

ΜΑΘΗΜΑ : ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

ΘΕΜΑ : ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ε. Λιανίδου, Καθηγήτρια,

Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

A. Μοριακή Επιδημιολογία και Καρκίνος

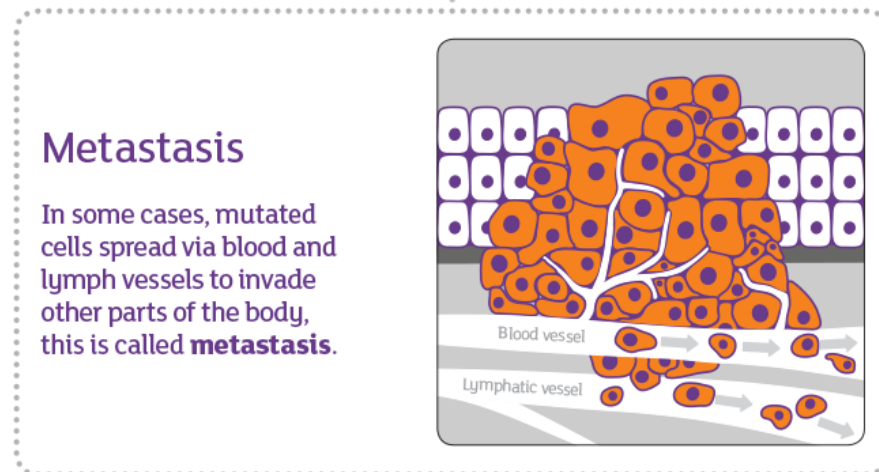
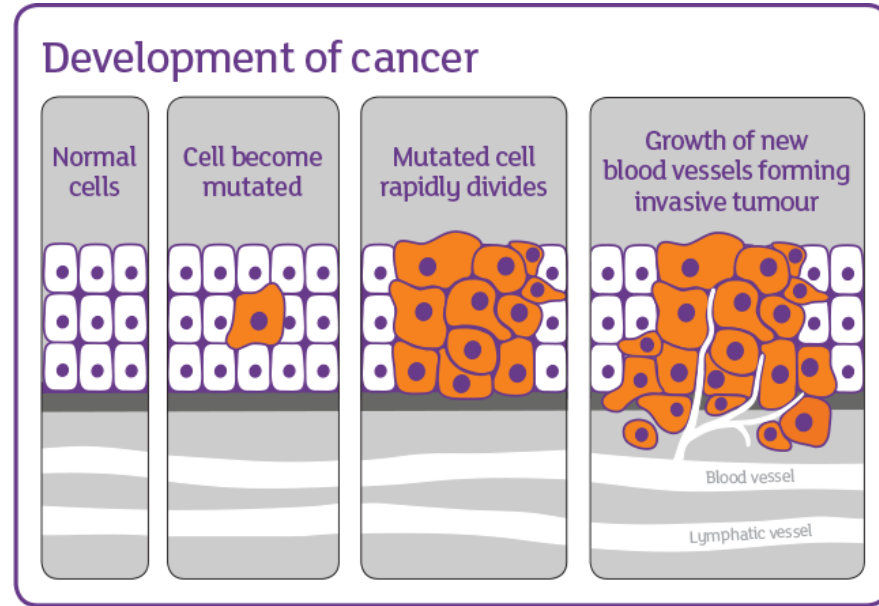
Καρκίνος

- Ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα παγκοσμίως
- Υψηλό ποσοστό θνησιμότητας
- Που οφείλεται η θνησιμότητα από καρκίνο;
 - Στην ανάπτυξη και μετάσταση του όγκου
 - Ανοσοκαταστολή
 - Παρενέργειες της θεραπείας
- Στόχοι της παγκόσμιας έρευνας αποτελούν:
 1. Η μελέτη της μοριακής βιολογίας του καρκίνου (μοριακοί καρκινικοί δείκτες)
 2. Πρώιμη διάγνωση
 3. Πρόγνωση
 4. Πρόβλεψη της νόσου




Τι είναι ο Καρκίνος;

- ❑ Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται ως μια γενετική ασθένεια, που προέρχεται από αλλοιώσεις του γενετικού υλικού (μεταλλάξεις), σε ένα ή περισσότερα γονίδια.
- ❑ Ο καρκίνος είναι η τελική κατάληξη μιας σειράς μεταβολών που οδηγούν σε απώλεια των μηχανισμών ελέγχου της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και της χωροταξίας των κυττάρων.
- ❑ Τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού, δημιουργώντας ένα συμπαγή όγκο, ενώ κάποια από αυτά αποκτούν και την ικανότητα να αποσπώνται και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή της λέμφου να διασπείρονται σε άλλους ιστούς και όργανα, διαδικασία γνωστή ως μετάσταση.




ΝΕΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΑΝΑΤΟΙ ΚΑΤΑ ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΤΥΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Estimated New Cases

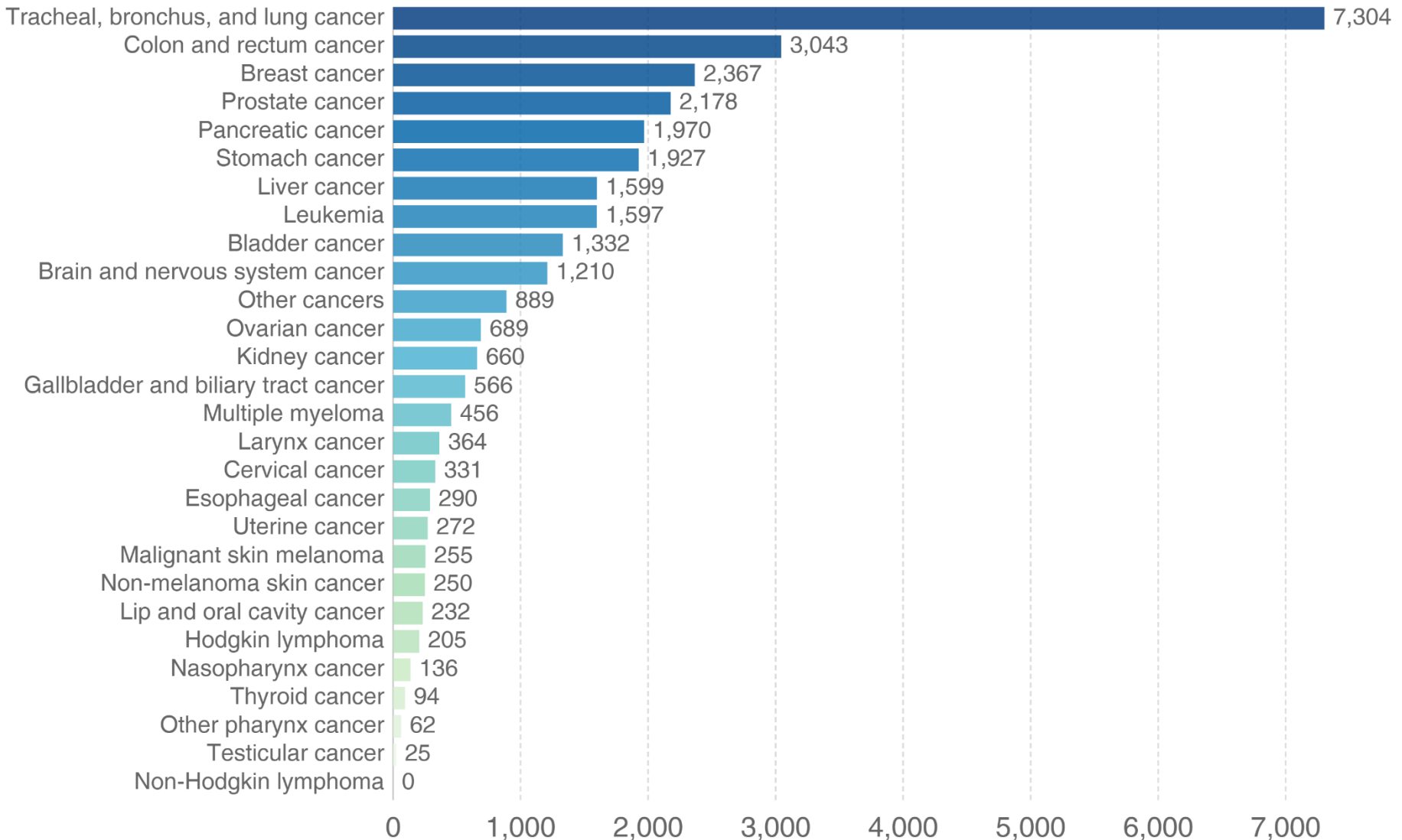
		Males		Females		
Prostate	164,690	19%		Breast	266,120	30%
Lung & bronchus	121,680	14%		Lung & bronchus	112,350	13%
Colon & rectum	75,610	9%		Colon & rectum	64,640	7%
Urinary bladder	62,380	7%		Uterine corpus	63,230	7%
Melanoma of the skin	55,150	6%		Thyroid	40,900	5%
Kidney & renal pelvis	42,680	5%		Melanoma of the skin	36,120	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,730	5%		Non-Hodgkin lymphoma	32,950	4%
Oral cavity & pharynx	37,160	4%		Pancreas	26,240	3%
Leukemia	35,030	4%		Leukemia	25,270	3%
Liver & intrahepatic bile duct	30,610	4%		Kidney & renal pelvis	22,660	3%
All Sites	856,370	100%	All Sites	878,980	100%	

Estimated Deaths

		Males		Females		
Lung & bronchus	83,550	26%		Lung & bronchus	70,500	25%
Prostate	29,430	9%		Breast	40,920	14%
Colon & rectum	27,390	8%		Colon & rectum	23,240	8%
Pancreas	23,020	7%		Pancreas	21,310	7%
Liver & intrahepatic bile duct	20,540	6%		Ovary	14,070	5%
Leukemia	14,270	4%		Uterine corpus	11,350	4%
Esophagus	12,850	4%		Leukemia	10,100	4%
Urinary bladder	12,520	4%		Liver & intrahepatic bile duct	9,660	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%		Non-Hodgkin lymphoma	8,400	3%
Kidney & renal pelvis	10,010	3%		Brain & other nervous system	7,340	3%
All Sites	323,630	100%	All Sites	286,010	100%	

