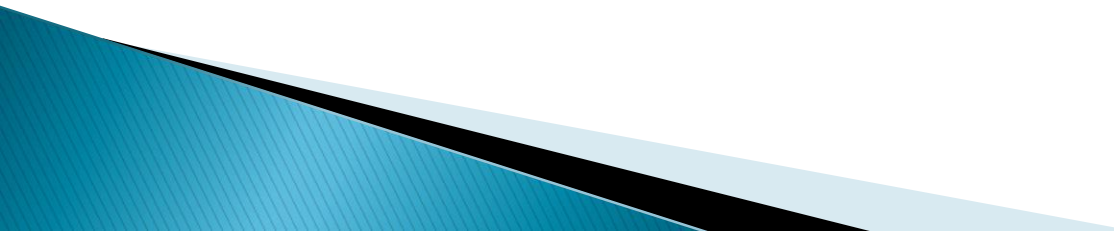
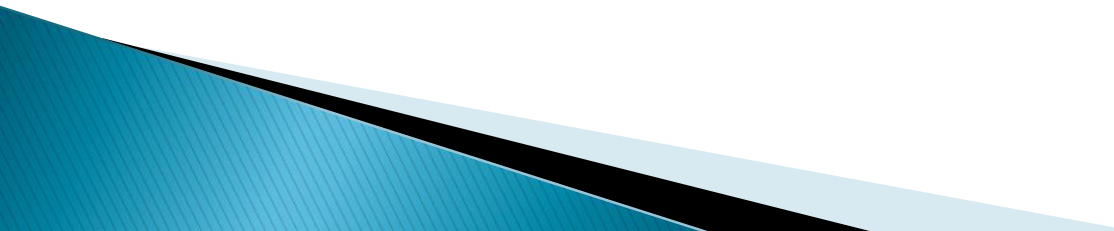
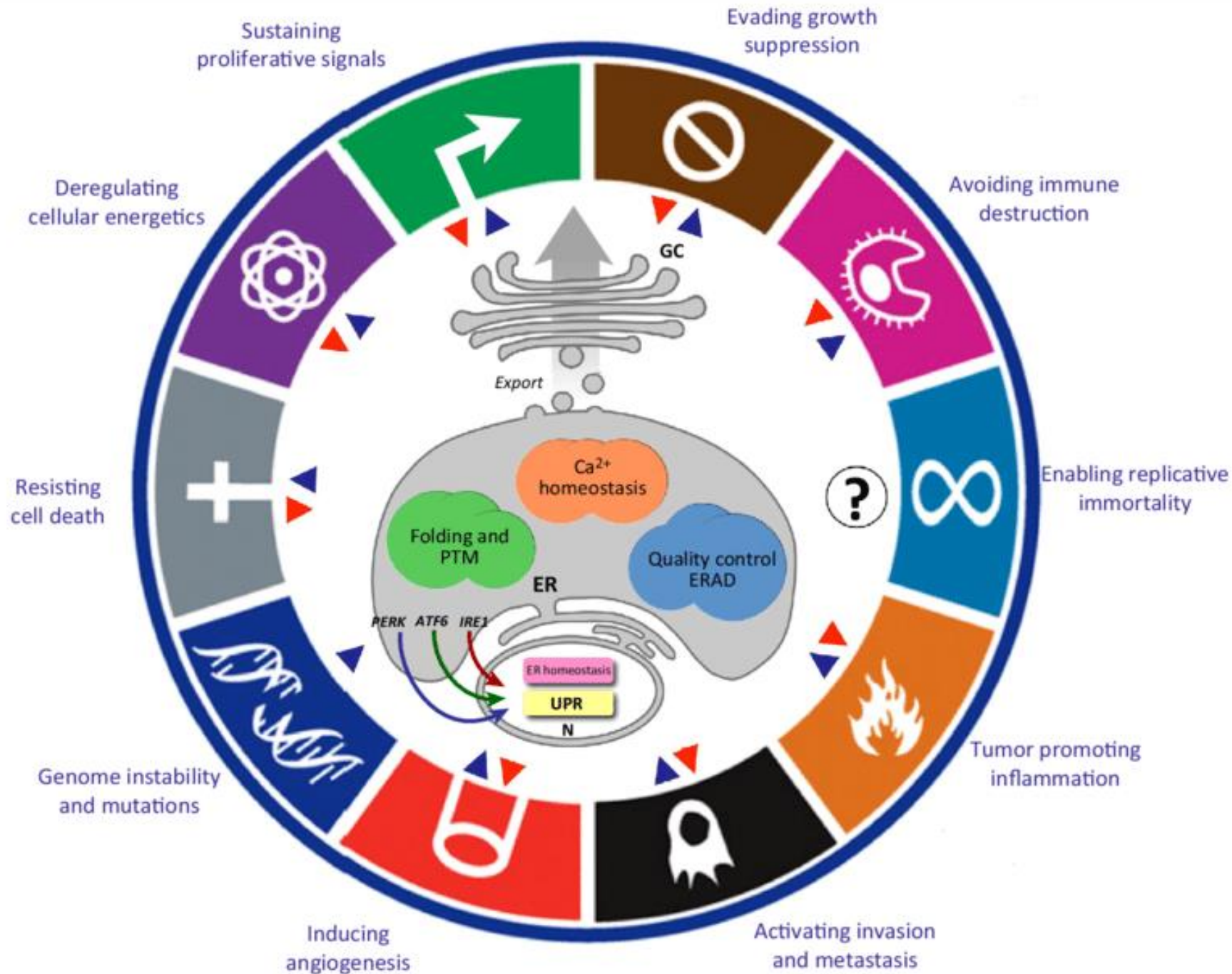


