs is displayed, with network hubs showing interconnectivity > 20 edges labeled. Larger views of the HIF1, JARNT, MYC/MAX, and FOXA1/ER hubs are shown as insets. Color intensity reflects activity differences between subtype (red: higher in basal, blue: higher in luminals). Purple arrows denote activation. Node shapes reflects pathway concept type (inverted v: abstract concept, diamond: complex, circle: protein). Node size is scaled to the significance of differential activation. c) Differentially activated pathway features between Luminal A and Luminal B breast cancers. Largest interconnected regulatory subnetwork of differentially activated IPLs is displayed, with network hubs showing interconnectivity > 15 edges labeled. A larger view of the MYC/MAX, MYB, FOXM1 and PLK1 hubs are shown as insets. Color intensity reflects activity differences between subtype (red: higher in Luminal B, blue: higher in Luminal A). Purple arrows denote activation. Green tees represent inhibition. Node shapes reflects pathway concept type (inverted v: abstract concept, diamond: complex, circle: protein). Node size is scaled to the significance of differential activation.

Supplemental Table 6. List of potential drug targets based on somatic mutation and DNA copy number changes.

Gene	Candidate Drugs	No. of Mutations	No. of Patients	Mutation	Domain of the Mutations		
					Kinase	Extracellular	Other
				Avg # overall mutations			
				Avg overall mutation rate			
				Avg # of non-silent mutations			
				Avg non-silent mutation rate			
				# hypermutated samples			
Tyrosine Kinases							
EGFR	Gefitinib, Cetuximab, others	5	5	T273A, E282K, C526S, T847K, H1062P	1	3	1
ERBB2	Lapatinib, Trastuzumab, others	8	7	L755S (2), D769H, V777L, V842I, G309A, (L759W + R678Q)	6	1	1
ERBB3	MM-121, MM-111, AMG888	9	9	F94L, Q153*, D297Y, T35S, A378P, L783V, L792V, T1169P, E1261A	2*	5	2
ERBB4	Lapatinib, Neratinib	6	6	D73V, P172R, G500E, T703K, E1205K, P1292S	1	3	2
KIT		5	5	P36T, I99M, A219V, A280V, G432E	0	5	0
PDGFRA	Imatinib, Masitinib (AB1010)	3	3	E571K, R822H, R981P	2	0	1
PDGFRB		2	2	D453E, R437H	0	2	0
ABL1		4	4	e7-1, Y458H, D501E, V741fs	2	na	2
ABL2	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib	2	2	D227Y, R612K	0	na	2
DDR2		6	6	S123I, E361D, A407P, K616N, S674Y, R752H	3	3	0
DDR1	Imatinib, Nilotinib, and Bafetinib (INNO-406)	1	1	E619Q	1	0	0
FGFR2		4	4	N550K (3), S588C	4	0	0
FGFR3	Dovitinib (TKI258), AZD4547	1	1	P688S	1	0	0
FGFR4		3	3	E326K, A484T, E741fs	2	1	0
JAK1		2	2	G600W, K1090Q	2*	na	0
JAK2	tofacitinib (CP-690550), ruxolitinib (INCB018424 or INC424)	5	5	Y44*, L55P, R115I, Y132*, N646fs	1*	na	4
JAK3		2	2	F110fs, R741Q	1*	na	1
TYK2		4	4	I684S (2), L443V, E437K	2*	na	2
ALK		3	3	G843R, R1275*, FGM1271in_frame_del	2	1	0
ROS1	Crizotinib	5	5	S551F, E596K, e41+2, N2234K, T2266R	1	2	2
LTK		1	1	E374D	0	1	0
MET	Foretinib, Tivantinib (ARQ 197), MetMAb (PRO143966)	3	3	R412G, G225D, (RS359in_frame_del+ A361in_frame_del+ M362fs)	0	3	0
MST1R		1	1	R845Q	0	1	0
Ser/Thr Kinases							
AKT1		12	12	E17K (11), L52R	0	na	12
AKT2	MK2206	1	1	E356K	1	na	0
AKT3		3	3	R66*, P310A, S375*	2	na	1
BRAF	vemurafenib	3	3	K698R, L537S, E309*	2	na	1
CDK4							
CDK6	PD0332991	1	1	H139Q			
Cyclin D1		1	1	R260C			
PIK3CA Pathway							
PIK3CA		205	178	Most common mutations at codons 345, 542, 545, 1047	105		100
PIK3R1	BKM120, GDC-0941, and others	14	14	Most common mutations in region of 456-469 and 564-575			
PIK3R3		1	1	L326R			
PTEN		18	17	e5-1, e6+2, e6-2, E288fs, T319fs, HY64in_frame_del, K128N, K266*			
INPP4B		4	4	G554D, R382Q, Q347E, G220R			
BRCA1 or 2 mutations							
BRCA1 Germline	Cisplatin, Carboplatin, PARP inhibitors	13	13	Many nonsense, frameshift, or missense mutations			
BRCA1 Somatic		7	7				
BRCA2 Germline	Cisplatin, Carboplatin, PARP inhibitors	14	14	Many nonsense, frameshift, or missense mutations			
BRCA2 Somatic		10	10				

