
MARKERI TUMORALI CU UTILITATE CLINICA IN CANCERUL BRONHOPULMONAR

Bioch.med.pr. Dorina Popa, EuSpLM

Dr.chim.Adina Stanciu, CP II

Formator Acreditat de MS

QUESTIONS

- ▶ **CBC poate fi depistat precoce?**

???

- ▶ **Există investigații de certitudine?**

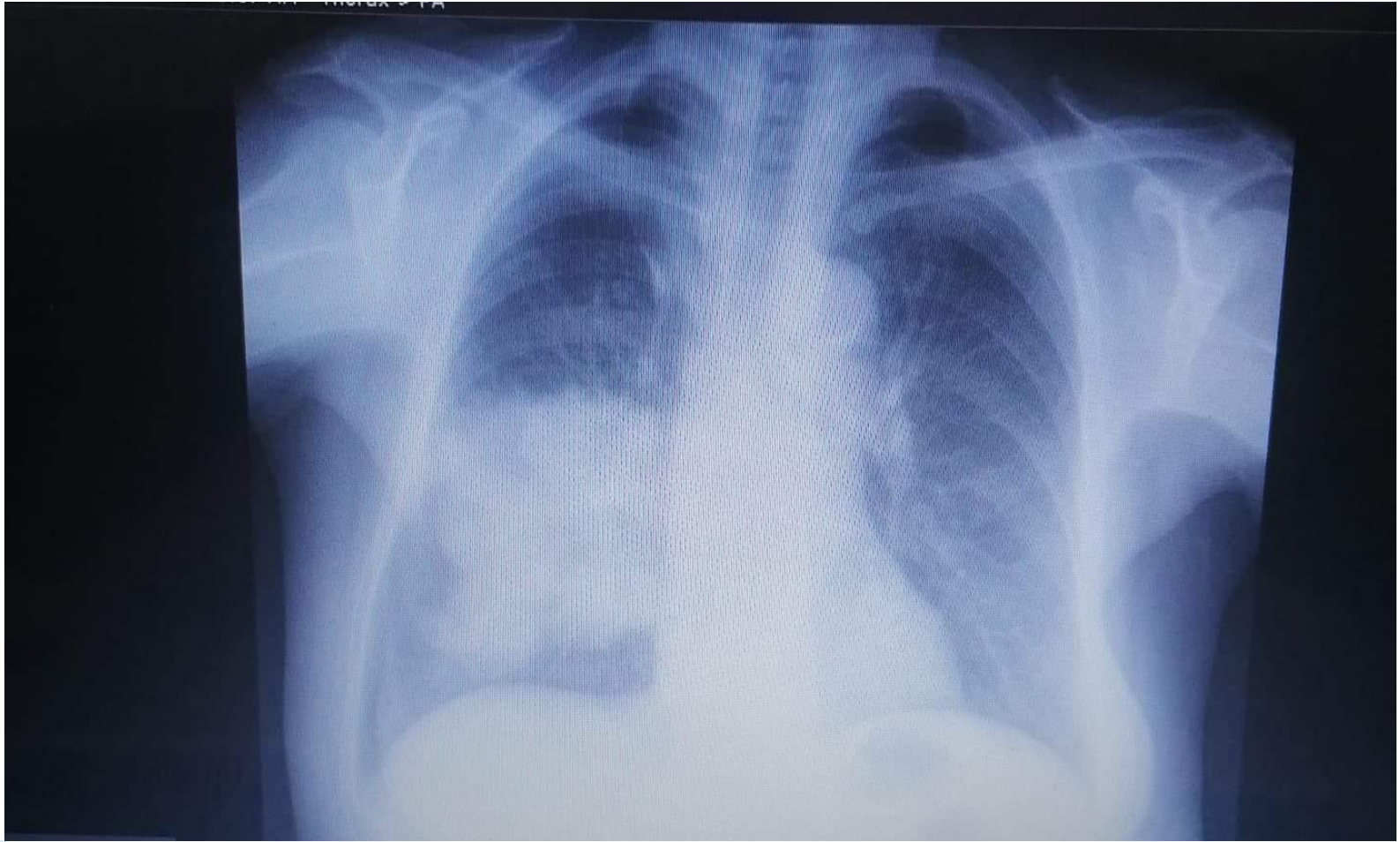
diagnostic, stadializare- imagistica (Rx,CT), biopsie ;