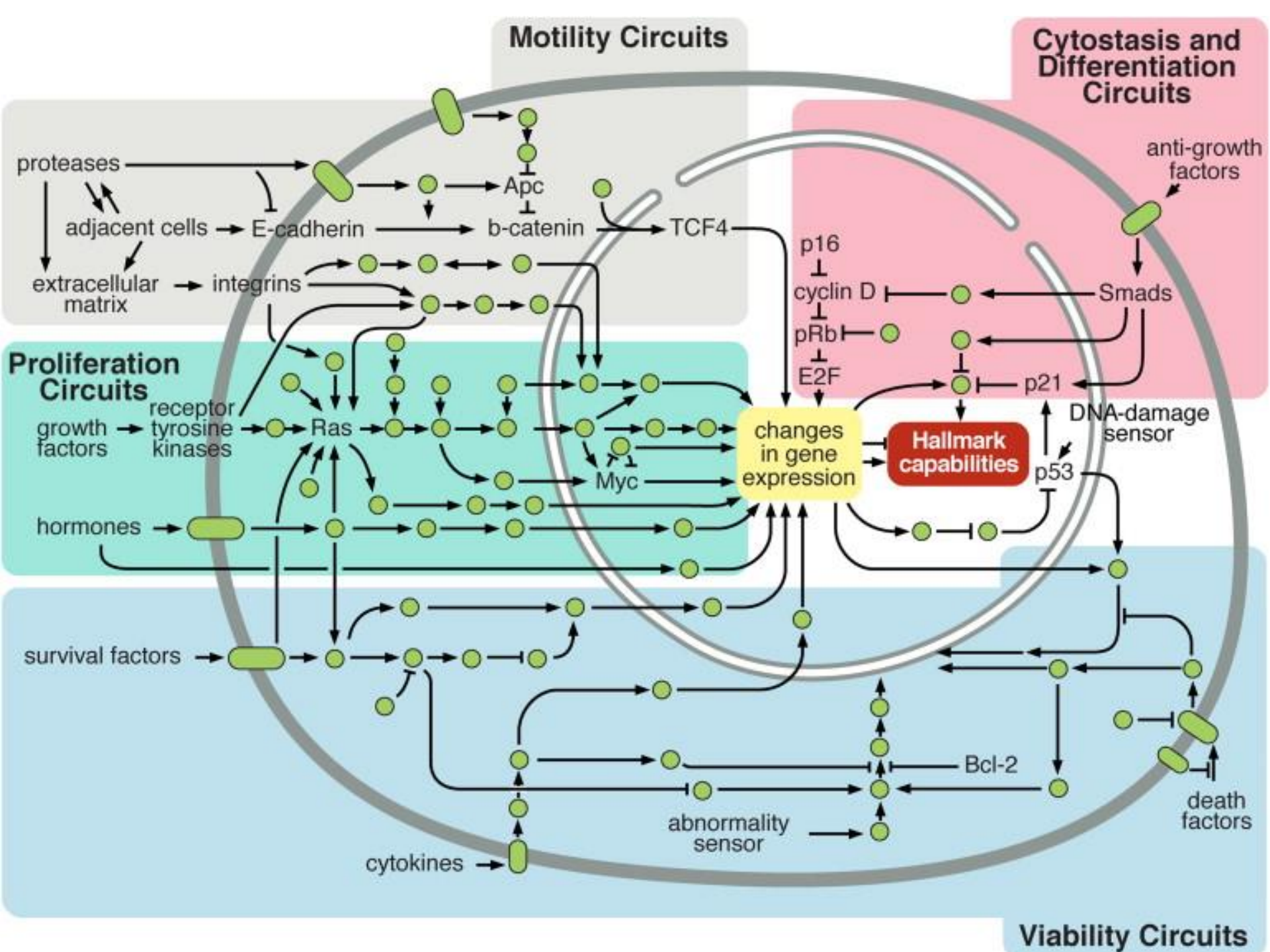
Markeri Tumoriali

- ▶ **Transformare malignă**
 - ▶ **Definiția și clarificarea markerilor tumorali**
 - ▶ **Semnificația unor markeri frecvent utilizați: AFP, CEA, PSA, CA125 etc**
 - ▶ **Reguli de bază în testarea markerilor tumorali în practica clinică**
- 

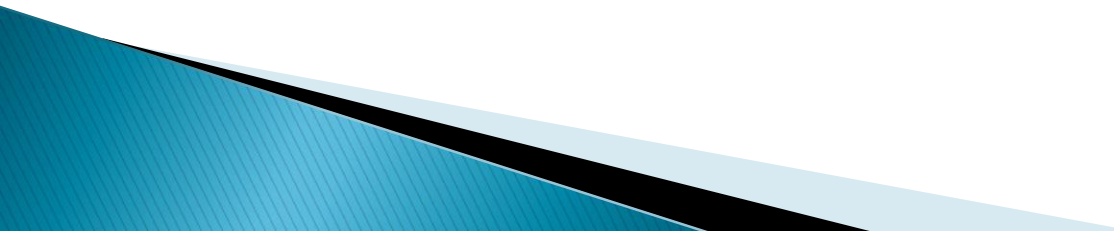
“Cancer is the name given to a collection of related diseases. In all types of cancer, some of the body’s cells begin to divide without stopping and spread into surrounding tissues”



