

Conferința de Cancer Bronhopulmonar Ediția a IX-a

Complicatul traseu
medico-socio-economic
al persoanei cu
cancer bronhopulmonar

Dezbateri: Serviciile sociale și paliatia în România

8-9 Septembrie 2023

ONLINE **Coordonator:**
Conf. Univ. Dr. **Alin Demetrian**

Organizator evenimente: **Andra Bumbac**
Mobil: **0756 030 372**
E-mail: **andra.bumbac@houston.ro**



ROLUL GENETICIANULUI ÎN MANAGEMENTUL MULTIDISCIPLINAR AL PACIENTULUI CU NEOPLASM BRONHOPULMONAR

CONF. DR. CĂTANĂ ANDREEA

UMF CLUJ-NAPOCA, IOCN, CLUJ, AGMP ROMÂNIA

catanaandreea@gmail.com

ESTE CANCERUL BRONHOPULMONAR O BOALĂ GENETICĂ?

Studiu Rev. Nature, 2010 ([W. Lee](#), et all)
LUNG CANCER TUMOUR SEQUENCING

23.000 mutații

>50,000 SNP s (530 validate)

Rata mutațională **17.7 %** per MB

Rata mutațională : 5 mutatii nefumători/**49** mutații fumători

La fiecare **15 țigări – 1 mutație nouă**

Vol 465|27 May 2010|doi:10.1038/nature09004

nature

LETTERS

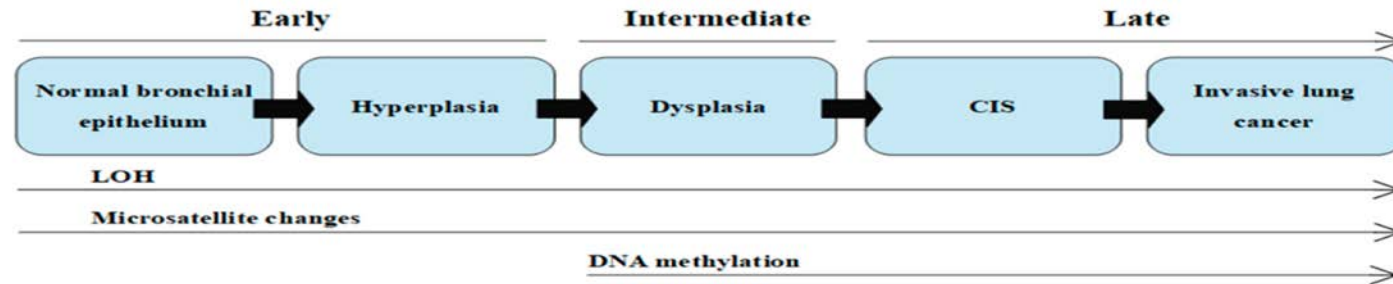
The mutation spectrum revealed by paired genome sequences from a lung cancer patient

William Lee¹, Zhaoshi Jiang¹, Jinfeng Liu¹, Peter M. Haverty¹, Yinghui Guan², Jeremy Stinson², Peng Yue¹, Yan Zhang¹, Krishna P. Pant¹, Deepali Bhatt², Connie Ha², Stephanie Johnson⁴, Michael I. Kennemer¹, Sankar Mohan³, Igor Nazarenko³, Colin Watanabe¹, Andrew B. Sparks², David S. Shames³, Robert Gentleman¹, Frederic J. de Sauvage², Howard Stern⁴, Ajay Pandita⁵, Dennis G. Ballinger³, Radoje Drmanac³, Zora Modrusan², Somasekar Seshagiri² & Zemin Zhang¹



ESTE CANCERUL BRONHOPULMONAR O BOALĂ GENETICĂ? DA

- Rezultatul acumulării unor modificări celulare **genetice și epigenetice**, cu dezvoltarea unei clone celulare care are caracteristici moleculare noi (**reprogramare genetică**)
- **Afecțiune a ciclului celular** cu alterarea mecanismelor de control a diviziunii celulare normale (mutații)



- **GENETIC** dar **NU EREDITAR** (componentă ereditară < 10%)
- Majoritatea pacienților cu NBP sunt fumători, doar **10-15%** din fumători dezvoltă NBP ↔ susceptibilitate genetică individuală
- **4-7** mutații **DRIVER** succesive
- **8-15** ani pentru o tumoră de aproximativ 1 cm în diametru, micromestaze precoce, **40%** la dg.
- **HETEROGENITATE GENETICĂ TUMORALĂ ↑↑↑**

ECHIPA ONCOLOGICĂ MULTIDISCIPLINARĂ (TB)

NAVIGATOR PACIENȚI
IMAGIST
PNEUMOLOG
ANATOMOPATOLOG
GENETICIAN
ONCOLOG
CHIRURG
RADIOTERAPEUT
IMUNOLOG
ASISTENT MEDICAL
PSIHOLOG
NUTRIȚIONIST



EVALUAREA PREDISPOZIȚIEI
EREDITARE ÎN CANCER
(TESTARE GERMINALĂ
SÂNGE/SALIVĂ)

PROFIL MOLECULAR TUMORAL
(ANALIZA SOMATICĂ TUMORALĂ)



PROGNOSTIC
TRATAMENT ȚINTIT MOLECULAR

TESTAREA MOLECULARĂ GERMINALĂ PENTRU EVALUAREA RISCULUI EREDITAR ÎN CANCER

- Diagnostic de cancer bronhopulmonar la nefumători
- Diagnostic de cancer bronhopulmonar la nefumători cu rude diagnosticate cu cancer pulmonar sau alte tipuri de cancer
 - Analiza ADN constituțional
- Un rezultat pozitiv la o persoană sănătoasă NU este sinonimă cu boala, constituie unul din factorii de risc pentru apariția acesteia.

B.V. 35 ani

AHC - tatăl cu neoplazie bronhopulmonară, 39 ani, nefumător

APP

- 2021 – tumoră Phyllodes malignă, sân drept
- pT(2)2N(sn)0MxL0V0R0 (mastectomie cu reconstrucție)

2022 ianuarie

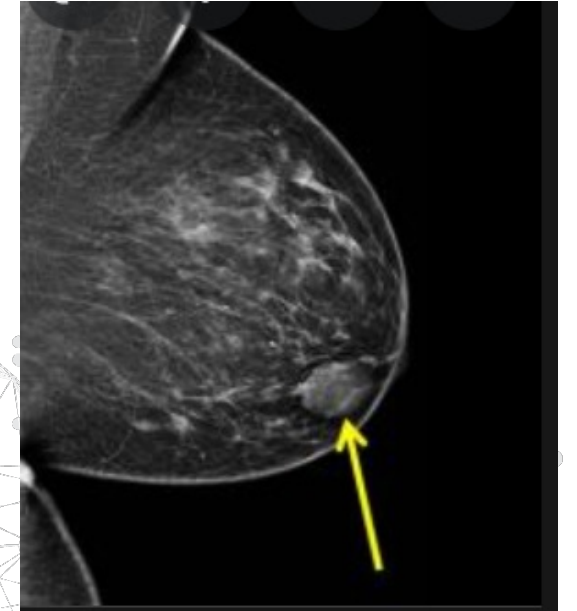
PET-CT - Formațiune tumorală pulmonară LIS cu micronoduli LIS sateliți – META?