TMs (tipuri,subtipuri)

- ▶ **Clasificare (stadiu și histopatologie)**

Diagnostic Anatomopatologic

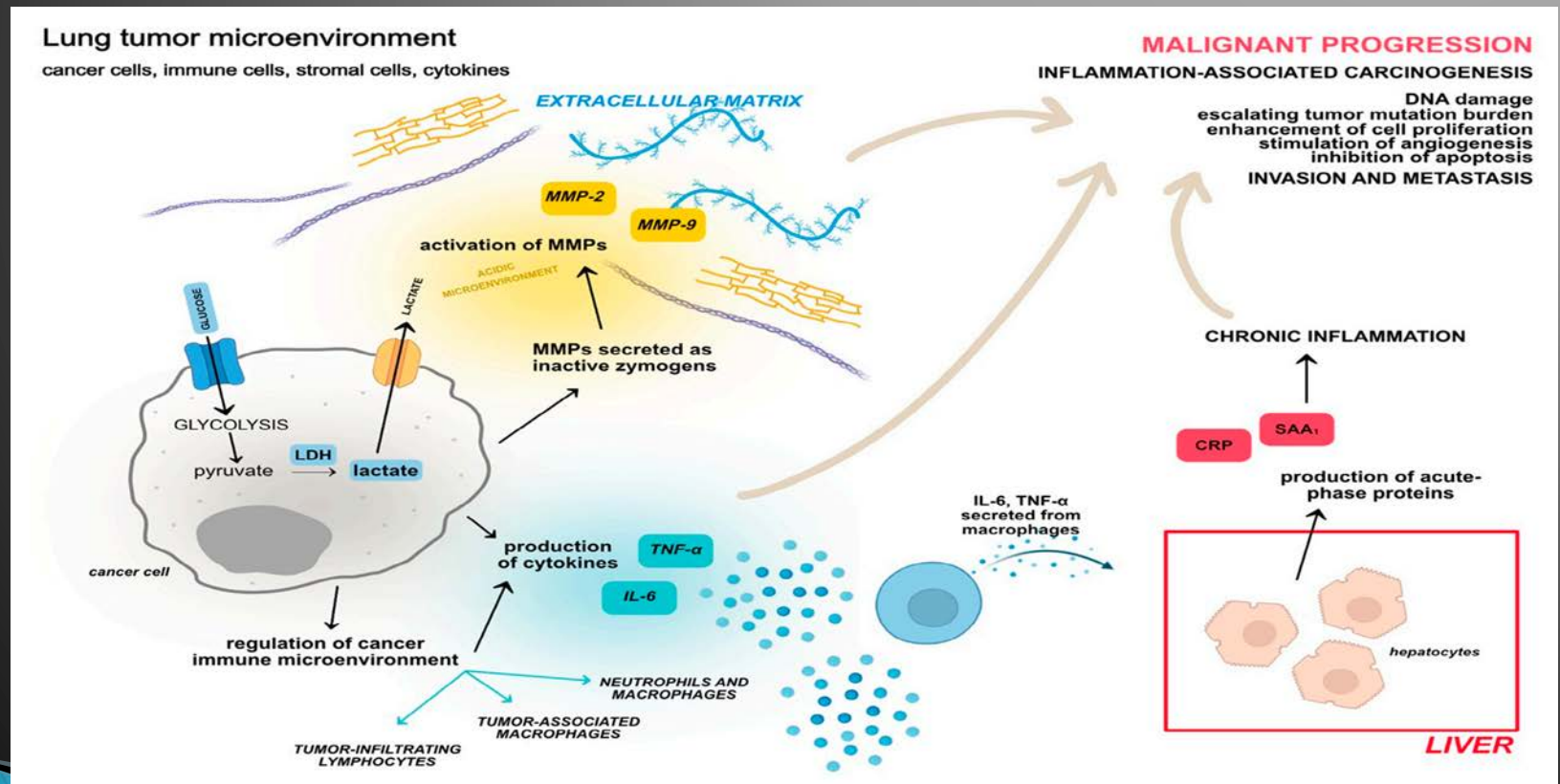
Screening radiologic TB



Cancerul pulmonar

- ▶ boală multifactorială cu un grup tumoral eterogen –îngreunează abordările diagnostice și terapeutice, precum și înțelegerea proceselor care stau la baza patogenezei sale [1]