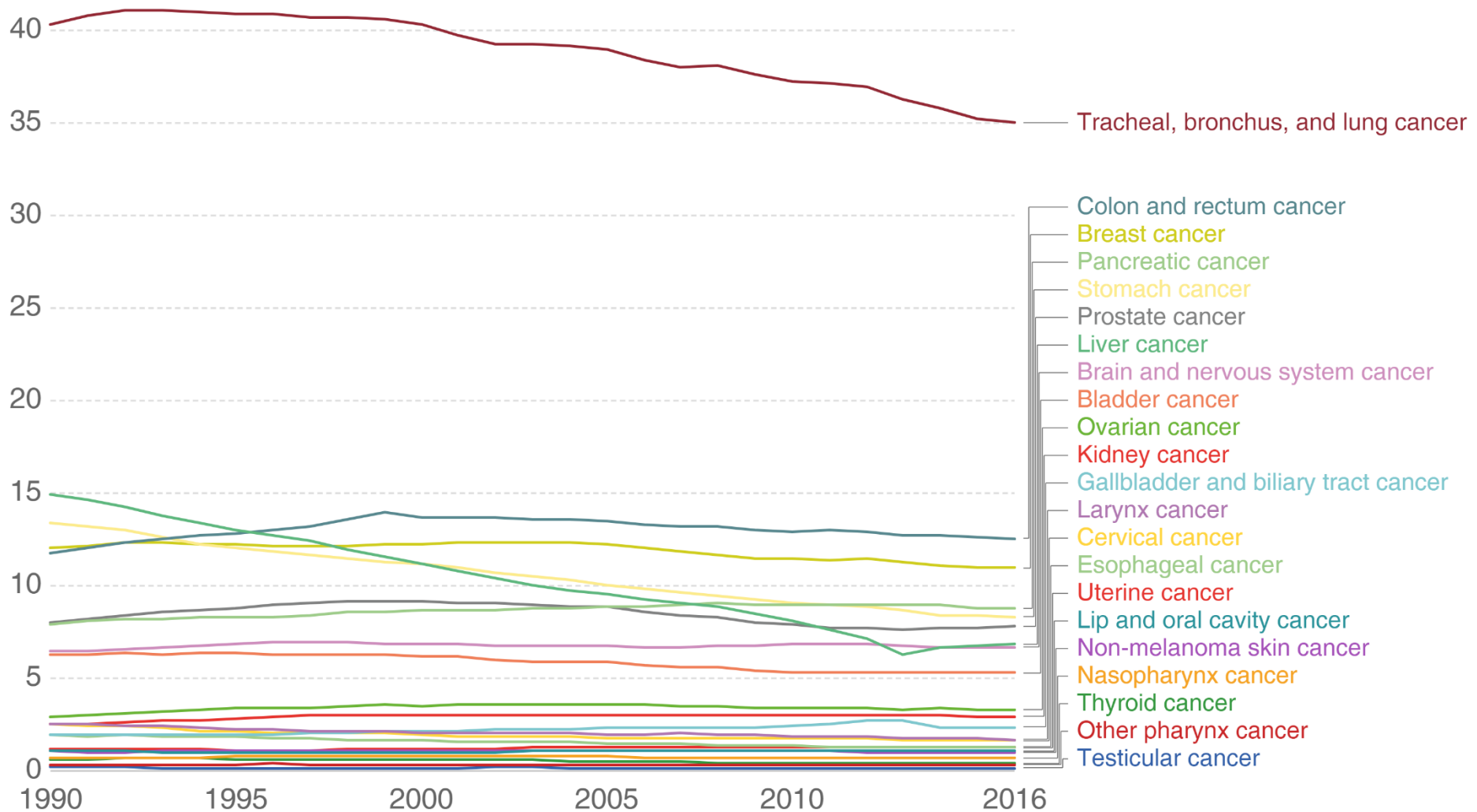
Cancer deaths by type, Greece, 2016

Total annual number of deaths from cancers across all ages and both sexes, broken down by cancer type.



Cancer death rates by type (per 100,000), Greece

Age-standardized death rates across cancer types, measured as the number of deaths per 100,000 individuals. Age-standardization assumes a constant population age & structure to allow for comparisons between countries and with time without the effects of a changing age distribution within a population (e.g. aging).



Source: IHME, Global Burden of Disease (GBD)

2. Δείκτες Καρκίνου (Γενικά)

Τι είναι ο δείκτης Καρκίνου;

Ως δείκτης καρκίνου ορίζεται μία ουσία η οποία βρίσκεται στον όγκο, ή παράγεται από τον όγκο, ή από τον οργανισμό ως απάντηση στην παρουσία του όγκου.

Ένας δείκτης καρκίνου μπορεί να αξιοποιηθεί:

- ❖ για τη διαφοροποίηση του όγκου από τον φυσιολογικό ιστό
- ❖ για να προσδιορίσει την παρουσία του όγκου με βάση αναλύσεις σε βιολογικά υγρά, όπως στο περιφερικό αίμα ή εκκριντικά υγρά.