K čemu je to dobré

- Proteinatlas <http://proteinatlas.org>

THE HUMAN PROTEIN ATLAS Search Fields » ABOUT & HELP

AGR2

TISSUE SUBCELL CELL LINE CANCER

GENE/PROTEIN
ANTIBODY/ANTIGEN
TISSUE ATLAS
STAINING OVERVIEW
Dictionary
Dictionary

ANTIBODY STAINING OVERVIEW

Antibodies in assay: HPA007912

Tissue presentation order: Organ Cell type Alphabetical

Tissue	Antibody staining	Tissue	Antibody staining
Liver and pancreas			
Liver	Hepatocytes	<input type="checkbox"/>	
Liver	Bile duct cells	<input type="checkbox"/>	
Gallbladder	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pancreas	Exocrine glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pancreas	Islets of Langerhans	<input type="checkbox"/>	
Digestive tract (GI-tract)			
Oral mucosa	Squamous epithelial cells	<input type="checkbox"/>	
Salivary gland	Glandular cells	<input type="checkbox"/>	
Esophagus	Squamous epithelial cells	<input type="checkbox"/>	
Stomach 1	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Stomach 2	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Duodenum	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Small intestine	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Appendix	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Appendix	Lymphoid tissue	<input type="checkbox"/>	
Colon	Endothelial cells	<input type="checkbox"/>	
Colon	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Colon	Peripheral nerve/ganglion	<input type="checkbox"/>	
Rectum	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Urinary tract (Kidney and bladder)			
Kidney	Cells in glomeruli	<input type="checkbox"/>	
Kidney	Cells in tubules	<input checked="" type="checkbox"/>	
Urinary bladder	Urothelial cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Male reproductive system (Male tissues)			
Testis	Cells in seminiferous ducts	<input type="checkbox"/>	
Testis	Leydig cells	<input type="checkbox"/>	
Epididymis	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prostate	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Seminal vesicle	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Breast and female reproductive system			
Breast	Adipocytes	<input type="checkbox"/>	
Breast	Glandular cells	<input type="checkbox"/>	
Breast	Myoepithelial cells	<input type="checkbox"/>	
Vagina	Squamous epithelial cells	<input type="checkbox"/>	
Cervix, uterine	Squamous epithelial cells	<input type="checkbox"/>	
Cervix, uterine	Glandular cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Blood and immune system (Hematopoietic)			
Bone marrow	Hematopoietic cells	<input type="checkbox"/>	
Lymph node	Germinal center cells	<input type="checkbox"/>	
Lymph node	Non-germinal center cells	<input type="checkbox"/>	
Tonsil	Germinal center cells	<input type="checkbox"/>	
Tonsil	Non-germinal center cells	<input type="checkbox"/>	
Tonsil	Squamous epithelial cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Spleen	Cells in white pulp	<input type="checkbox"/>	
Spleen	Cells in red pulp	<input type="checkbox"/>	
Central nervous system (Brain)			
Cerebral cortex	Neuronal cells	<input type="checkbox"/>	
Cerebral cortex	Endothelial cells	<input type="checkbox"/>	
Cerebral cortex	Glial cells	<input type="checkbox"/>	
Cerebral cortex	Neuropil	<input type="checkbox"/>	
Hippocampus	Neuronal cells	<input type="checkbox"/>	
Hippocampus	Glial cells	<input type="checkbox"/>	
Lateral ventricle	Neuronal cells	<input type="checkbox"/>	
Lateral ventricle	Glial cells	<input type="checkbox"/>	
Cerebellum	Purkinje cells	<input type="checkbox"/>	
Cerebellum	Cells in granular layer	<input type="checkbox"/>	
Cerebellum	Cells in molecular layer	<input type="checkbox"/>	
Endocrine glands			
Thyroid gland	Glandular cells	<input type="checkbox"/>	
Parathyroid gland	Glandular cells	<input type="checkbox"/>	
Adrenal gland	Glandular cells	<input type="checkbox"/>	
Respiratory system (Lung)			
Nasopharynx	Respiratory epithelial cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Bronchus	Respiratory epithelial cells	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lung	Pneumocytes	<input checked="" type="checkbox"/>	
Lung	Macrophages	<input type="checkbox"/>	
Cardiovascular system			
Heart muscle	Myocytes	<input type="checkbox"/>	
Skin and soft tissues			
Skin 1	Fibroblasts	<input type="checkbox"/>	
Skin 1	Keratinocytes	<input type="checkbox"/>	
Skin 1	Langerhans	<input type="checkbox"/>	
Skin 1	Melanocytes	<input type="checkbox"/>	