- Intervenție chirurgicală – lobectomie inferioară stângă/disecție limfonodulară
- HP (IHC)– adenocarcinom pulmonar pT2aL1V0R0pN1
- Testare moleculară somatică (MTB)
 - ✓ EGFR (Leu858Arg) cu FA 35%
 - ✓ TP53 (Arg306Ter) cu FA 70%

Tratament

Chimioterapie (4X Carboplatin si Pemetrexed, 1/21 zile)

Osimertinib (3 ani) – trial ADAURA



Testare germinală pozitivă SCREENING ȘI PROFILAXIE ONCOLOGICĂ

RECOMANDARI:

Se recomandă evitarea factorilor de risc carcinogeni: fumatul, expunerea la radiații (inclusiv imagistica care utilizează radiații ionizante, consumul de alcool, carbohidrați concentrați și lipide saturate. **Sunt recomandate adoptarea unui stil de viață cu o dietă echilibrată și activitate fizică zilnică.**

Profilaxia ONCOLOGICĂ în sindromul Li Fraumeni (TP53) (conform ghidurilor NCCN 2021)

1. **Profilaxia cancerului mamar contralateral.** Având în vedere că purtătoarele mutațiilor patogene *TP53* au un risc de aproape 100% de a dezvolta neoplasm mamar până la vârsta de 60 ani, se recomandă:

- RMN mamar, anual (opțional mamografie 3D)
- Mastectomie profilactică bilaterală cu reconstrucție mamară

Luând în considerare defectul molecular identificat, vârsta pacientei și contralateralitatea leziunii mamare, se recomandă consult chirurgical în vederea efectuării mastectomiei bilaterale cu reconstrucție mamară.

2. **Profilaxia celorlalte forme de cancer specifice Li Fraumeni:**

- Examen clinic multidisciplinar, anual.
- RMN "full body", inclusiv cerebral anual, pentru profilaxia **sarcoamelor** și a celorlalte tumori asociate Li Fraumeni (**osteosarcom cerebral, plămân, adrenocortical, ovarian**).
- Colonoscopie, o dată la 2 ani, pentru profilaxia **cancerului de colon**.
- Consult dermatologic și dermatoscopie, anual pentru profilaxia **melanomului malign**.
- Consiliere ginecologică în ceea ce privește opțiunile reproductive.

Opțional: eradicarea infecției *Helicobacter Pylori* +/- gastroscopie pentru profilaxia neoplasmului gastric.

3. **Informarea rudelor de grad. I și II** privind posibilitatea existenței statusului de purtător pentru mutația patogenă, cu recomandarea și îndrumarea acestora pentru consult genetic, testare moleculară și screening profilactic corespunzător. Testarea minorilor pentru mutații germinale implicate în etiopatogenia neoplasmelor cu componentă ereditară nu este recomandată decât după vârsta de 18 ani. Cu toate acestea, în cazul purtătorilor pentru mutații patogene *TP53*, se poate efectua testarea genetică presimptomatică înaintea vârstei de 18 ani, având în vedere heterogenitatea fenotipică precum și debutul precoce al unor leziuni maligne.

NM_000546.6(TP53):c.916C>T (p.Arg306Ter) AND Li-Fraumeni syndrome

Clinical significance: Pathogenic (Last evaluated: Nov 10, 2021)

Review status: ★☆☆☆

Based on: 1 submission [Details]

Record status: current

Accession: RCV000232963.10

Allele description [Variation Report for NM_000546.6(TP53):c.916C>T (p.Arg306Ter)]

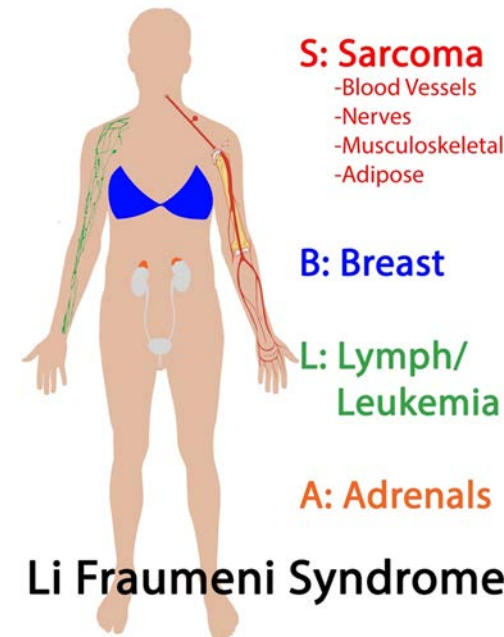
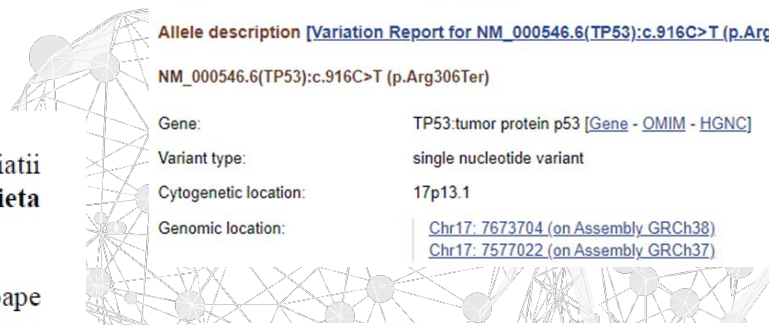
NM_000546.6(TP53):c.916C>T (p.Arg306Ter)

Gene: TP53:tumor protein p53 [Gene - OMIM - HGNC]

Variant type: single nucleotide variant

Cytogenetic location: 17p13.1

Genomic location: [Chr17: 7673704 \(on Assembly GRCh38\)](#)
[Chr17: 7577022 \(on Assembly GRCh37\)](#)



IMPLICAȚII EMOȚIONALE

Consiliere psihologică

CONSILIERE GENETICĂ FAMILIALĂ

RR pentru rudele de gradul I este de 50%

Fiul, 5 ani

Fratele 36 ani

MD Anderson
Cancer Center
Making Cancer History

Li-Fraumeni Syndrome Screening - Pediatric

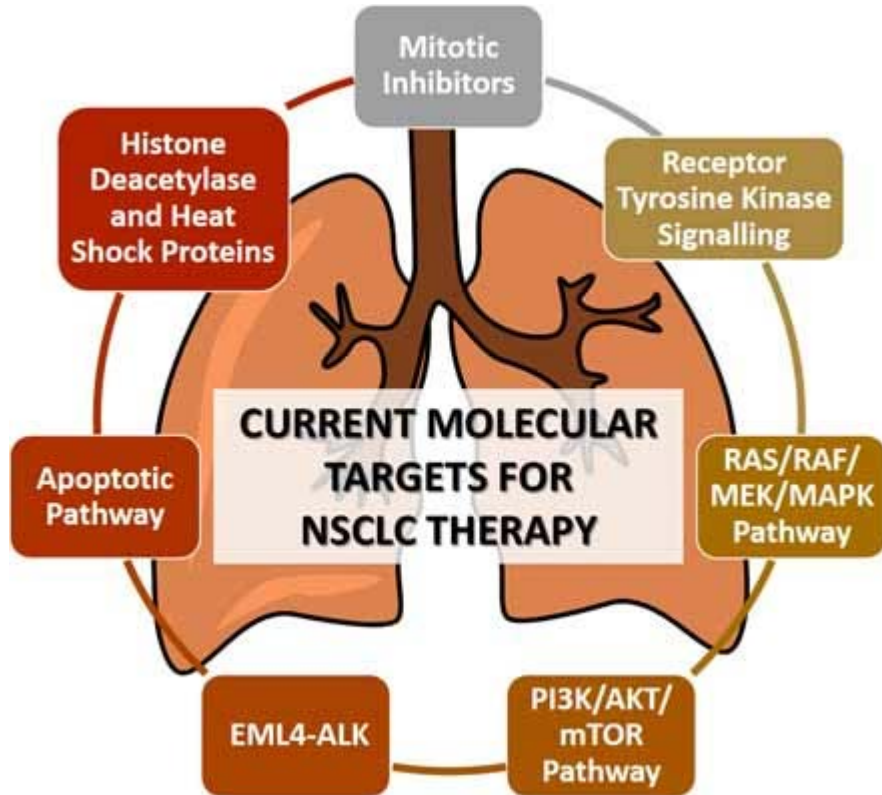
Disclaimer: This algorithm has been developed for MD Anderson using a multidisciplinary approach considering circumstances particular to MD Anderson's specific patient population, services and structure, and clinical information. This is not intended to replace the independent medical or professional judgment of physicians or other health care providers in the context of individual clinical circumstances to determine a patient's care.

Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) – Pediatric Screening Guidelines

Cancer	Age			Frequency
	0-1 Year	1-10 Years	10-20 Years	
General	Physical exam/targeted review of systems • Neurological exam	Physical exam/targeted review of systems • Neurological exam	Physical exam/targeted review of systems • Neurological exam • Thyroid • Skin	Every 6 months
Adrenocortical Tumor (ACT) and Others	• Education of signs and symptoms (virilization, Cushing's syndrome, hypertension) • Testosterone, DHEAS, HCG, AFP, ACTH, urinalysis	• Education of signs and symptoms (virilization, Cushing's syndrome, hypertension) • Testosterone, DHEAS, HCG, AFP, ACTH, urinalysis	• Education of signs and symptoms (virilization, Cushing's syndrome, hypertension) • Testosterone, DHEAS, HCG, AFP, ACTH, urinalysis	• Every 6 months (until 10 years old) • Annually (10-20 years old)
	Ultrasound of abdomen and pelvis	Ultrasound of abdomen and pelvis	Whole body MRI	• Every 6 months for ultrasound • Annually for whole body MRI
Brain	• Education of signs and symptoms (vomiting, headaches, vision changes) • Brain MRI ¹	• Education of signs and symptoms (vomiting, headaches, vision changes) • Brain MRI ¹	• Education of signs and symptoms (vomiting, headaches, vision changes) • Brain MRI ¹	Annually
Sarcoma (begin at 2-3 years – based on family history/clinical judgement)	N/A	Whole body MRI	Whole body MRI	Annually
Leukemia/ Lymphoma	• Education of signs and symptoms (anemia, pallor, fatigue, bruising, petechiae) • CBC with differential, erythrocyte sedimentation rate, lactate dehydrogenase	• Education of signs and symptoms (anemia, pallor, fatigue, bruising, petechiae) • CBC with differential, erythrocyte sedimentation rate, lactate dehydrogenase	• Education of signs and symptoms (anemia, pallor, fatigue, bruising, petechiae) • CBC with differential, erythrocyte sedimentation rate, lactate dehydrogenase	• Every six months (until 10 years) • Annually (10-20 years old)
Melanoma	N/A	N/A	Refer to Dermatology service as necessary	Annually