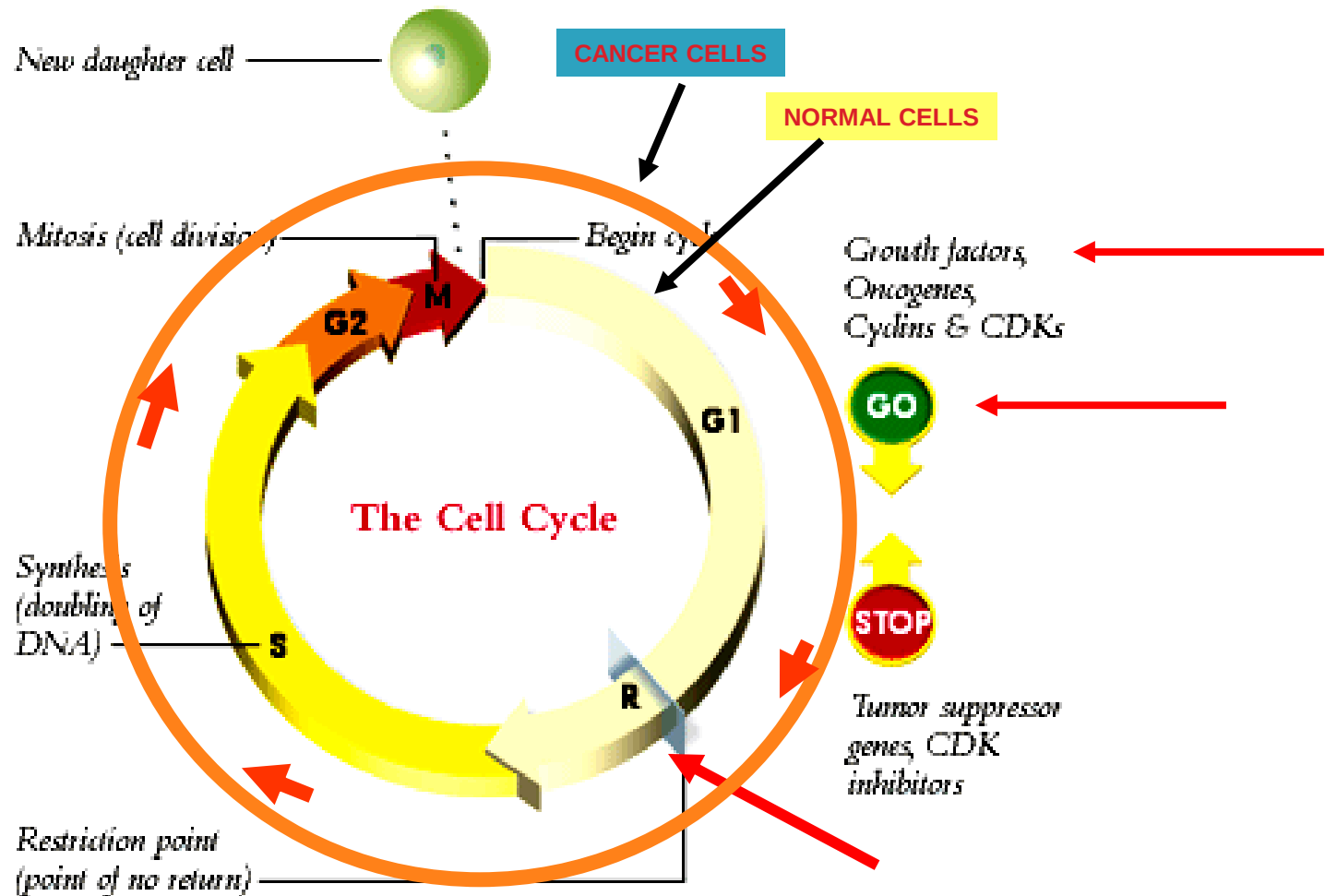




Transformare malignă

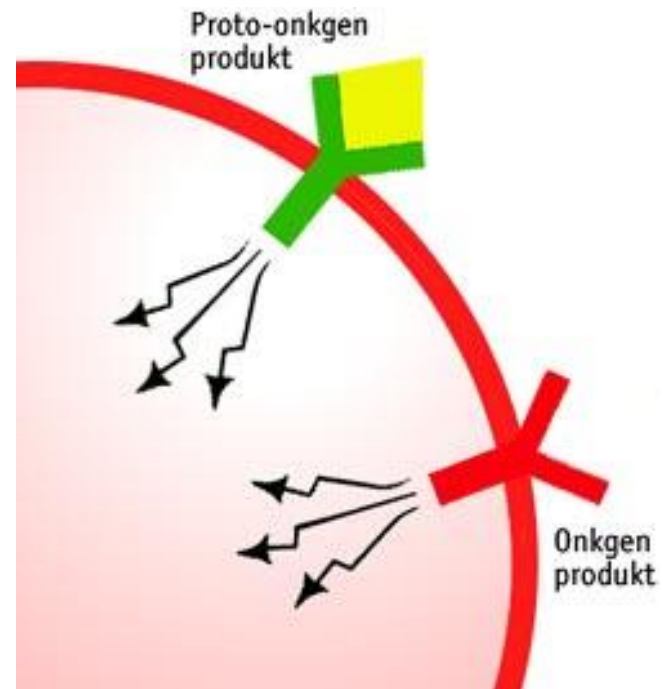
- ▶ Activarea unor protooncogene (transformarea lor în oncogene): GFRs
 - ▶ Inhibarea genelor supresoare: **P53, PTEN.**
 - ▶ Defecte ale cailor de semnalizare implicate in apoptoză
 - ▶ Defecte în mecanismul de reparare al ADN-ului celular: **BRCA.**
 - ▶ Modificari epigenetice
- 

Self-sufficiency in growth signals

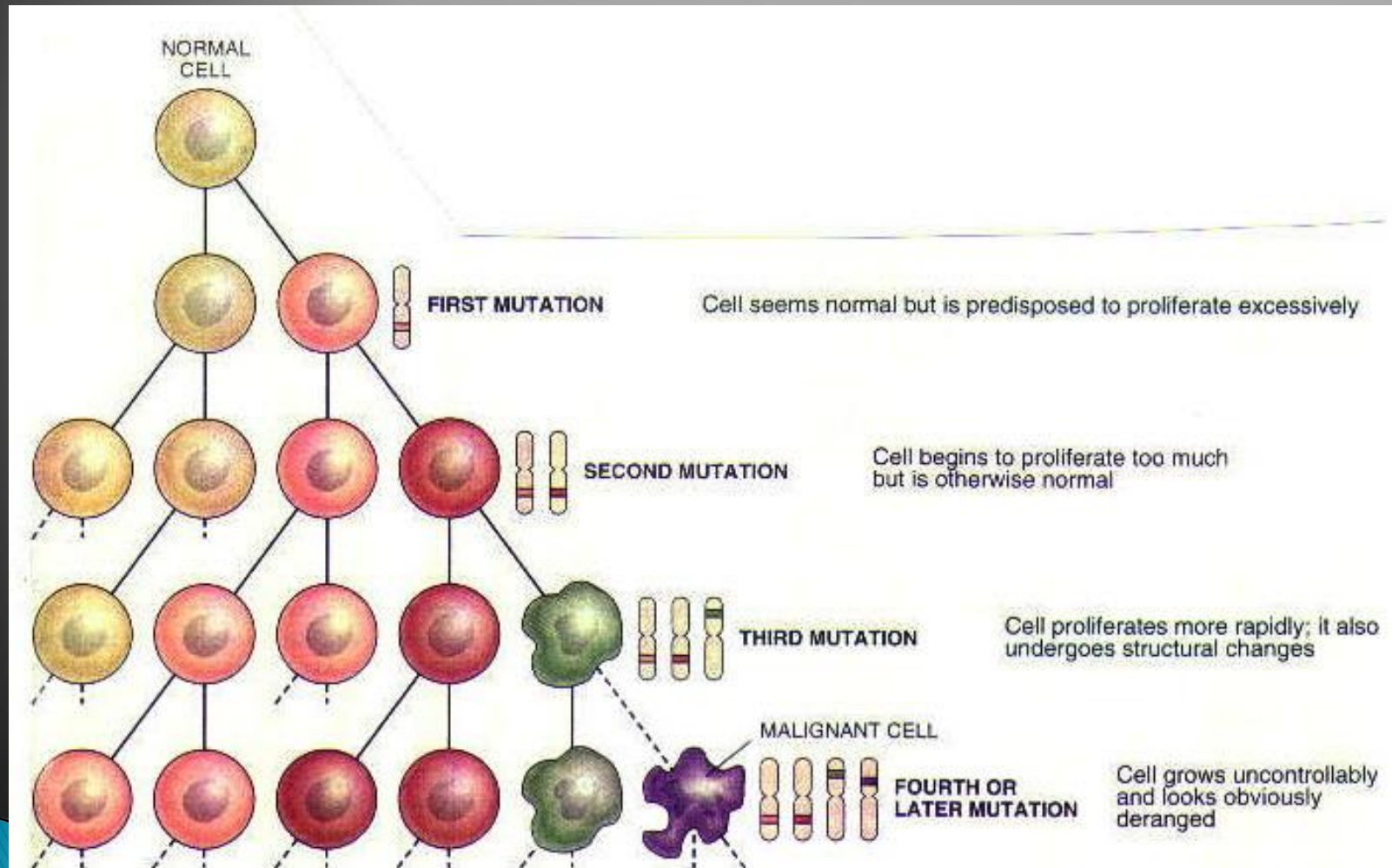


PROTO-ONCOGENE

- ▶ **Factori de creștere**
- ▶ **Receptorii factorilor de creștere**
- ▶ **Proteine din semnalul intracelular**
- ▶ **Factori de transcripție**



Instabilitate genetică



Clasificare

- ▶ **displazie**
- ▶ **tumora in situ**
- ▶ **tumora invaziva**
- ▶ **metastazare**

- ▶ Sistemul TNM reprezintă expresia extensiei anatomice a bolii neoplazice și se bazează pe definirea a 3 componente:
 - **T (tumour)** – extensia tumorii primare;
 - **N (nodes)** – absența sau prezența invaziei ganglionilor limfatici regionali;
 - **M (metastasis)** – absența sau prezența metastazelor la distanță.

Definitie

Intr-o acceptiune generala, markerii tumorali (MT) sunt molecule asociate cu malignitatea, constituind posibili factori cheie in prognoza, diagnosticarea si tratamentul cancerului.

Diagnosticul de cancer nu se pune niciodata doar pe prezenta/absenta unui marker.

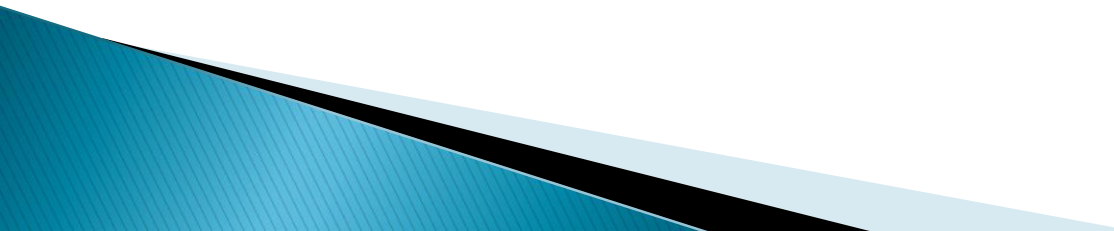
Singurul diagnostic de certitudine este oferit de examenul histopatologic!