Level of antibody staining/expression

High
Medium
Low
Not detected

AGR2



TISSUE



SUBCELL



CELL LINE



CANCER

GENE/PROTEIN

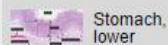
ANTIBODY/ANTIGEN

TISSUE ATLAS

STAINING OVERVIEW

STOMACH 1

Dictionary

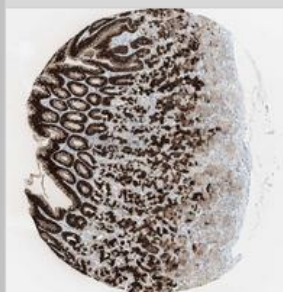


Stomach, lower

STOMACH 1 - IHC ? »

Antibody staining Antibody HPA007912

Glandular cells High



STOMACH - RNAseq ? »

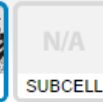
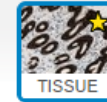
ENST0000401412
 ENS0000412973
 ENS0000419304
 ENS0000419572
 ENS0000450569



Sample 1
 FPKM: 615.4

Cell types	%
Glandular cells:	60
Smooth muscle cells:	5

AGR2



GENE/PROTEIN

ANTIBODY/ANTIGEN

CANCER ATLAS

STAINING OVERVIEW

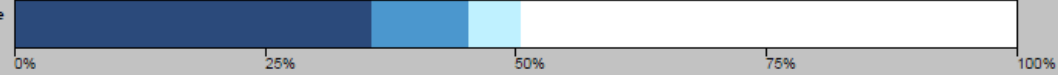
Dictionary



Dictionary

STAINING OVERVIEW ? »

Overall cancer tissue staining statistics



Tissue presentation order

Histological

Alphabetical

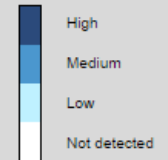
Antibody HPA007912

Tissue

Antibody staining

Colorectal cancer	
Breast cancer	
Prostate cancer	
Ovarian cancer	
Cervical cancer	
Endometrial cancer	
Carcinoid	
Head and neck cancer	
Thyroid cancer	
Glioma	
Lymphoma	
Lung cancer	
Melanoma	
Skin cancer	
Testis cancer	
Urothelial cancer	
Renal cancer	
Stomach cancer	
Pancreatic cancer	
Liver cancer	

Level of antibody staining/expression



Summary

Adenocarcinomas and urothelial cancers were strongly stained. Remaining malignant cells were in general negative.

Validation

Supportive: One antibody yielding a staining pattern which is consistent with gene/protein characterization data

AGR2

TISSUE SUBCELL CELL LINE CANCER

N/A RNA

- GENE/PROTEIN
- ANTIBODY/ANTIGEN
- CANCER ATLAS
- STAINING OVERVIEW
- PROSTATE CANCER**
- Dictionary
- Prostate cancer

PROSTATE CANCER ? »

Antibody HPA007912

« Antibody staining

High

Medium

Low

Not detected

Intensity »

Quantity »

Location »

Click images for details

Male, age 58
Prostate (T-77100)
Adenocarcinoma, Low grade (M-814031)
Patient id: 3302

Antibody staining: Medium
Intensity: Moderate
Quantity: 75%-25%
Location: cytoplasmic/membranous

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

Search Fields » ABOUT & HELP

Prostate cancer HPA007912

Male, age 58
Prostate (T-77100)
Adenocarcinoma, High grade (M-814033)
Patient id: 3487

Tumor cells
Staining: Medium
Intensity: Moderate
Quantity: 75%-25%
Location: Cytoplasmic/membranous

Jak má vypadat sestava biologického materiálu k výzkumnému použití

Epidemiologicky reprezentativní (průřezová, „konsekutivní“) – k evaluaci jevu nebo biomarkeru
Nebo naopak velmi cílená (= uniformní ve všech parametrech kromě sledovaného), k objevu nových biomarkerů

Musí být k dispozici klinická data

Materiál musí být homogenně zpracovaný

Materiál musí být adekvátní k zamýšleným metodám

Musí být proveditelná (a provedena) kontrola kvality pro použité metody

Příklad možného postupu

Diferenciální screening na malé sestavě které se liší ve pokud možno jen v jednom zásadním parametru (nádor x výchozí nenádorová tkáň, karcinom in situ x invazivní, nádor s metastázami x bez nich, nádor odpověděl na léčbu x neodpověděl). Ostatní parametry musí být pokud možno srovnané !

Screening některou z „high througput“ metod (genomická, proteomická..)

Pokud se najdou rozdíly evaluace na dostatečně velké retrospektivní sestavě.

Pokud to vyjde, hledání jak nalezený „cíl“ ovlivnit

Pokud se najde lék, nutno ověřit

...

Může následovat

Ověření rozdílných proteinů na TMA, stovky pacientů

Mapování drah

Jdou dráhy ovlivnit ? Malé molekuly nebo protilátky ?

In vitro studie

In vivo studie – xenografty

Studie fáze I až III

Závěrem

Lidský biologický materiál má v onkologickém výzkumu zásadní úlohu a je nenahraditelný

Data o průběhu onemocnění jsou jeho neoddílnou součástí

Zatím se bohužel v ČR málo sbírá a archivuje

Nicméně se to už pomalu mění ..

Děkuji za pozornost !