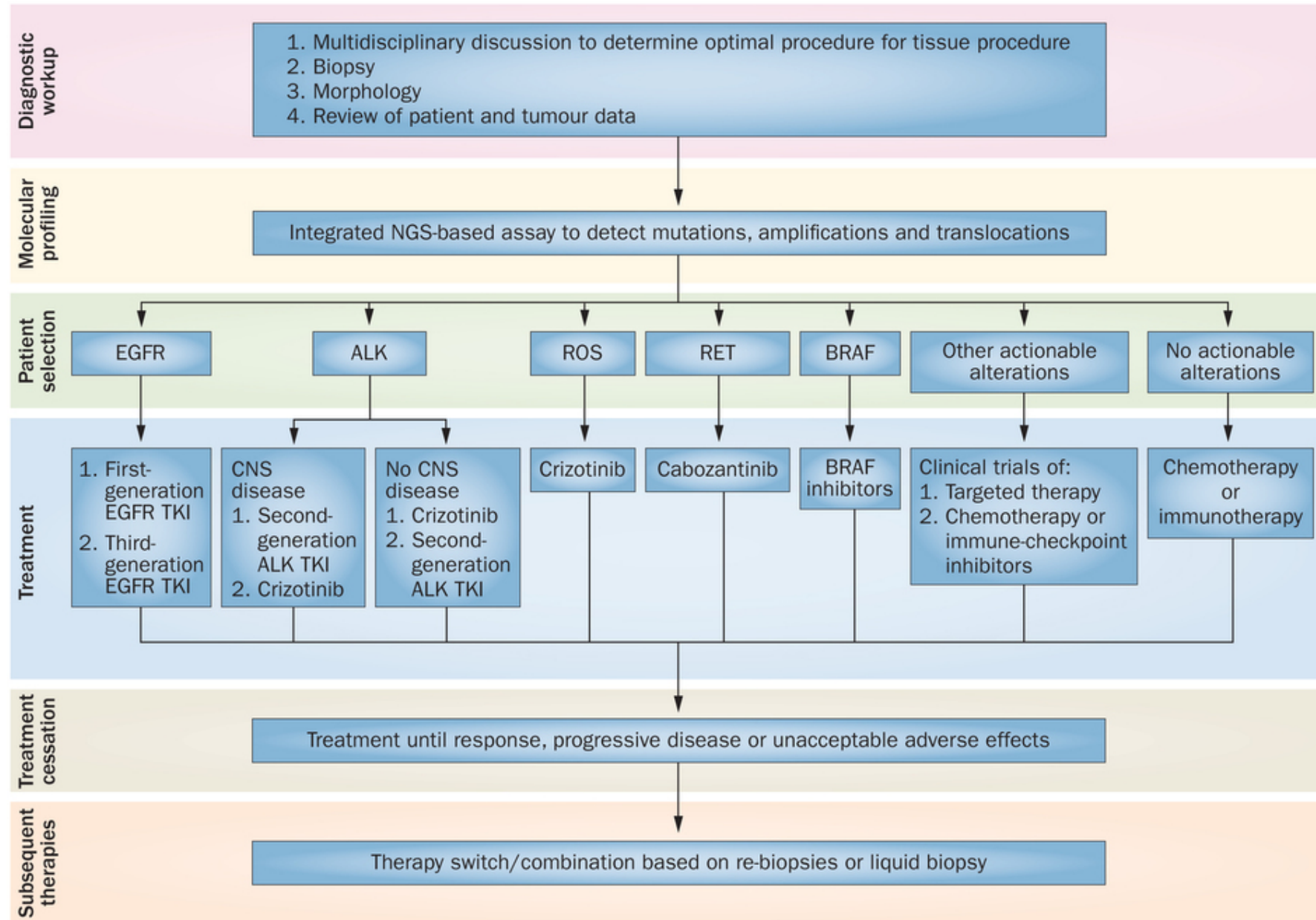
TESTAREA MOLECULARĂ SOMATICĂ

PROFIL MOLECULAR TUMORAL



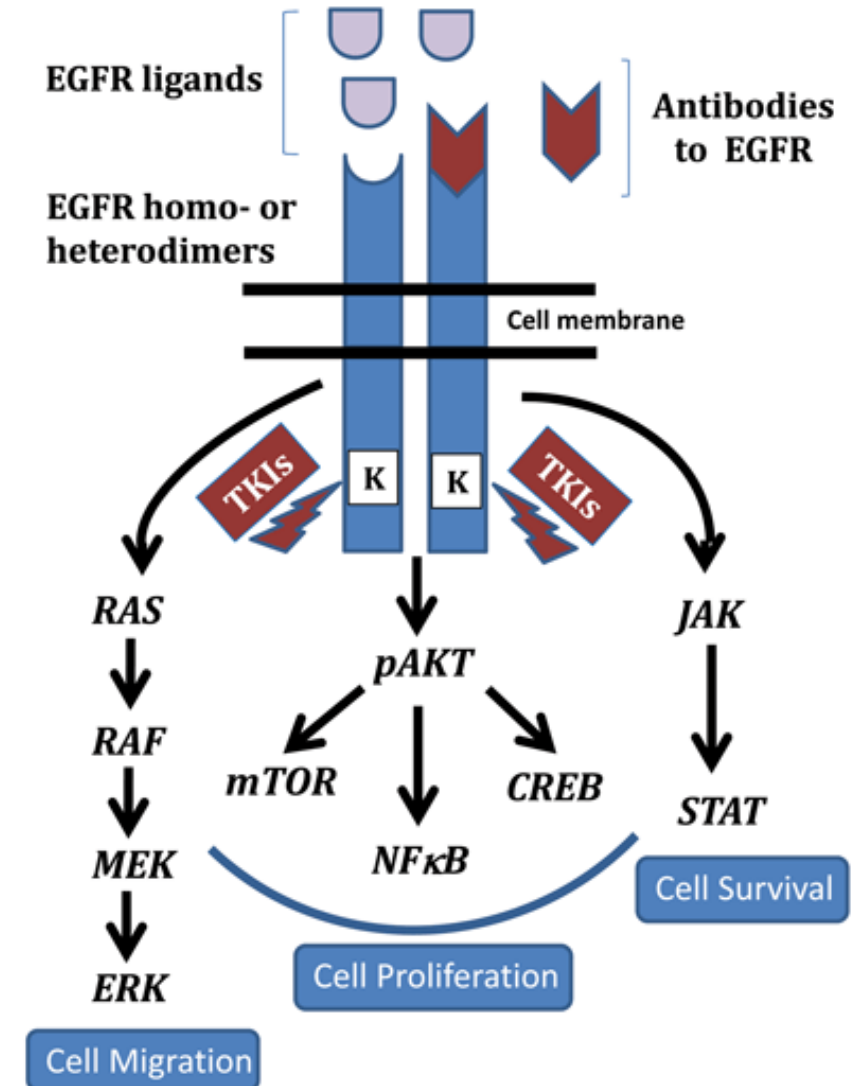
- ADN TUMORAL (piesa biopsie, plasma)
 - MARKERI DIAGNOSTICI
 - MARKERI PROGNOSTICI (TP53)
- MARKERI PENTRU TERAPIE DE PRECIZIE (EGFR)
ACTIONABILI!!!

PROTOCOL CURENT TESTARE SOMATICĂ ȘI TERAPIE MOLECULARĂ ÎN NSCLC



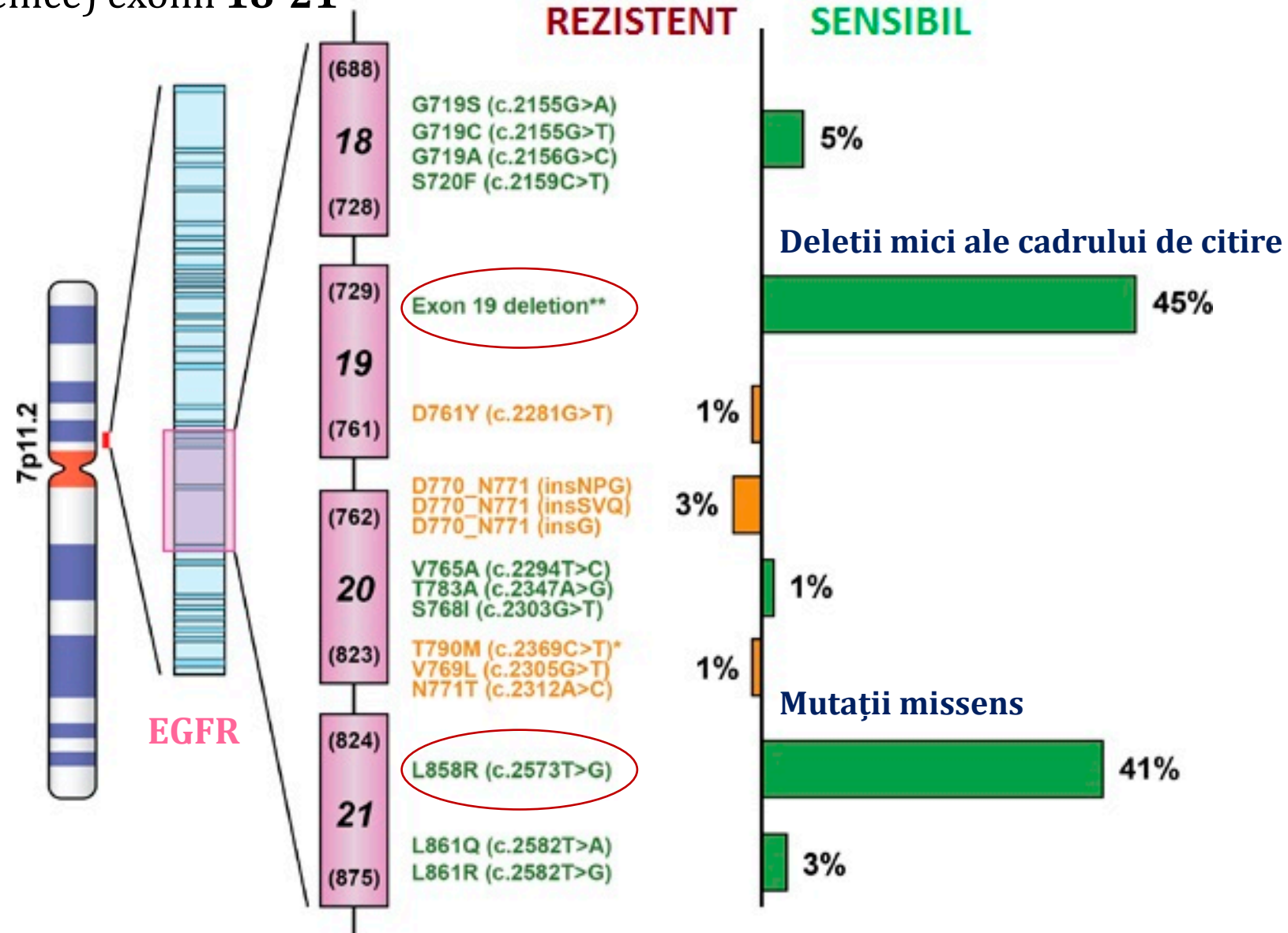
EGFR (epidermal growth factor receptor) fam. ERB

- EGFR ⇒ receptor tirozinkinazic TK ce aparține *familiei ErbB* alcătuită din 4 receptori înrudiți: **HER-1/ErbB1, HER-2, HER-3 și HER-4**
- Ligand extracelular stimulat/ACTIVAT de EGF și TGF α (fct. creștere)
- Rol crucial în carcinogeneza pulmonară
- **MUTAȚII ACTIVATOARE** ⇒ \uparrow angiogeneza, metastazarea \downarrow apoptoza
- **10-15%** caucazieni, **35%** asiatici cu NSCLC
- mai frecvent la **nefumători, femei și ADK pulmonar (20%)**
- **Terapie TKI primă linie**