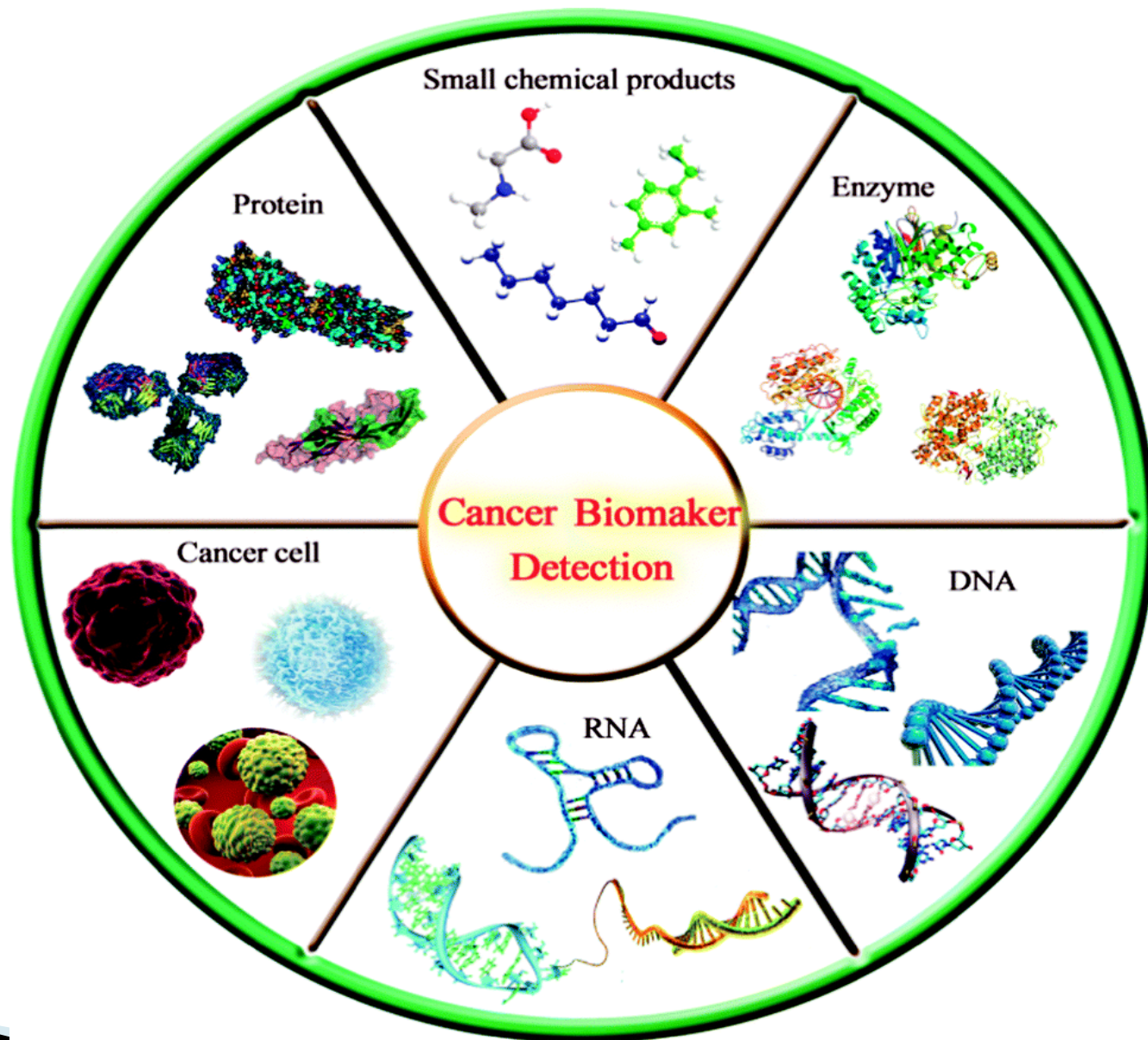


Markeri tumoralii - clasificare

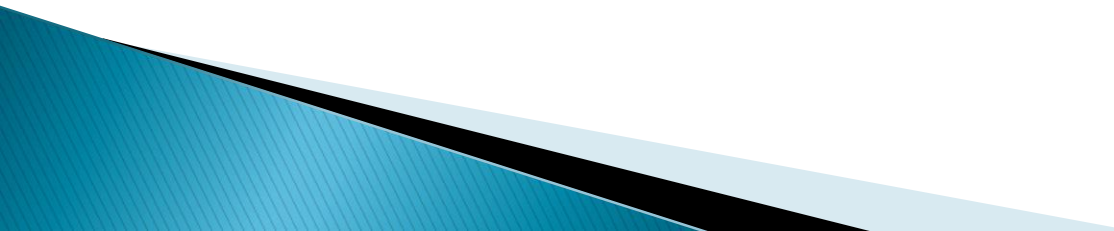
Markeri celulari: se gasesc pe suprafata/ sau in interiorul celulei canceroase de ex. Receptorii tirozinkinazici, receptori hormonal, p53 etc-**Necesita biopsie din tumora/metastaza!**

Markeri umorali: molecule ce se gasesc în lichide biologice și a cărei identificare sau dozare este utilă in diagnosticul sau management-ul clinic al afecțiunilor maligne.





Rolul markerilor tumorali

- ▶ **pentru screeningul populatiei**
 - ▶ **pentru prognostic**
 - ▶ **pentru diagnosticare**
 - ▶ **pentru determinarea stadiului bolii**
 - ▶ **pentru monitorizarea raspunsului organismului la tratament etc.**
 - ▶ **ca tinte terapeutice pentru in tratarea cancerului.**
- 

Caracteristicile unui marker tumoral

- ▶ Specificitate (Sp): exprimat doar de un anumit tip de celulele tumorale
- ▶ Sensibilitate (Sn)- capacitatea de a identifica toți pacienții cu cancer, în stadiu cât mai precoce
- ▶ specificitate de organ – capacitatea de a localiza tumora
- ▶ Cantitatea markerului corelată cu stadiul tumorii
- ▶ Capacitatea de a indica modificările produse de tratament
- ▶ Capacitate prognostică în funcție de concentrație
- ▶ Ușor de prelevat si non-invaziv (efectuat din sânge sau alt lichid biologic),
- ▶ Ușor de măsurat
- ▶ Reproductibil
- ▶ **IEFTIN**

NU EXISTĂ MOMENTAN Markeri Tumoral IDEALI !!