Figure 1. A simplified diagram depicting the role of glucose, LDH, lactate, MMP-2, MMP-9, TNF- α , IL-6, SAA1, and CRP i



Cancerul pulmonar

USPSTF (The United States Preventive Services Task Force) SCREENINGUL ANUAL cu LDCT (low-dose computed tomography) ce poate preveni un număr substanțial de decese cauzate de cancerul pulmonar la:

- ▶ **persoanele cu risc ridicat** care :
 - au între 50 și 80 de ani și
 - au fumat cel puțin un pachet pe zi timp de 20 de ani
 - încă mai fumează sau au încetat în ultimii 15 ani
- ▶ **persoane cu risc intermediar**
 - Antecedente familiale de cancer pulmonar
 - Antecedente personale de alte tipuri de cancer sau boli pulmonare
- ▶ un **istoric familial de cancer pulmonar** a fost confirmat ca fiind **cel mai puternic predictor al bolii** la persoanele fără antecedente de fumat, în special la populațiile cu antecedente materne de LC [2]

Tipuri de LC

- NSCLC (75% –85%), cu subtipuri :adenocarcinm, SCC (squamous-cell carcinoma), LCC (large-cell carcinoma)
- SCLC

2.Lin H, Huang YS, Yan HH, et al. A family history of cancer and lung cancer risk in never-smokers: A clinic-based case-control study. Lung Cancer. 2015;89:94-98.

TM în LC – utilitate clinică

- ▶ Simptomatologie: în stadiile incipiente asemănătoare cu alte boli respiratorii sau răceli comune
majoritatea cancerelor diagnosticate în stadiul mediu sau terminal.

- ▶ **NU EXISTA** un TM cu utilitate dovedita pentru **screening-ul pacientilor asimptomatici**