Ένας δείκτης καρκίνου μπορεί να βρεθεί σε :

- κύτταρα
- ιστούς
- βιολογικά υγρά

Μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά με :

- χημικές
- ανοσοχημικές
- μεθόδους μοριακής βιολογίας



Δείκτες καρκίνου - κρίσιμα ερωτήματα

1. έχει ο ασθενής καρκίνο?
2. εάν ναι, τότε ποιο όργανο πάσχει?
3. ο καρκίνος είναι εντοπισμένος, η έχει διασπαρεί?
4. πόσο επιθετικός είναι?
5. ο ασθενής θα υποτροπιάσει ή όχι εάν δεν δοθεί επικουρική χημιοθεραπεία μετά την αρχική θεραπεία?
6. ο ασθενής θα ανταποκριθεί καλύτερα εάν δοθεί μία θεραπεία έναντι κάποιας άλλης?
7. μπορούμε να ανιχνεύσουμε την υποτροπή έγκαιρα πριν τα συμπτώματα?
8. εάν ναι, ο ασθενής θα επωφεληθεί από την έγκαιρη αντιμετώπιση της υποτροπής?



Δείκτες Καρκίνου - Ιστορική Αναδρομή

1846 - ανακάλυψη πρωτεΐνης Bence-Jones

1940 - όξινη φωσφατάση

1960 - ανοσοπροσδιορισμοί

1963 - αλφα φετοπρωτεΐνη (AFP)

1965 - καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA)

1975 - μονοκλωνικά αντισώματα

1980 - CA 125, PSA

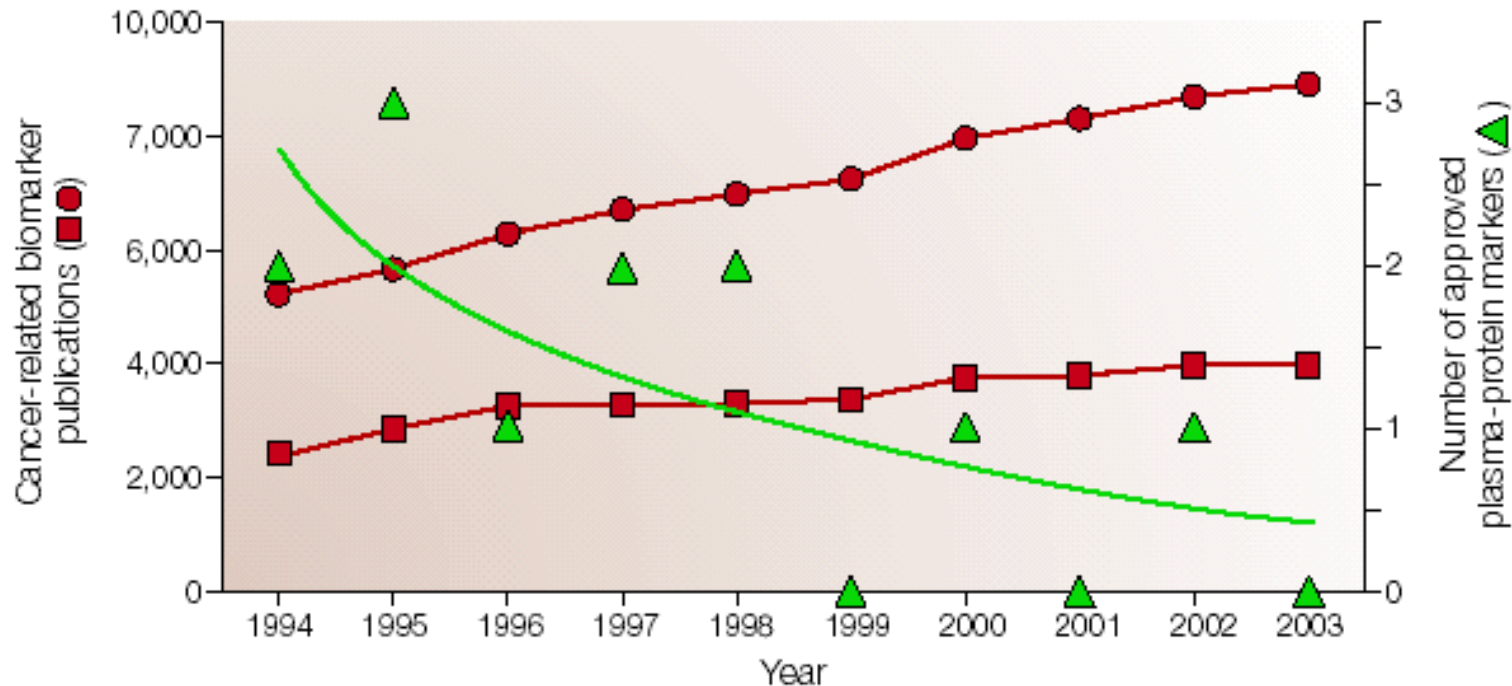
1970-1980 – Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια

2001 - Μικροσυστοιχίες, φασματομετρία μάζας, νευρωνικά δίκτυα, πολυπαραμετρική ανάλυση.