Cancerul mamar

- **Receptorii estrogenic/progesteronic**–necesari pentru stabilirea tratamentului cu hormoni.
- Supraexprimarea **HER-2/neu** este legata de un prognostic slab si de raspunsul la tratamentul anti her-2
- **Ki67**–O proteina implicata in diviziunea celulara. Se coreleaza d.p cu numarul de celule aflate in diviziune

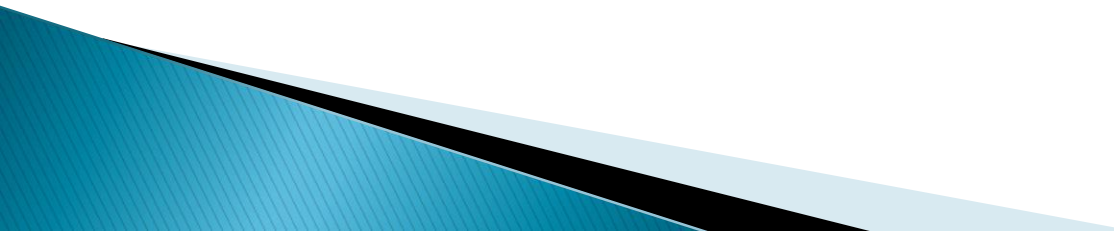
Optional:

- **BRCA1 /2**–Gene implicata in repararea ADN-ului. Mutatia genei predispune la aparitia cancerului ovarian/de san (>75% din cazuri)
- **Receptorii androgenici!**
- **Mammaprint/Oncotype**–un set de mutatii genetice pentru evaluarea sansei de recidiva

Cancerul mamar

- ▶ **CA 15-3** este un antigen "mucin-like", produs de catre celulele din carcinomul de san.
- ▶ Indicatia principala a CA 15-3 consta in monitorizarea terapiei, diagnosticul recurentelor si detectia metastazelor in carcinomul de san.
- ▶ Valori crescute ale CA 15-3, corelate cu masa tumorii, sunt prezente la aproximativ 70 % din pacientele cu carcinom de san metastazat, dar numai la 40 % in cazurile fara metastazare.
- ▶ Cresteri usoare si tranzitorii ale antigenului se gasesc si in carcinomul pulmonar, ovarian, endometrial, gastric, pancreatic, colorectal.
- ▶ Valori usor crescute au fost inregistrate si in conditii benigne (mastopatie, fibroadenom) in hepatite, ciroze hepatice, insuficienta renala, afectiuni pulmonare, ovariene.

Cancerul colonorectal

- ▶ **Antigenul carcinoembrionic (CEA)** este o glicoproteina oncofetală exprimată în mod normal în celulele mucozale ale fatului.
 - ▶ Acest antigen a fost folosit de foarte mult timp ca marker tumoral specific pentru detectarea **recidivării timpurii** a cancerului colonorectal.
 - ▶ CEA este supraexprimat în adenocarcinoame, în special în cancerul de colon, dar și în alte boli maligne
 - ▶ Statusul (mutant/non-mutant) al genei **RAS** (**KRAS/NRAS**)
- 

Cancerul de prostată

- ▶ PSA, antigenului specific prostatic
- ▶ PSA *total* este un marker tumoral sensibil, dar specificitatea lui este limitată de valorile fals pozitive întâlnite frecvent la bărbații cu hiperplazie prostatică benignă.
- ▶ 5–40% din PSA se găsește liber, restul fiind legat cu α 1-antichimotripsină, sub forma unui complex (PSA/ACT),
- ▶ Nivelul seric al complexului PSA/ACT este mai mare decât cel al PSA *liber* în cancerul prostatic comparativ cu hiperplazie prostatică benignă.

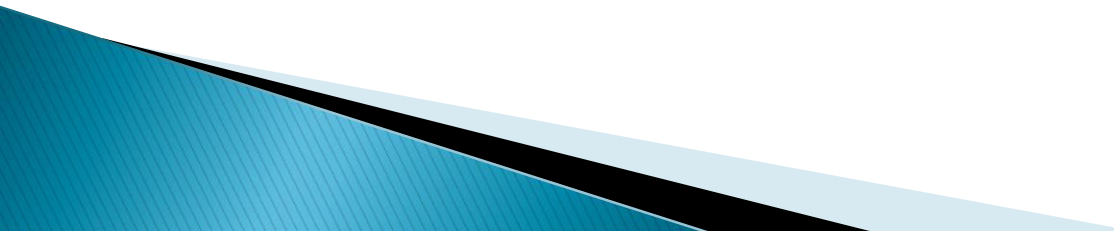
Cancerul bronhopulmonar

- ▶ Biomarkerii au schimbat fundamental modul de diagnostic/tratatment in CBP.
- ▶ Markeri umorali: **CYFRA 21-1; NSE; SCCA**. Orienteaza diagnosticul spre o forma histopatologica.
- ▶ Markeri celulari au devenit cei mai populari in selectarea tratamentului: **EGFR, ALK, PD-L1, BRAF**. Ajuta la alegerea unui tip de tratament.

Cancer ovarian

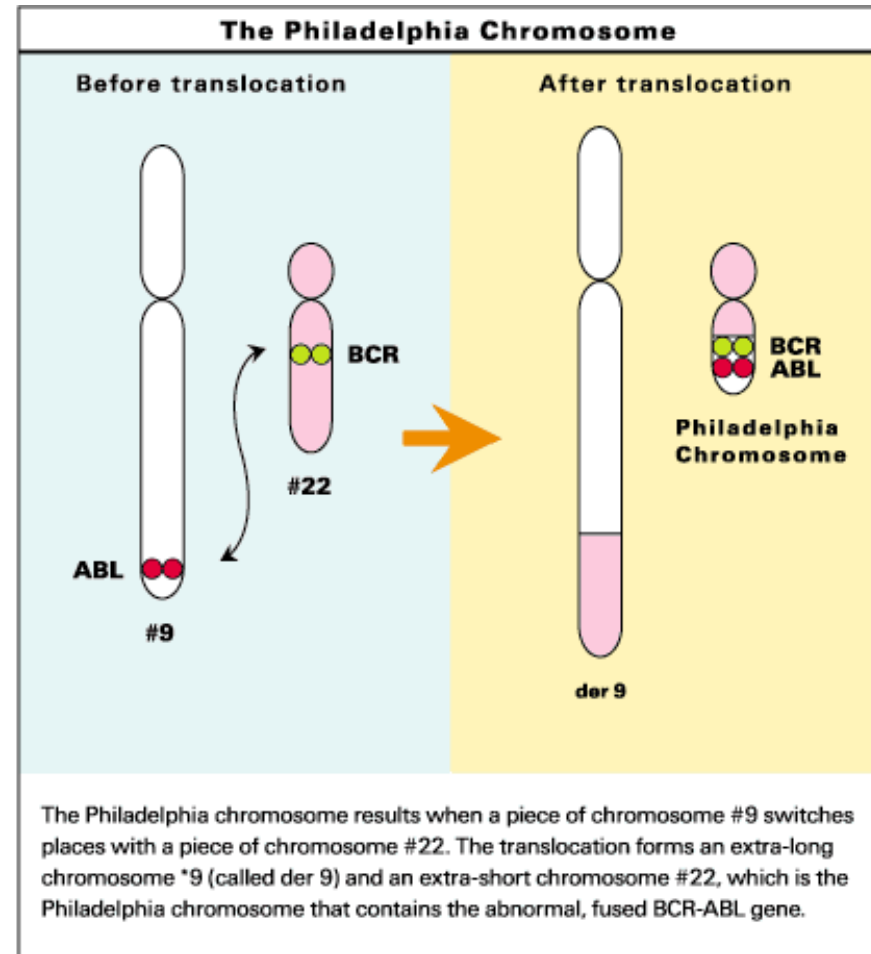
- ▶ **CA 125:** este o glicoproteină exprimată în mod normal în timpul dezvoltării fetale de către epitelul celomic
- ▶ Producția sa este suprimată la adult, valorile normale sunt sub 35 U/ml
- ▶ Este exprimată în celulele din **carcinomul ovarian seros**
- ▶ Nivelele crescute de CA 125 se corelează cu masa tumorii
- ▶ Datorită faptului că această glicoproteină, în concentrații ridicate, indică **recurența** bolii se obișnuiește ca după terminarea definitivă a tratamentului cancerului ovarian, să se determine concentrații CA125 la fiecare 3 luni pentru o perioadă de 2 ani, urmând ca după această perioadă să se determine mult mai rar
- ▶ Este folosit pentru monitorizarea tratamentului pacienților cu **cancer de sân**