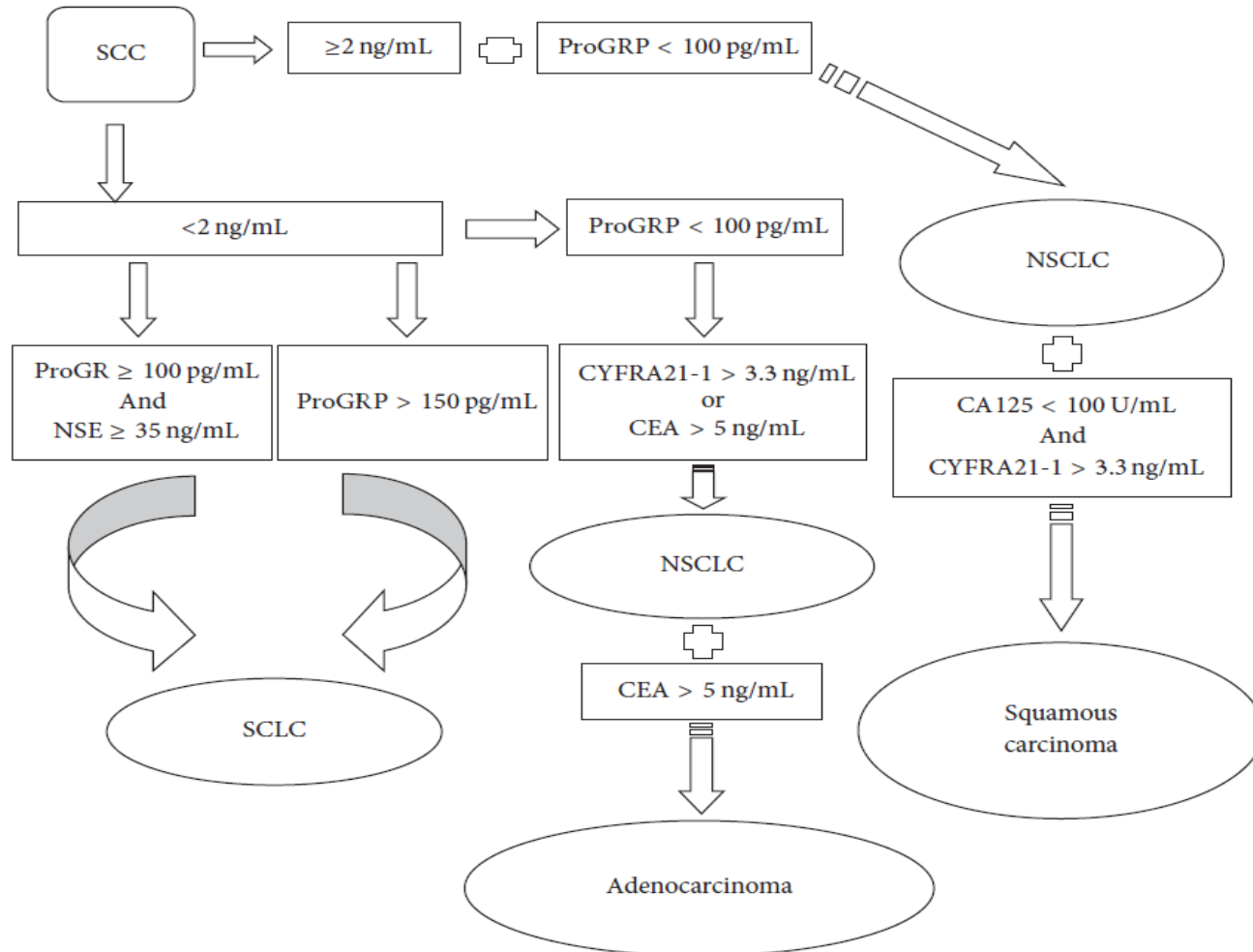
DAR

Exista un TM/ o combinatie de TMs care ar putea fi folosita pentru diagnosticul diferential al formatiunilor pulmonare de origine necunoscuta

- ProGRP, individual sau in combinatie cu NSE – diferentiere intre SCLC si NSCLC

- CYFRA 21-1, individual sau in combinatie cu SCC- diferentiere intre NSCLC si SCLC

TM în LC - utilitate clinică



TM în LC – utilitate clinică

TM recomandati pentru monitorizarea tratamentului si a evolutiei bolii in CBC

1.NSCLC

- **Adenocarcinom** **CEA + LDH + Feritina**
- **Carcinom cu celule scuamoase** **SCC + CYFRA 21-1 + LDH + Feritina**
- **Carcinom cu celule mari** **CYFRA 21-1 + TPA + LDH + Feritina**

2.SCLC

NSE + ProGRP + LDH

TM în LC – utilitate clinică

**Optiuni pentru testari si investigatii paraclinice
in managementul NSCLC sau SCLC**

Modele bazate pe combinatii de:

1. TM

CEA SCC, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP

2. TM+: markeri de inflamatie acuta

CEA, SCC, CYFRA 21-1, NSE, ProGRP, TPA, LDH, Feritina

3: TM+ cu biomarkeri imagistici (analiza radiomica)

**Valori “over technical limit” - testari cu dilutie
pentru monitorizarea evolutiei bolii si a eficacitatii terapiei**

Rolul specialistului din LM

- ▶ **Eroarea de laborator** – "orice efect real sau potențial negativ asupra managementul pacientului,,.
 - ▶ Erorile din faza de pre-examinare (Manualul de recoltare – Respectarea ordinii de prelevare a probelor biologice cf. Ghiduri internationale World Health Organization - WHO; Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) : (I) tuburi sterile, (II) tuburi cu gel si (III) tuburi continand aditivi).
 - ▶ Erorile din faza post-examinare
 - ▶ **"This Error Makes the Doctors Angry"** (S. Westgard)
 - cele mai evidente pentru medicul trimitator
 - genereaza cele mai frecvente reactii negative fata de rezultatele neconforme ("sigur s-a gresit la laborator!")
 - ▶ Colaborarea cu clinicianul!!!
 - ▶ Trasabilitatea pacientului (LIS, HIS, EHR/DES)
- "Laboratory test results are reported to be important in around 70% of medical decisions."**[3]