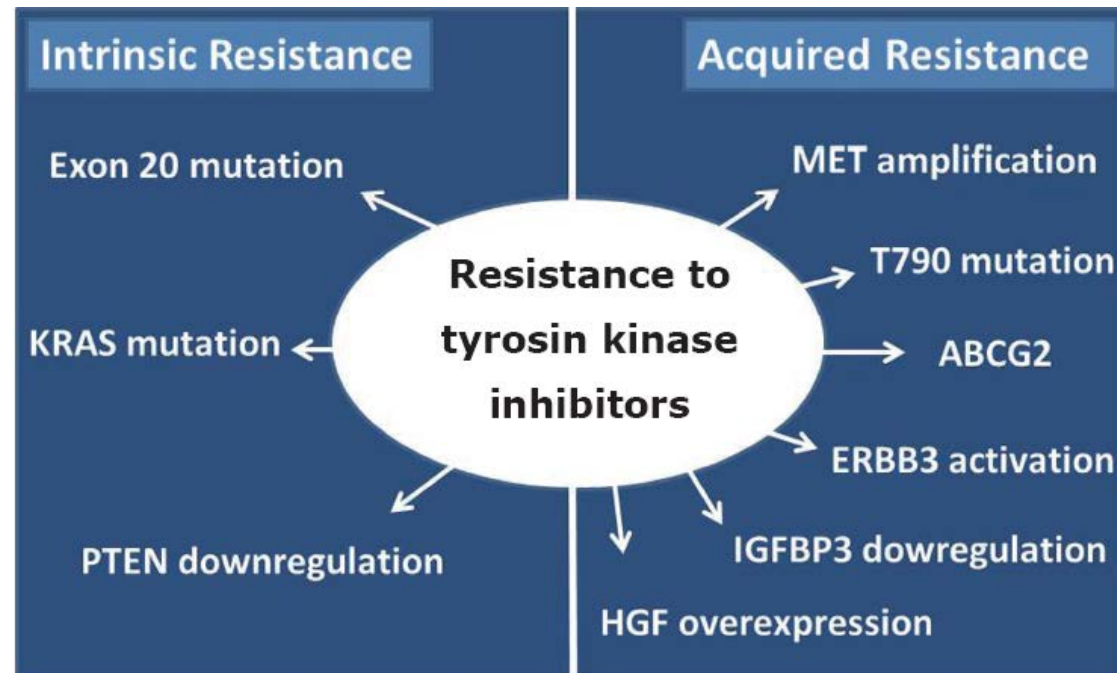
Răspuns pozitiv la terapia cu inhibitori tirozin-kinazici (TKI)

Mutații **ACTIVATOARE** (amplificări genice) exonii **18-21**



Rezistența la terapia TKI în NBP

- **REZISTENȚA PRIMARĂ** (30%), răspuns complet doar 5% din NSCLC

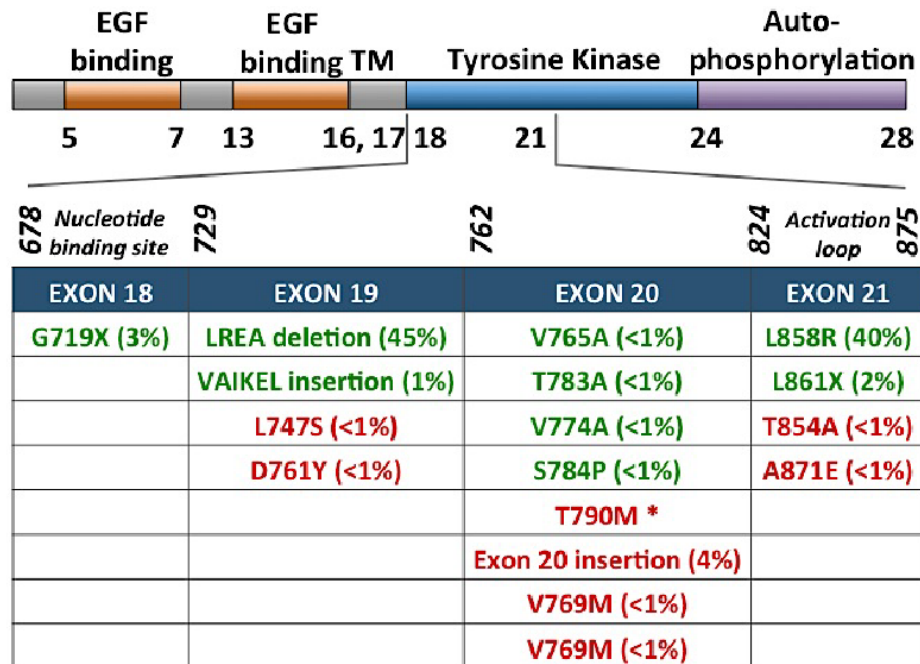


- ✓ Rezistența de "novă" în inserții **exon 20** (4-10%)
- ✓ Mutația germinală **T790M** exon 20 (0,5% din ADK) – **NBP familial!**
- ✓ Mutații **KRAS/PTEN/rearanjamente ALK**, mutații **BRAF** (5%)
- ✓ Interacțiuni farmacologice **CypP4503A4** ↑ metabolismul TKI
- ✓ Fumatul în asociere cu polimorfisme **P450 1A1** ↑ clearance –ul *Erlotinibului*
- ✓ Mutații/polimorfisme genice ale **moleculi proapoptice BIM** cu scăderea expresiei sunt asociate cu răspuns ↓ TKI