Bolile hematologice

- ▶ Formarea proteinelor de fuziune prin translocare este foarte des intalnita.
 - ▶ Cel mai bun exemplu il constituie **cromozomul “Philadelphia”** din **leucemia limfocitara cronica**.
 - ▶ Pe langa aceste rearanjari cromozomale, cateva sute de schimbari citogenetice sunt folosite in scopul obtinerii unor informatii de prognostic aditional in diferite cazuri de boli maligne hematologice.
- 

Cromozomul "Philadelphia"

- ▶ Cromozomul "Philadelphia" marker tumoral specific din **leucemia limfocitara cronica**.
- ▶ Cromozomul Philadelphia (Ph1) format prin translocarea reciprocă între cromozomul 9 și cromozomul 22. $t(9;22)$.
- ▶ **BCR-ABL** proteină de fuziune (BCR-ABL) : o oncogena este translocata si fuzionează cu un promotor activ al unei alte gene, rezultatul fiind formarea unei proteine de fuziune care se secreta continuu, conducand in final la dezvoltarea unei clone maligne

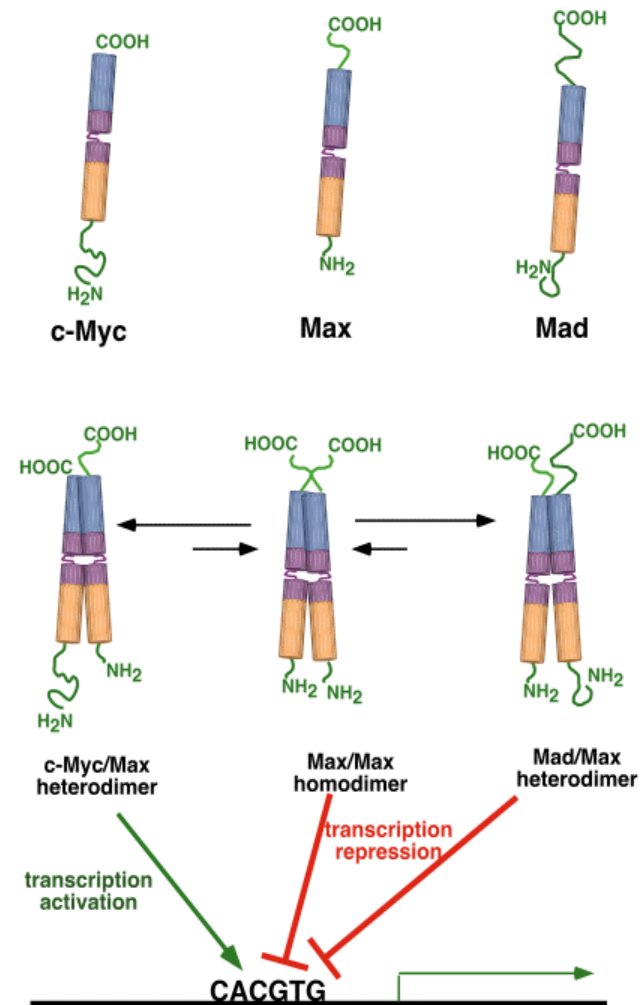


BCR ("breakpoint cluster region")

Abi stands for "Abelson", the name of a leukemia virus which carries a similar protein

Limfoame

- ▶ Rearanjari cromozomale, care deocamdata nu sunt folosite in clinica uzuala, ex: juxtapunerea si activari a genei **c-myc** în limfomului de tip Burkitt a leucemiilor



Stop: Max/Max and Mad/Max
Start: Myc/Max

Tumor marker	Type of tumor/tumors	Tissue and/or fluid tested		Neuroendocrine tumors, such as neuroblastoma, carcinoid tumors; small cell lung cancer. High levels of this marker can also be found in advanced prostate cancer.	
5-Protein signature (Ova1).	Ovarian cancer.	Blood.			
Alpha-fetoprotein (AFP)	Liver cancer (hepatocellular carcinoma); germ cell tumors; testicular cancer.	Blood.	Chromogranin A (CgA)		Blood.
BCR-ABL	Chronic myeloid leukemia (CML)	Blood, bone marrow.			
Beta-2-microglobulin (B2M)	Chronic lymphocytic leukemia (CLL); multiple myeloma; a number of lymphomas, comprising Waldenstrom macroglobulinemia.	Blood, urine, cerebrospinal fluid.	Chromosomes 3, 7, 17 aneuploidy and loss of 9p21 locus.	Bladder cancer.	Urine.
			Cytokeratin fragments 21-1.	Lung cancer.	Blood.
			Fibrin/fibrinogen.	Bladder cancer.	Urine.
Bladder tumor antigen (BTA)	Bladder cancer.	Urine.	HE4	Ovarian cancer.	Blood.
CA 15-3	Breast cancer. This marker can also be found in tumors of the ovaries, lung, pancreas and colon.	Blood.	Human chorionic gonadotropin (HCG)	Some types of germ cell tumors; ovarian cancer; testicular cancer; choriocarcinoma.	Blood.
CA 19-9	Colorectal cancer; pancreatic cancer; bladder cancer. High levels can also be found in other tumors of the digestive tract, such as bile ducts and stomach.	Blood.	Immunoglobulins (monoclonal gammopathy)	Excessive levels of immunoglobulin M (IgM) are associated with Waldenstrom macroglobulinemia; in multiple myeloma high levels of IgG are frequently observed, followed by IgA and IgM.	Blood.
CA 27-29	Breast cancer. High levels of this marker are also associated with cancers of the uterus, ovary, kidney, liver, pancreas, stomach, colon and lung.	Blood.			
			Free light chains of immunoglobulins, or Bence Jones protein if found in the urine.	Multiple myeloma.	Blood; urine.
CA 125	Epithelial ovarian cancer; primary peritoneal cancer; fallopian tube cancer; uterine cancer. High levels of this marker can also be found in women and men with cancer of the liver, lung, colon, breast and pancreas.	Blood.	Inhibin	Ovarian stromal cancer.	Blood.
			Lactate dehydrogenase (LDH)	Testicular cancer; germ cell tumors; melanoma; neuroblastoma; lymphoma.	Blood.
			Neuron-specific enolase (NSE)	Neuroendocrine tumors, such as neuroblastoma, carcinoid tumors; small cell lung cancer. High levels of this marker are also found in melanoma, pancreatic endocrine tumors and medullary thyroid cancer.	Blood.
Calcitonin	Medullary thyroid carcinoma (MTC). High levels of this marker can also be found in leukemias and lung cancers.	Blood.			
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Colorectal cancer; breast cancer; lung cancer. High levels of this marker can also be found in other malignancies, such as leukemia, melanoma and cancer of the liver, pancreas, thyroid, stomach, prostate, kidney, cervix, ovary and bladder.	Blood.	Nuclear Matrix protein 22 (NMP22)	Bladder cancer.	Urine.
			Prostate-specific antigen (PSA)	Prostate cancer.	Blood.
			Prostatic acid phosphatase (PAP)	Prostate cancer; multiple myeloma; lung cancer.	Blood.
			S-100	Melanoma.	Blood.
CD20	Non-Hodgkin lymphoma.	Blood.	Soluble mesothelin-related peptides (SMRP)	Mesothelioma.	Blood.
			Thyroglobulin	Thyroid cancer.	Blood.