Τύποι δεικτών καρκίνου

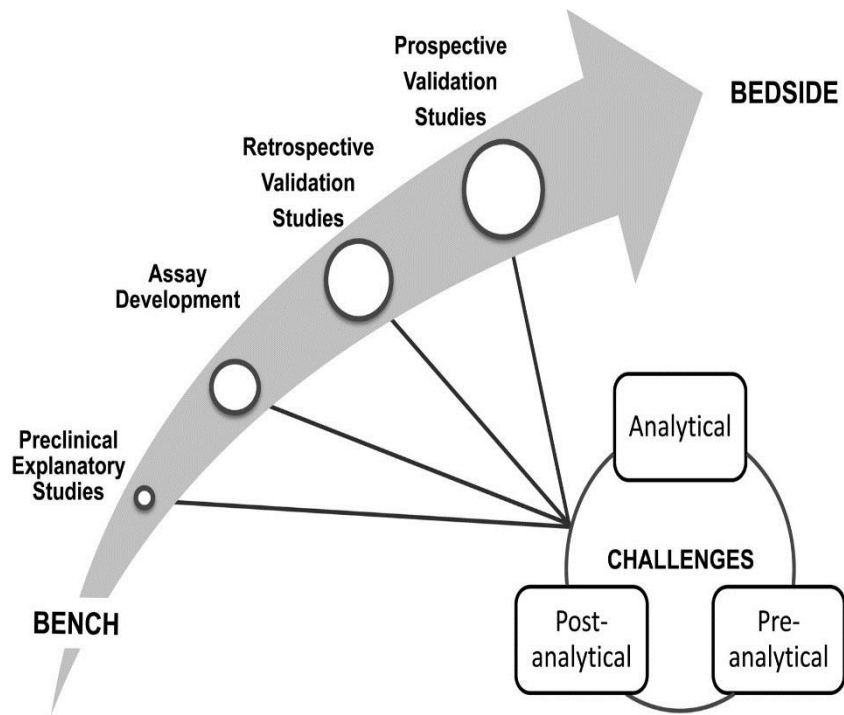
- ορμόνες (hCG; καλσιτονίνη, γαστρίνη, προλακτίνη, αυξητική ορμόνη, κα)
- ένζυμα (όξινη φωσφατάση, αλκαλική φωσφατάση, PSA)
- πρωτείνες και γλυκοπρωτείνες, (CA 125; CA 15.3; CA 19.9, κα)
- ογκοεμβρυικά αντιγόνα (CEA, AFP)
- υποδοχείς (ER, PR, EGFR)
- ογκογονίδια (Ras; Myc;)
- ογκοκατασταλτικά γονίδια (BRCA1; p53; Rb)

Αριθμός δημοσιεύσεων για Δείκτες Καρκίνου – έγκριση από το FDA



Αν και ο αριθμός των δημοσιεύσεων αυξάνει (κόκκινο), ο αριθμός των εγκεκριμένων δεικτών καρκίνου από το FDA (πράσινο) μειώνεται.

Ludwig and Weinstein, Nature Rev Cancer, Nov 2005, pg 845-856

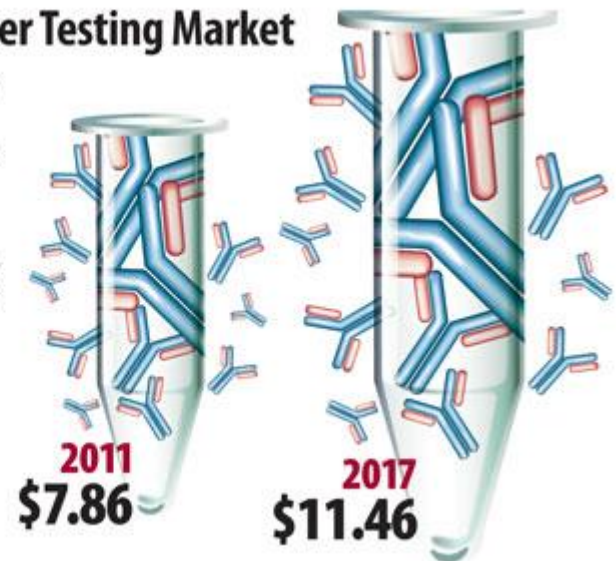


The Cancer Biomarker Testing Market

The increasing complexity of cancer tests in both execution and interpretation will result in more advanced testing facilities, such as key hospitals, cancer research centers, and specialized cancer testing laboratories. It's expected that cancer patient management in the future will become analogous to chronic disease management, a key to the continued growth of the cancer biomarker testing industry.

U.S. Cancer Biomarker Testing Market Value
(projected, billions, USD)