Rolul specialistului din LM

Faza pre-examinare

- ▶ **colectarea** probelor biologice
 - Marcarea tuburilor de recoltare trebuie efectuata obligatoriu in prezenta pacientului!
 - Materialul biologic recoltat in conditii corespunzatoare (pe gheata, pe anticoagulant, pe HCl etc.).
 - Tuburile si tipul de anticogulant (citrata de sodiu 0.105 M - raport citrat de sodiu/sange = 1/9, EDTA sau heparina) trebuie selectate corect si cu prevenirea coagulării parțiale a probei **transportarea** acestora (ex.centrifugare la 4°C in maximum 30 minute de la recoltare)
 - ▶ **stocarea** conform instructiunilor.
- In functie de stabilitatea markerilor tumorali in ser/plasma –timp variabil (ore/ zile) la frigider (4°C) sau o perioada mai lunga la temperaturi ≤ -20 °C sau la ≤ -70 °C.

Rolul specialistului din LM

INTERFERENTE

- tratamentul** cu o doza mai mare de 5 mg/zi de **biotina sau vitamina H** (inclusa de obicei in majoritatea formulelor de B complex si in combinatie cu acid lipoic) poate duce la interferente cu biotina din trusele ELISA, ECLIA, CLIA, FIA. Se recomanda ca recoltarea de sange sa se faca dupa minimum 8 ore de la ultima administrare;
- diagnosticul sau tratamentul cu **izotopi radioactivi** poate duce la interferente cu radiatia gamma emisa de izotopii folositi pentru marcare in kiturile **RIA**;
- titrurile foarte crescute de anticorpi** anti-streptavidina si anti-ruteniu - rezultate neconcludente;
- administrarea de **anticorpi monoclonali proveniti de la soarece** in scop diagnostic sau terapeutic poate interfera cu anticorpilor din kit-ul de lucru - rezultate neconcludente.

Rolul specialistului din LM

- ❑ **CYFRA 21-1** (citokeratina 19) – diagnosticul diferential al NSCLC

Limite si interferente: concentratie crescuta (fumatori)

- ❑ **SCC**– diagnosticul diferential al NSCLC, in special al cancerului cu celule scuamoase, de preferat in combinatie cu CYFRA 21-1.

Limite si interferente: concentratie crescuta (psoriasis, eczema)

- ❑ **NSE** - diagnosticul diferential al SCLC

Limite si interferente: concentratie crescuta (fumatori); hemoliza interfera cu testul, deoarece eritrocitele contin NSE.

- ❑ **ProGRP** - diagnosticul diferential al SCLC

Limite si interferente: insuficienta renala conduce la rezultate fals-pozitive; evaluarea functiei renale trebuie efectuata obligatoriu inaintea determinarii ProGRP

- **Feritina**

Limite si interferente: administrare de antitiroidiene de sinteza, vitamina C

LDH

Limite si interferente: hemoliza, afectiuni cutanate etc.

Rolul specialistului din LM

Faza de examinare

- (7 – 13.3% din totalul erorilor)

- Anumiti analiti (SCC, CYFRA 21-1, MMP-9 etc.) prezenti si in saliva (prevenire contaminare probe);

Interferente analitice asociate cu statusul biologic al pacientului

Rezultate fals negative

- ▶ viteza crescuta de metabolizare sau de excretie;
- ▶ formarea de complexe imune cu anticorpii circulanti;
- ▶ metastazele tumorii primare pierd frecvent capacitatea de a sintetiza TM specific
- ▶ numar scazut de celule maligne;
- ▶ biomarkerul ramane in celula sau pe suprafata celulei (tumora incapsulata);
- ▶ vascularizarea slaba a tesutului tumoral – TM nu ajunge in circulatia sanguina;