Markeri tumoralni dobiveni određeni iz tkiva

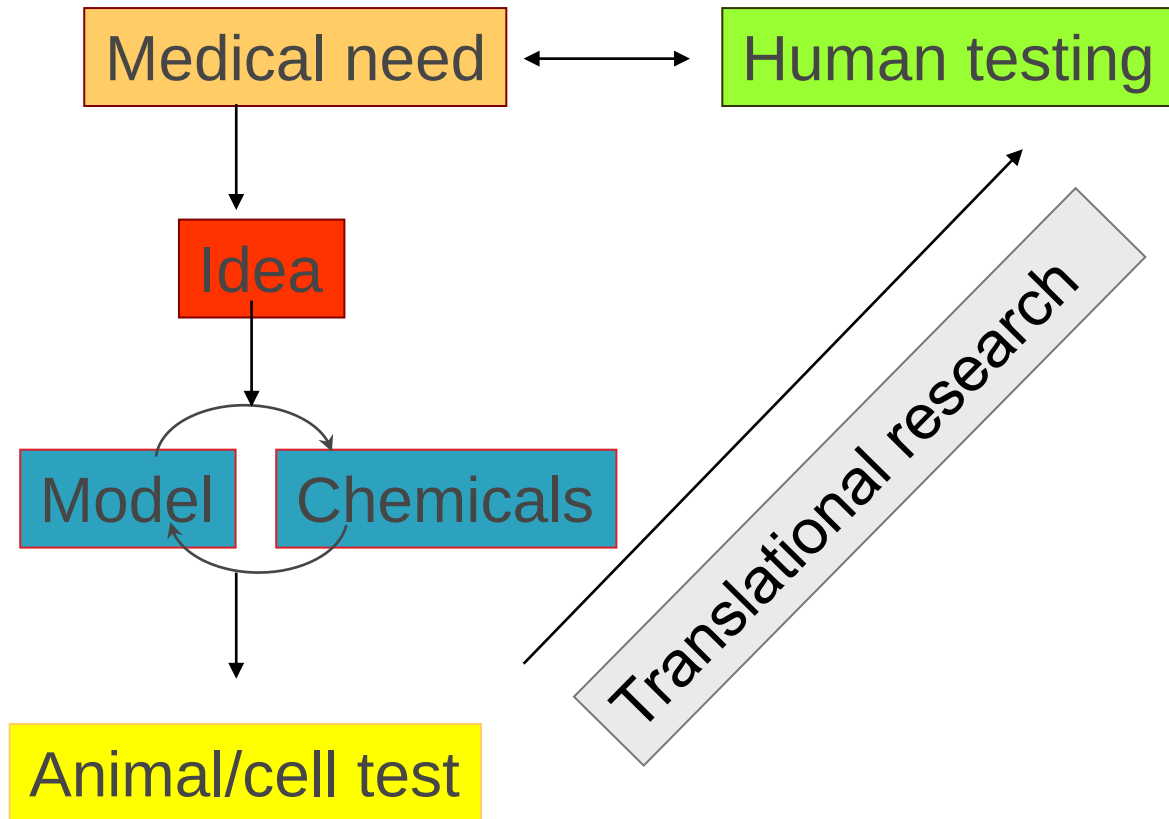
Tumor marker	Type of tumor/tumors	Application
21-Gene signature (Oncotype DX).	Breast cancer.	Assess the risk of tumor recurrence.
70-Gene signature (Mammaprint).	Breast cancer.	Assess the risk of tumor recurrence.
Anaplastic lymphoma kinase (ALK) (mutations).	Non-small cell lung cancer and anaplastic large cell lymphoma.	Diagnosis and determine the type of treatment.
BRAF (mutations).	Melanoma, colorectal cancer and thyroid cancer.	Diagnosis and determine the type of treatment in patients with melanoma.
Epidermal growth factor receptor (EGFR), or HER1	Cancers of the breast, head and neck, non-small cell lung, pancreas and colon.	Predict outcomes and determine the type of treatment.
HER2, or HER2/neu, erbB-2, EGFR2	Breast cancer, stomach cancer and esophageal cancer.	Predict outcomes and determine the type of treatment.
Hormone receptor (estrogen and progesterone)	Breast cancer and gynecologic malignancies, such as endometrial stromal sarcomas and endometrial cancers.	Predict outcomes and determine the type of treatment.
KIT	Gastrointestinal stromal tumor and mucosal melanoma.	Diagnosis and determine the type of treatment.
KRAS (mutations)	Advanced colorectal cancer and lung cancer.	Determine the type of treatment.
S-100	Melanoma.	Diagnosis. Blood tests allow for the follow-up of the clinical course of the disease.
Urokinase plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1).	Breast cancer.	To assess the aggressiveness of the malignancy and determine the type of treatment.