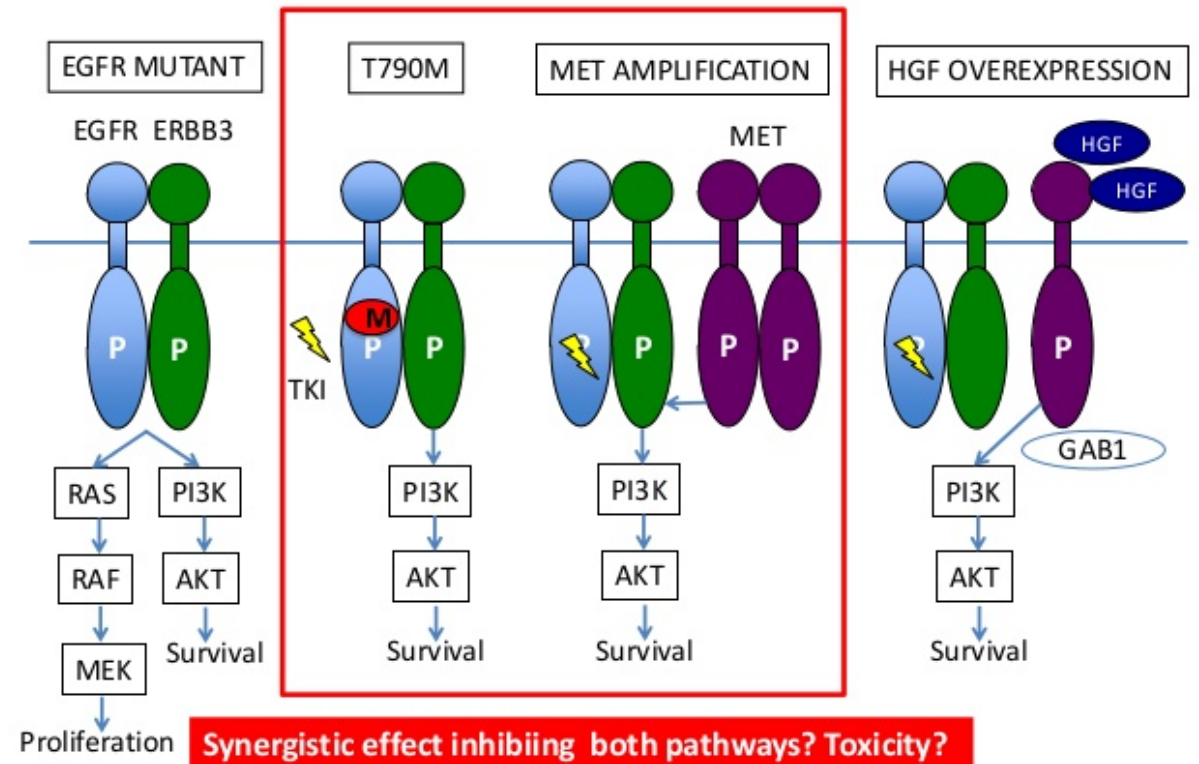
Rezistența la terapia TKI în NBP

• REZISTENȚA SECUNDARĂ LA TKI

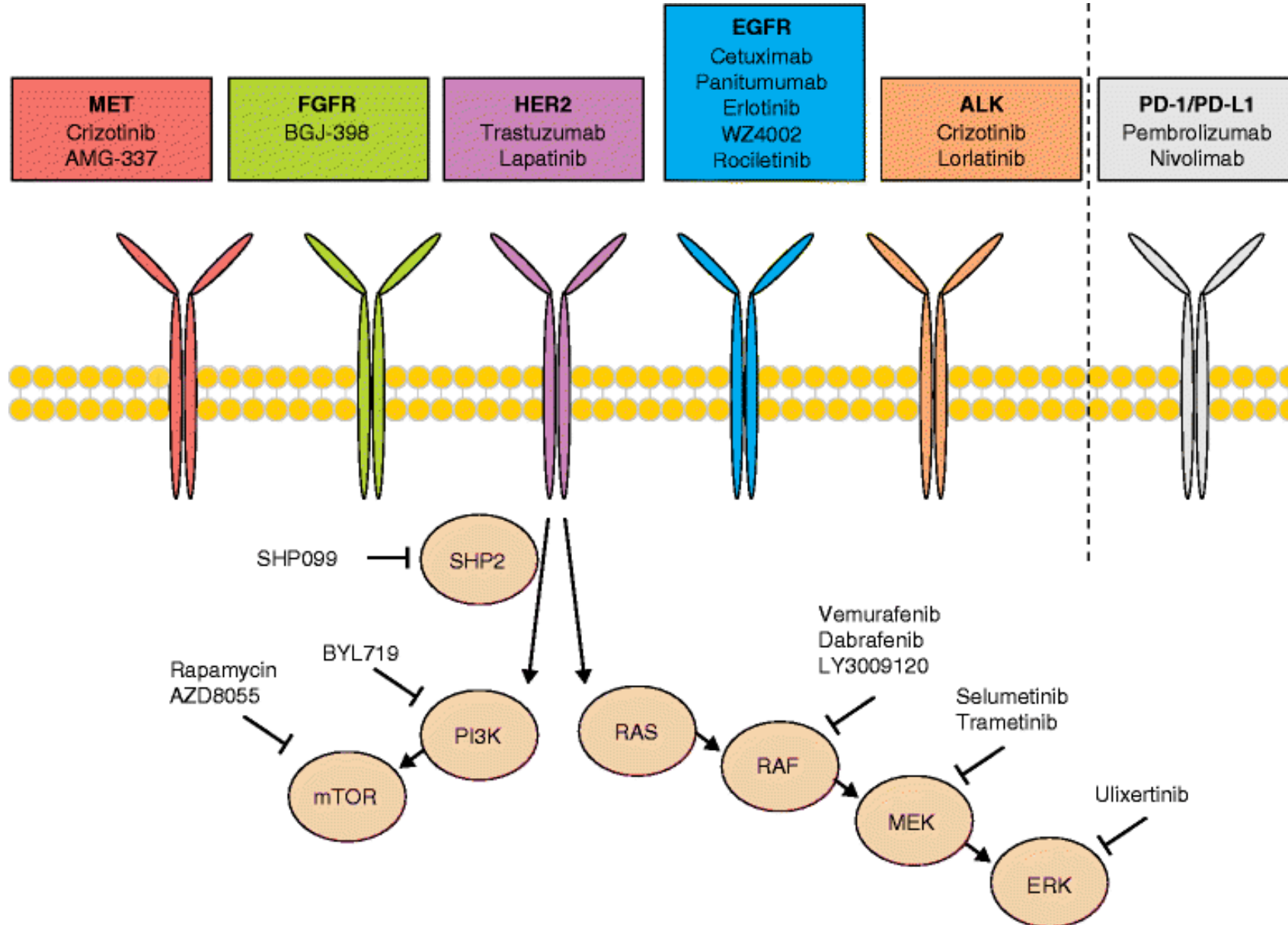
- ✓ Mutații secundare ale EGFR ⇒ **T790M** restabilește afinitatea pt ATP și generează o genocopie *Wild Type*
- ✓ Prezența concomitentă a mut. activatoare cu T790M nu exclude utilizarea TKI (**heterogenit. tumorală**)
- ✓ Activarea cascadei de semnalizare EGFR cu **amplificarea MET**
- ✓ Mutații **P13K** (5%)
- ✓ Mutații **BRAF** (2%)



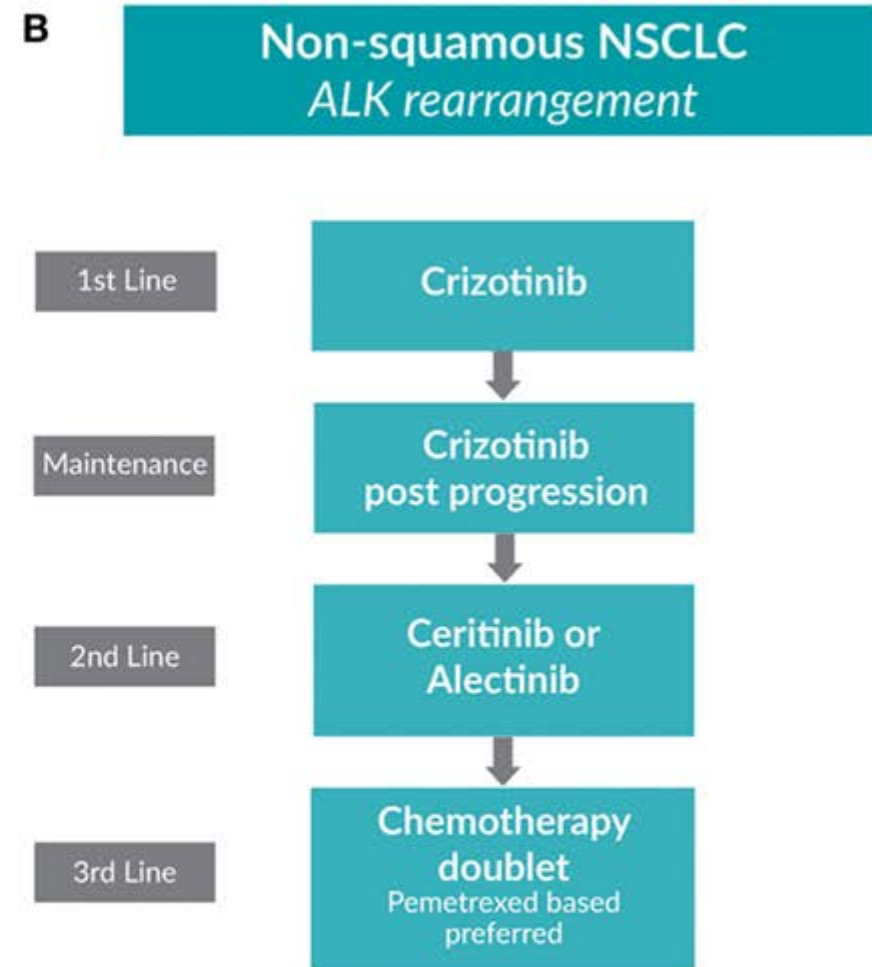
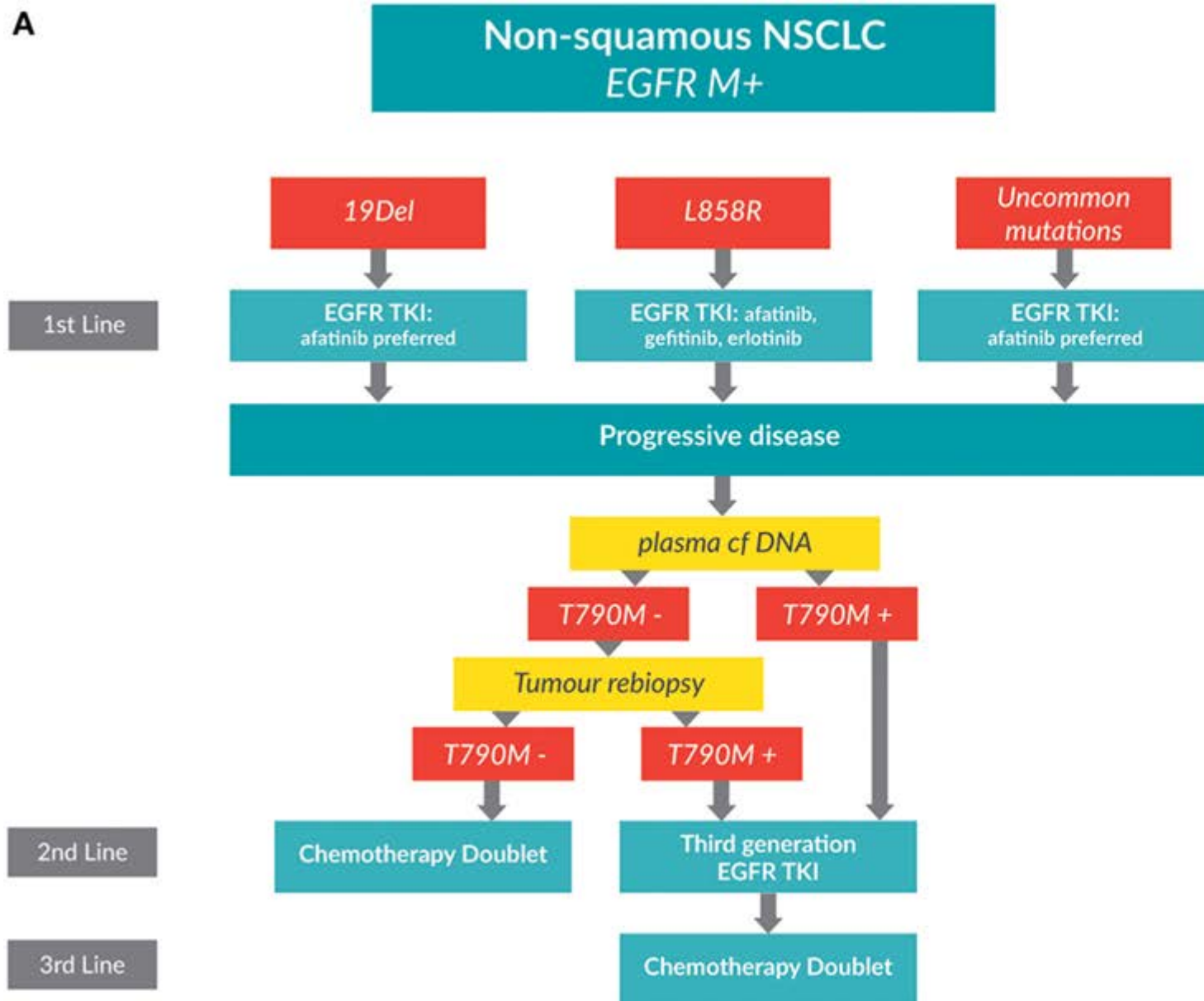
Acquired Resistance to EGFR TKI