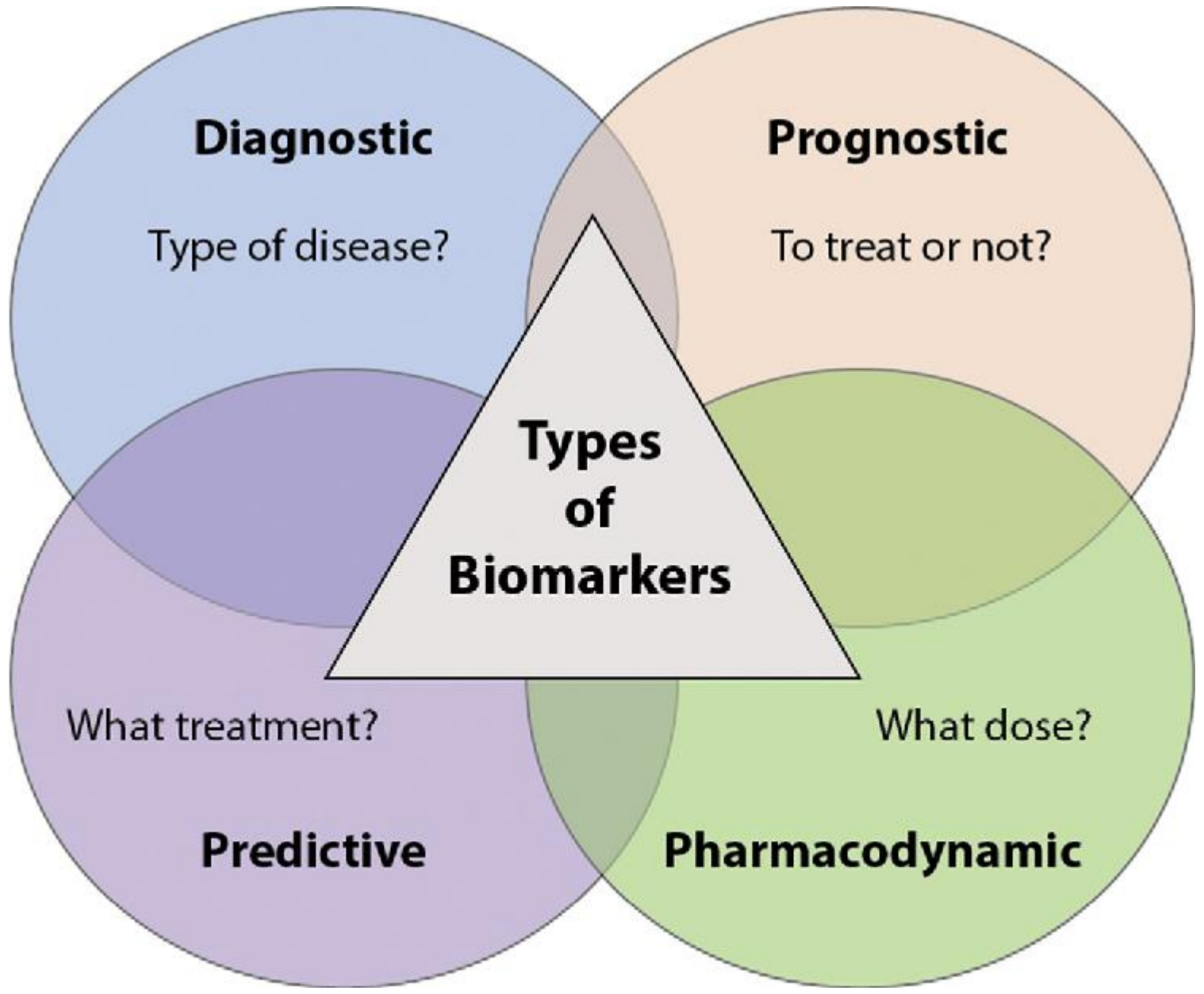
Source: Frost & Sullivan



Εγκεκριμένοι δείκτες Καρκίνου από το FDA

Table 1 | **US Food and Drug Administration-approved cancer biomarkers**

Biomarker	Type	Source	Cancer type	Clinical use
α -Fetoprotein	Glycoprotein	Serum	Nonseminomatous testicular	Staging
Human chorionic gonadotropin- β	Glycoprotein	Serum	Testicular	Staging
CA19-9	Carbohydrate	Serum	Pancreatic	Monitoring
CA125	Glycoprotein	Serum	Ovarian	Monitoring
Pap smear	Cervical smear	Cervix	Cervical	Screening
CEA	Protein	Serum	Colon	Monitoring
Epidermal growth factor receptor	Protein	Colon	Colon	Selection of therapy
KIT	Protein (IHC)	Gastrointestinal tumour	GIST	Diagnosis and selection of therapy
Thyroglobulin	Protein	Serum	Thyroid	Monitoring
PSA (total)	Protein	Serum	Prostate	Screening and monitoring
PSA (complex)	Protein	Serum	Prostate	Screening and monitoring
PSA (free PSA %)	Protein	Serum	Prostate	Benign prostatic hyperplasia versus cancer diagnosis
CA15-3	Glycoprotein	Serum	Breast	Monitoring
CA27-29	Glycoprotein	Serum	Breast	Monitoring
Cytokeratins	Protein (IHC)	Breast tumour	Breast	Prognosis
Oestrogen receptor and progesterone receptor	Protein (IHC)	Breast tumour	Breast	Selection for hormonal therapy
HER2/NEU	Protein (IHC)	Breast tumour	Breast	Prognosis and selection of therapy
HER2/NEU	Protein	Serum	Breast	Monitoring
HER2/NEU	DNA (FISH)	Breast tumour	Breast	Prognosis and selection of therapy
Chromosomes 3, 7, 9 and 17	DNA (FISH)	Urine	Bladder	Screening and monitoring
NMP22	Protein	Urine	Bladder	Screening and monitoring
Fibrin/FDP	Protein	Urine	Bladder	Monitoring
BTA	Protein	Urine	Bladder	Monitoring
High molecular weight CEA and mucin	Protein (Immunofluorescence)	Urine	Bladder	Monitoring



Προγνωστικός δείκτης

Ως προγνωστικός δείκτης θεωρείται κάθε εξέταση που είναι διαθέσιμη κατά τη στιγμή της διάγνωσης ή στο χειρουργείο και συνδέεται με το ελεύθερο νόσου διάστημα ή τη συνολική επιβίωση απουσία συστηματικής επικουρικής θεραπείας