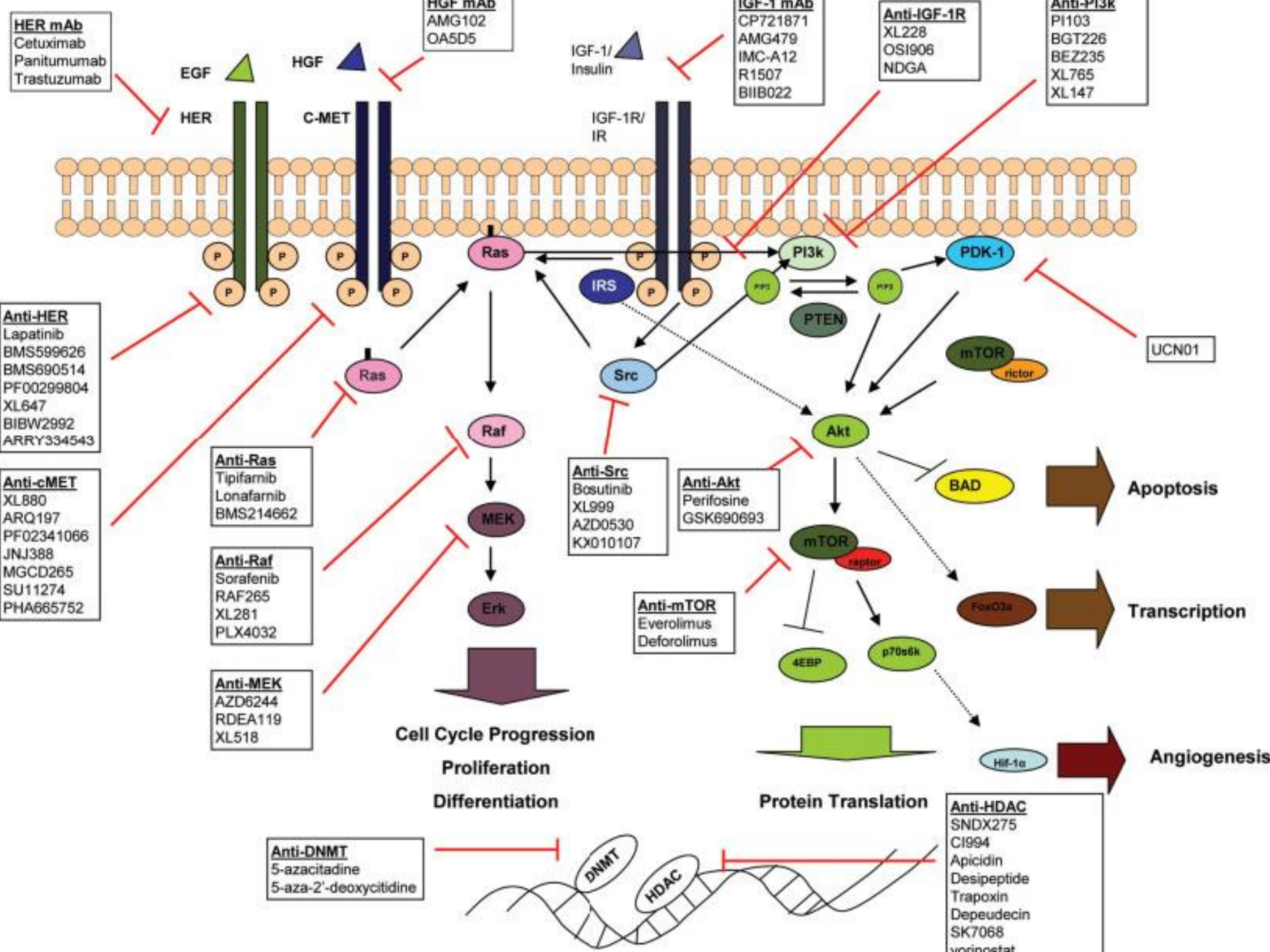
Teraia țintită

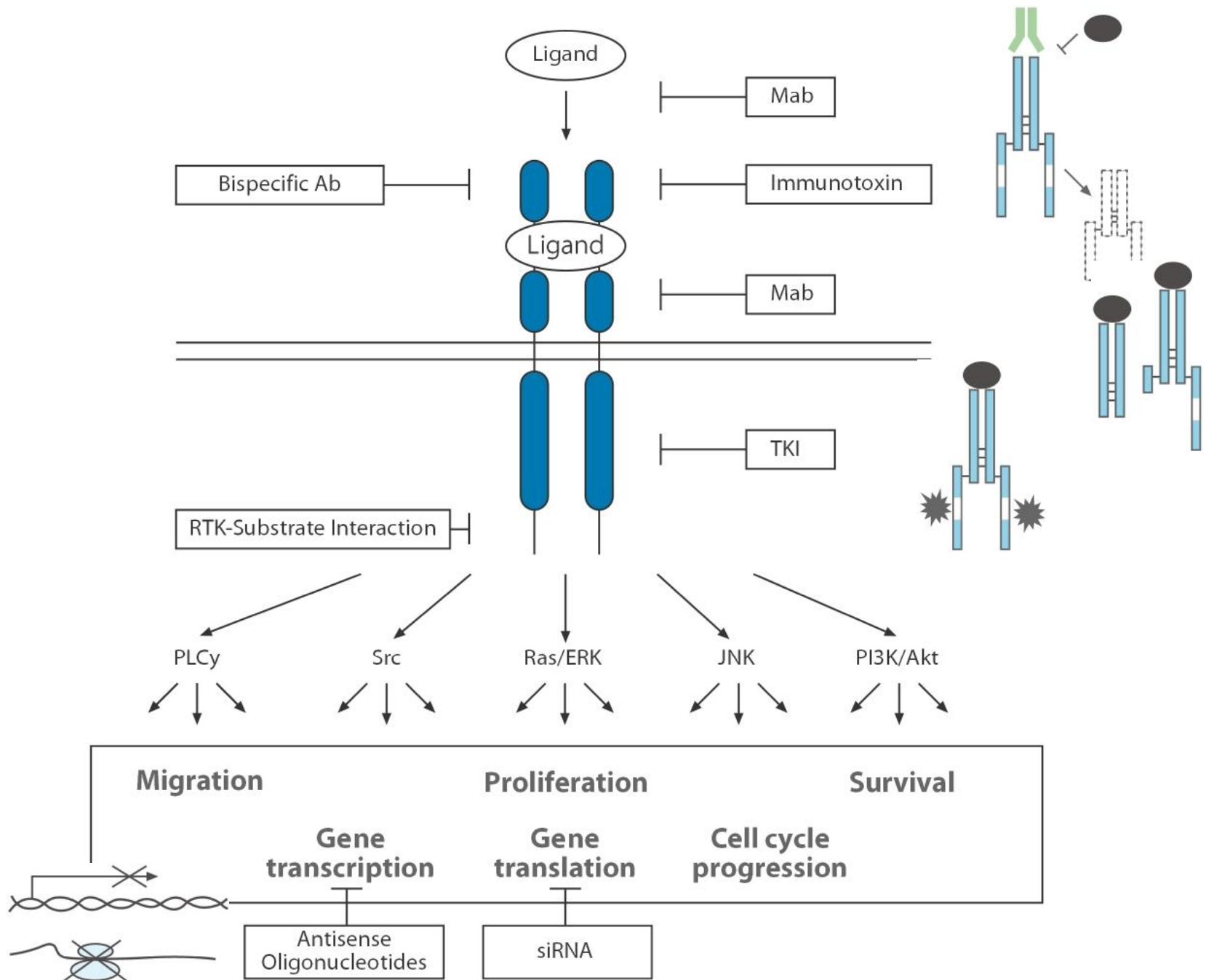
- ▶ Modalitate de tratament care inactivează proteine sau căi metabolice specifice doar celulei maligne



Folosirea Markerilor tumoral ca ținte terapeutice







CLINICAL PRESENTATION

Metastatic Disease →

- Establish histologic subtype^a with adequate tissue for molecular testing (consider rebiopsy⁹⁹ if appropriate)
- Smoking cessation counseling
- Integrate palliative care^c ([See NCCN Guidelines for Palliative Care](#))

HISTOLOGIC SUBTYPE^a

- Adenocarcinoma
- Large cell
- NSCLC not otherwise specified (NOS)

Squamous cell carcinoma

TESTING^{hh}

- Molecular testing
 - *EGFR* mutation testing (category 1)
 - *ALK* testing (category 1)
 - *ROS1* testing
 - *BRAF* testing
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁱⁱ
- PD-L1 testing^{ll}

- Molecular testing
 - Consider *EGFR* mutation and *ALK* testing^{jj} in never smokers or small biopsy specimens, or mixed histology^{kk}
 - Consider *ROS1* testing
 - Consider *BRAF* testing
 - Testing should be conducted as part of broad molecular profilingⁱⁱ
- PD-L1 testing^{ll}

TESTING RESULTS^{hh}

Sensitizing *EGFR* mutation positive ([see NSCL-18](#))

ALK positive ([see NSCL-21](#))

ROS1 positive ([see NSCL-24](#))

BRAF V600E positive ([see NSCL-25](#))

PD-L1 positive^{ll} and *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* negative or unknown ([see NSCL-26](#))

EGFR, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* negative or unknown, PD-L1 <50% or unknown ([see NSCL-27](#))

Sensitizing *EGFR* mutation positive ([see NSCL-18](#))

ALK positive ([see NSCL-21](#))

ROS1 positive ([see NSCL-24](#))

BRAF V600E positive ([see NSCL-25](#))

PD-L1 positive^{ll} and *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* negative or unknown ([see NSCL-26](#))

EGFR, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* negative or unknown, PD-L1 <50% or unknown ([see NSCL-28](#))

Activate Windows
Go to PC settings to activate

Herceptin (TrastuzuMAb) anti-HER MABs