GENĂ - ANOMALIE MOLECULARĂ - TERAPIE ȚINTITĂ



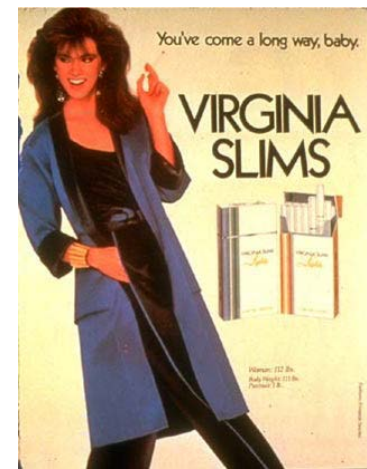
ALGORITHM TERAPEUTIC IN CANCER BRONHOPULMONAR NON-SCUAMOS



SCUAMOS (imunoterapie)
Testare PD-L1



Cancerul pulmonar la femei Particularități genetice



- Numarul deceselor la fumatoare a crescut la **600%** intre 1950 -1997
- NBP la femei al doilea tip de neoplasm (dupa neo de san) si cea mai frecventa cauza de deces prin cancer

- **PROFIL HORMONAL PARTICULAR**

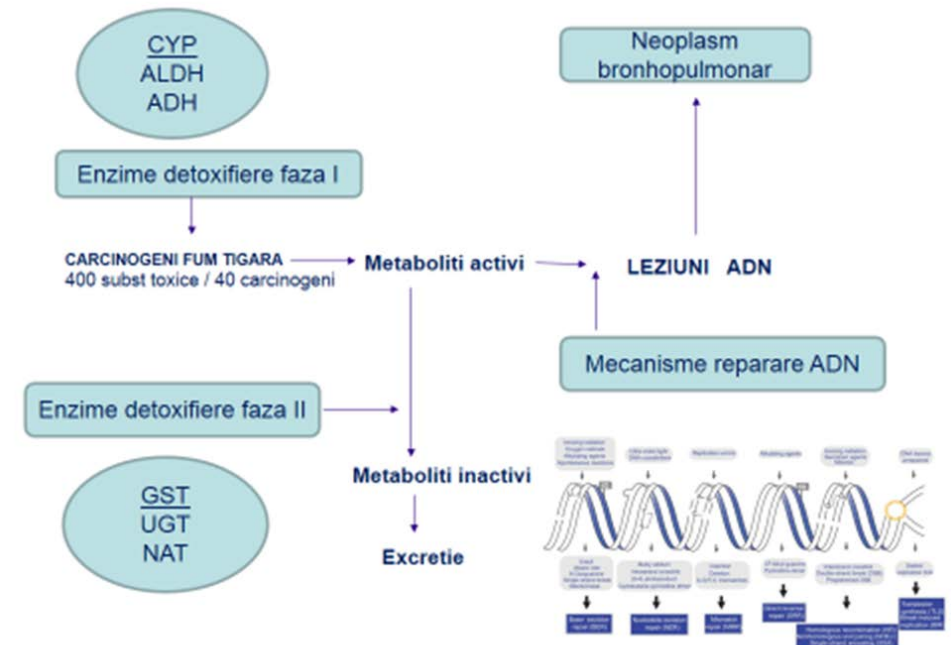
- ✓ Estrogen si receptori estrogenici

- **METABOLISMUL XENOBIOTICELOR**

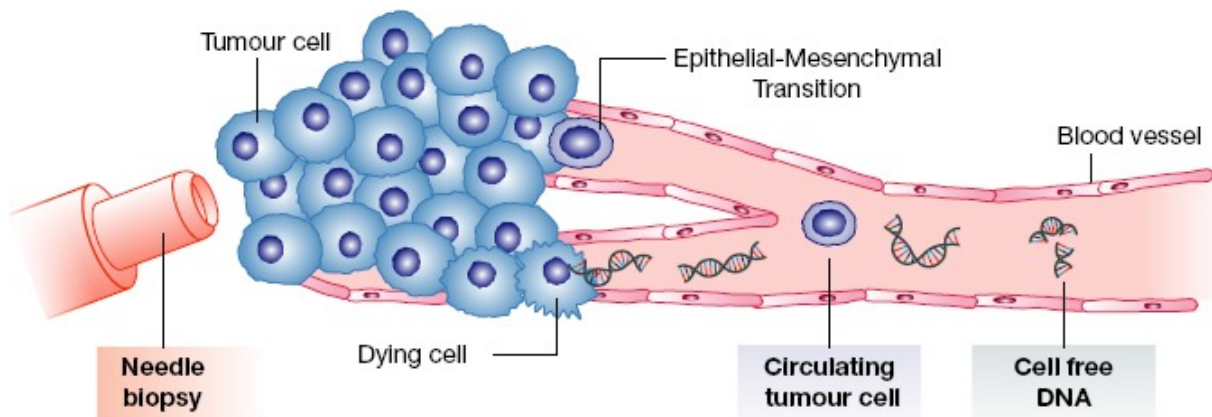
- ✓ Enzime detoxifiere faza I P405 – CYP1A1
- ✓ Enzime detoxifiere faza II GST – GSTM1, GSTT1, GSTP1