παραδείγματα:

- μέγεθος όγκου , κατάσταση λεμφαδένων , παθολογικός υπότυπος , ογκογονίδια , ογκοκατασταλτικά γονίδια, αυξητικοί παράγοντες, αγγειογένεση, δείκτες πολλαπλασιασμού

Προβλεπτικός δείκτης (predictive)

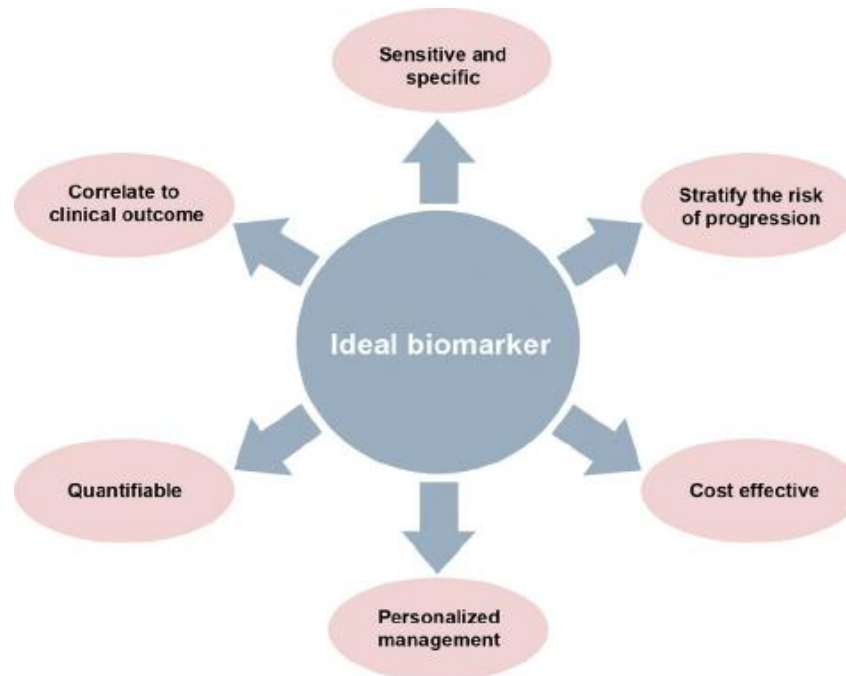
κάθε εξέταση που συνδέεται με την ανταπόκριση ή την έλλειψη ανταπόκρισης σε μία συγκεκριμένη θεραπεία.

παραδειγμα:

- υποδοχείς στεροειδών ορμονών (ορμονοθεραπεία)
- ενίσχυση Her2/neu (Herceptin; Roche)
- αγγειογένεση (Avastin, Angiostatin?/ Endostatin?)

Επιθυμητά χαρακτηριστικά ενός ιδανικού καρκινικού δείκτη

- ❑ μέθοδος προσδιορισμού με υψηλή αναλυτική ευαισθησία και ειδικότητα
- ❑ τα επίπεδα συγκέντρωσής του να αντανακλούν το καρκινικό φορτίο με υψηλή διαγνωστική ευαισθησία (λίγα ψευδώς αρνητικά) και ειδικότητα (λίγα ψευδώς θετικά)
- ❑ αυξημένη θετική προβλεπτική αξία (PPV)
- ❑ να προσδιορίζεται εύκολα, αξιόπιστα και σχετικά φθηνά
- ❑ τα αποτελέσματα του προσδιορισμού να επιδρούν στην θεραπευτική αγωγή και φροντίδα του ασθενούς και κυρίως το κλινικό αποτέλεσμα



Διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου

- **Κλινικός Γιατρός :**

εφαρμογή αποτελεσματικών μεθόδων για διάγνωση και θεραπεία

- **Κλινικός Χημικός:**

ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων για διάγνωση και θεραπεία

βελτίωση αναλυτικής ευαισθησίας και ειδικότητας

εύρεση βέλτιστης διαγνωστικής ευαισθησίας, ειδικότητας, αποτελεσματικότητας

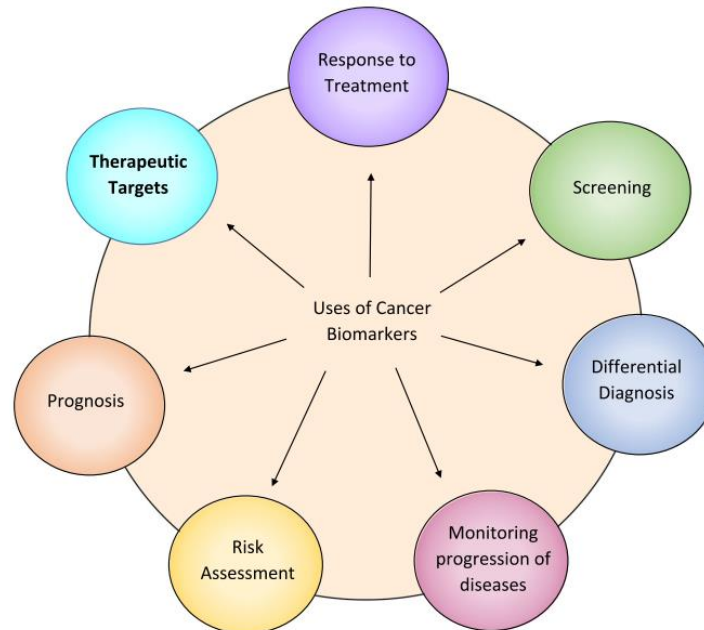
έλεγχος προαναλυτικών παραμέτρων

σχολαστική αξιολόγηση αποτελεσμάτων

γνώση όλων των παραμέτρων που επιδρούν στην τιμή ενός συγκεκριμένου αποτελέσματος