Rezultate fals pozitive

- ▶ afectiunile cutanate asociate cu hiperkeratinizare (psoriazis, eczema: SCC)

TM în LC – utilitate clinică

- ▶ **HSP90 α** (heat shock protein 90 α)
 - “proteine de stres” – ușor stimulate de factori fizici (febră, boli contagioase, formațiuni tumorale)
 - **potențial indicator de diagnostic** al cancerului pulmonar(înalt exprimat în stadiu clinic tardiv/cu volumului tumoral mare/cu metastaze limfatice [4].
- ▶ de studiat utilitatea în stadializarea bolii si utilitatea prognostica

4. https://www.hindawi.com/journals/jhe/2021/6929971/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=HDW_MRKT_GBL_SUB_ADWO_PAI_DYNA_JOUR_X_PCUPS&gclid=EAlaIQobChMI0Luzjc6E-gIV5JBoCR1vXQHVEAAyAAEgKymfD_BwE

TM în LC – utilitate clinică

Diagnostic, stadializare, monitorizare

National Cancer Institute (2021) {5}

▶ markerii tumorali

– “testați prin imunofenotipare și imunohistochimie pentru a ajuta la diagnosticarea cancerului și pentru a face distincția între diferitele tipuri de cancer”

– “informații despre un cancer: cât de agresiv este acesta, dacă poate fi tratat cu un terapie țintită sau dacă răspunde la tratament”

Analit		Proba biologică	Utilitate clinică
BRAF V600 mutations	non-small cell lung cancer	tumor	To help determine treatment
CEA	non-specific biomarker	blood	To keep track of treatments efficacy and check if cancer has come back or spread
Cytokeratin fragment 21-1	lung cancer	blood	To help in monitoring for recurrence
EGFR gene mutation	non-small cell lung cancer	tumor	To help determine treatment and prognosis
KRAS gene mutation	non-small cell lung cancer	tumor	To help determine treatment
NSE	small cell lung cancer	blood	To help în diagnosis and treatment assesing__
Programmed death ligand 1 (PD-L1)	non-small cell lung cancer	tumor	To help determine treatment
ROS1 gene rearrangement	non-small cell lung cancer	tumor	To help determine treatment

▶ [5.https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-list](https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-list)

TM în LC – utilitate clinică

Markeri tumorali pentru cancerul pulmonar

Antigenul carcinoembrionar (CEA), antigenul de carcinom cu celule scuamoase (SCC), enolaza neuron-specifică (NSE), fragmentul de citokeratină 19 (CYFRA) și peptida de eliberare a pro-gastrinei (proGRP) [6]

- ▶ Sensibilitate :
 - CEA –adenocarcinom
 - SCC și CYFRA – carcinom cu celule scuamoase
 - NSE și proGRP – carcinomul cu celule mici.
- ▶ SCLC (small cell lung cancer) – Concentrații semnificativ crescute de ProGRP și NSE
- ▶ ProGRP
 - poate fi utilizat pentru a monitoriza boala sub chimioterapie
 - marker tumoral valoros pentru detectarea și monitorizarea SCLC
 - În carcinoamele pulmonare fără celule mici
 - rol diagnostic pentru discriminarea NSCLC față de SCLC.
- ▶ CYFRA 21-1
 - utilitate de monitorizare a bolii la pacienti cu NSCC sub chimioterapie

TM în LC – utilitate clinică

CONCLUZII

- ❑ CYFRA 21-1, SCC, CEA, NSE și ProGRP - cei mai utilizați TMs pentru monitorizarea cancerului bronhopulmonar.
- ❑ TM – pot fi rapid și precis determinați în orice LM laborator și cu costuri reduse raportat la testele genetice.
- ❑ Necesitatea în viitor a alocării de resurse pentru implementarea modelului combinat radiomică – TMs în vederea optimizării:
 - diagnosticului diferentia
 - predicției riscului de recurență și metastază