- **MECANISME DE REPARARE A ADN**

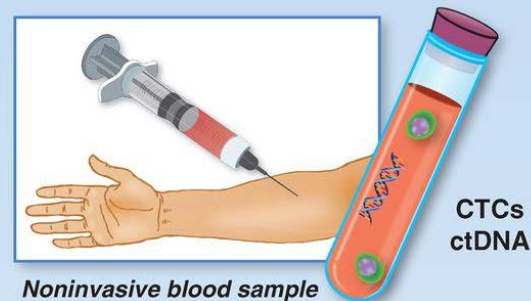
NER, BER, MMR



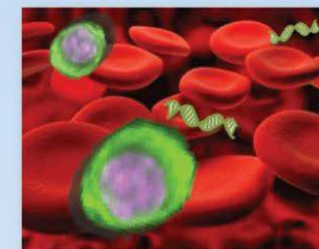
BIOPSIA LICHIDĂ TUMORALĂ ÎN NBP



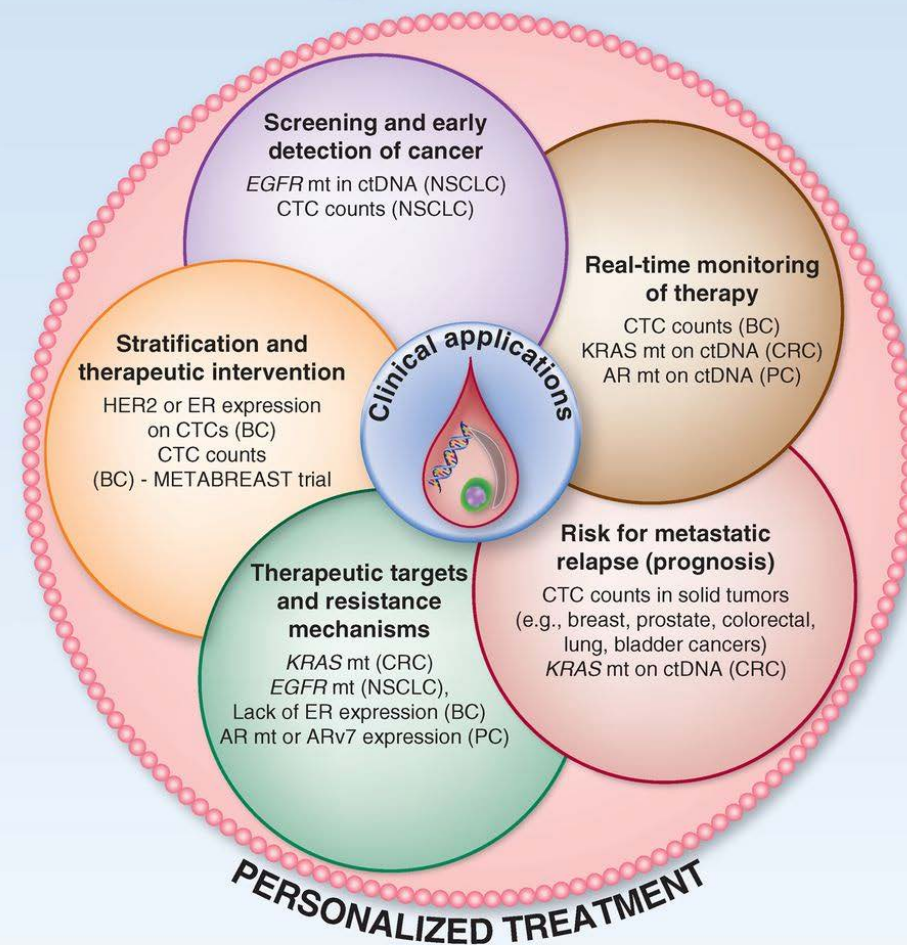
	Blopsy	CTC	cfDNA
Invasive	+	-	-
All patients eligible	-	+	+
Instrumentation required	+	+	-
WGA required	-	+	+/-
RNA profiling	+	+	-
Research applicability	+++	++	+
Biomarker applicability	-	++	+++



Noninvasive blood sample



Real-time liquid biopsy



Caz 2

Clinical Details: Ms. [REDACTED] a 62-year-old female patient, is case of suspected malignancy ? lung ?NET.
Principal reason for ordering the test: To evaluate a suspected case of lung carcinoma.

Summary and Interpretation

Test result for Circulating Tumor Cells (CTCs)

Negative Positive

Type of Tumor

Probability of Carcinoma (Adenocarcinoma) Squamous Cell Carcinoma
 Adenosquamous Carcinoma Neuroendocrine Carcinoma
 Malignant Mesothelioma Indeterminate

Organ of Origin

Lung

Summary of Immunocytochemistry Analysis ([+] Positive, [-] Negative)

CTC(EpCAM+PanCK+CD45-) [+]	EpCAM [+]	PanCK [+]	Napsin A [+]
TTF1 [-]	Chromogranin A [-]	CD56 [-]	Synaptophysin [-]
P40 [-]	Podoplanin [-]		

Longitudinal Monitoring Biomarkers

Biomarkers	Result
Highest mutant allele frequency (HMAF)	4%

Disease Relevant Findings

Biomarkers	Result	Biomarkers	Result
EGFR	L858R	KRAS	No mutations detected
BRAF	No mutations detected	ERBB2/HER2	No alterations detected
MET	No alterations detected	ALK	No fusions detected
RET	No fusions detected	ROS	No fusions detected
NTRK1/3	No fusions detected		

Summary of other Genomic Alterations

Gene	Alteration Type (SNAs / Indels / CNAs/ Fusion)	Variant Classification	Therapeutic / Clinical Significance
EGFR activating point mutation			First line TKI

SNA: Single Nucleotide Alteration; CNA: Copy Number Alteration; INDELS: Insertion / Deletion



- Cancerul bronhopulmonar este o boală genetică (rar ereditară)
- **GENETICIANUL** – rol important în echipa oncologică multidisciplinară
 - ✓ Evaluarea predispoziției ereditare în cancer
 - ✓ TMB – analiza/evaluarea markerilor moleculari diagnostici, prognostici și terapeutici
- Biopsia tumorală lichidă – „viitorul prezent” în diagnosticul, managementului terapeutic și urmării pacientului cu NBP

Conferința de Cancer Bronhopulmonar Ediția a IX-a

Complicatul traseu medico-socio-economic al persoanei cu cancer bronhopulmonar

Dezbateri: Serviciile sociale și paliția în România

8-9 Septembrie 2023

ONLINE Coordonator:
Conf. Univ. Dr. Alin Demetrian

Organizator evenimente: Andra Bumbac
Mobil: 0756 030 372
E-mail: andra.bumbac@houston.ro



ASOCIATIA DE GENETICA ȘI MEDICINA PERSONALIZATA



Consiliere genetică gratuită pentru pacienți oncologici

Contact

office@agmp.ro

<https://agmp.ro/>

DISCUȚII ȘI ÎNTREBĂRI

CONF. DR. CĂTANĂ ANDREEA

UMF CLUJ-NAPOCA, IOCN, CLUJ, AGMP ROMÂNIA

catanaandreea@gmail.com