Χρησιμότητα εργαστηριακών αναλύσεων των καρκινικών δεικτών

- ❑ επηρεάζεται από την αναλυτική και διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα, καθώς και την θετική προβλεπτική αξία της μεθόδου (PPV).
- ❑ PPV: η πιθανότητα ότι ένας ασθενής με θετικό αποτέλεσμα πάσχει από τη νόσο για την οποία αναπτύχθηκε η μέθοδος με σκοπό την διάγνωσή της
- ❑ η θετική προβλεπτική αξία PPV, αντίθετα από την αρνητική προβλεπτική αξία (NPV), επηρεάζεται πολύ από τον επιπολασμό της νόσου στον συγκεκριμένο πληθυσμό.



Αναλυτική & Διαγνωστική ευαισθησία

Αναλυτική ευαισθησία : η μικρότερη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση ενός δείκτη που ο προσδιορισμός μπορεί να διακρίνει με αξιοπιστία από τη μηδενική συγκέντρωση με εμπιστοσύνη 95%.

Διαγνωστική ευαισθησία : Αναλογία των ασθενών που δίνουν ένα θετικό αποτέλεσμα για το δείκτη [$A\Theta / (A\Theta + \Psi A)$].

Αναλυτική & Διαγνωστική ειδικότητα

Αναλυτική ειδικότητα: ικανότητα του προσδιορισμού να προσδιορίζει μόνο τον δείκτη που μας ενδιαφέρει (χωρίς παρεμποδίσεις) τυπικά εκφράζεται ως % διασταυρούμενη ειδικότητα.

Διαγνωστική ειδικότητα: Αναλογία των υγιών που δίνουν ένα αρνητικό αποτέλεσμα για το δείκτη [$AA / (AA + \Psi\Theta)$].

Υπολογισμός παραμέτρων προγνωστικής σημασίας

Υπόθεση:	επιπολασμός	= 1%
	μελετούμενος πληθυσμός	= 100,000
	αριθμός ασθενών (0.01 x 100,000)	= 1,000
	διαγνωστική ευαισθησία	= 95%
	διαγνωστική ειδικότητα	= 95%

αποτελέσματα	ασθενείς	υγιείς	σύνολο
θετικά	950 (ΑΘ)	4,950 (ΨΘ)	5,900
αρνητικά	50 (ΨΑ)	94,050 (ΑΑ)	94,100
σύνολο	1,000	99,000	100,000

Ευαισθησία = $A\Theta / (A\Theta + \Psi A) = 950 / (950 + 50) = 950 / 1,000 = 95\%$

Ειδικότητα = $AA / (AA + \Psi A) = 94,050 / (94,050 + 50) = 94,050 / 94,100 = 99.95\%$

PPV = $A\Theta / (A\Theta + \Psi\Theta) = 950 / (950 + 4,950) = 950 / 5,900 = 16.10\%$

NPV = $AA / (AA + \Psi A) = 94,050 / (94,050 + 50) = 99.95\%$ or ~100%

Eff = $(TP + TN) / \text{Grand Tot} = (950 + 94,050) / 100,000 = 95,000 / 100,000 = 95\%$

Βελτίωση της θετικής προβλεπτικής αξίας

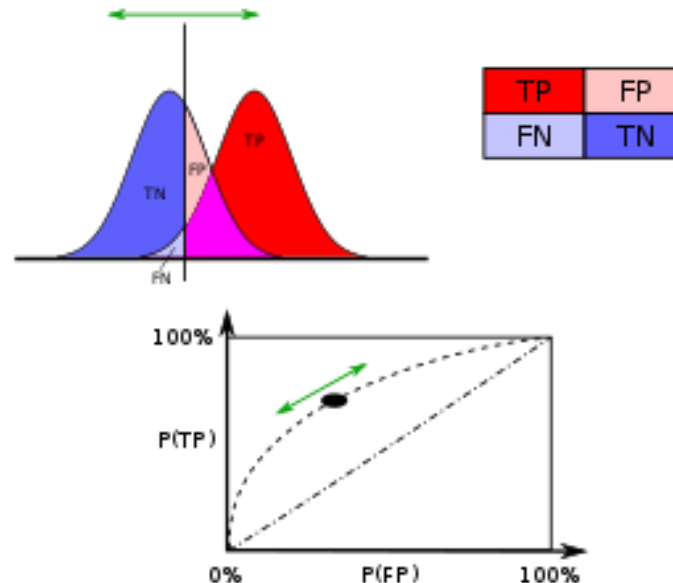
Για τη βελτίωση της PPV μιας εργαστηριακής εξέτασης, οι κλινικοί πρέπει να αυξήσουν τον επιπολασμό της νόσου με κατάλληλη επιλογή των ασθενών για τους οποίους εφαρμόζεται η εξέταση.

τιμές αναφοράς για δείκτες καρκίνου

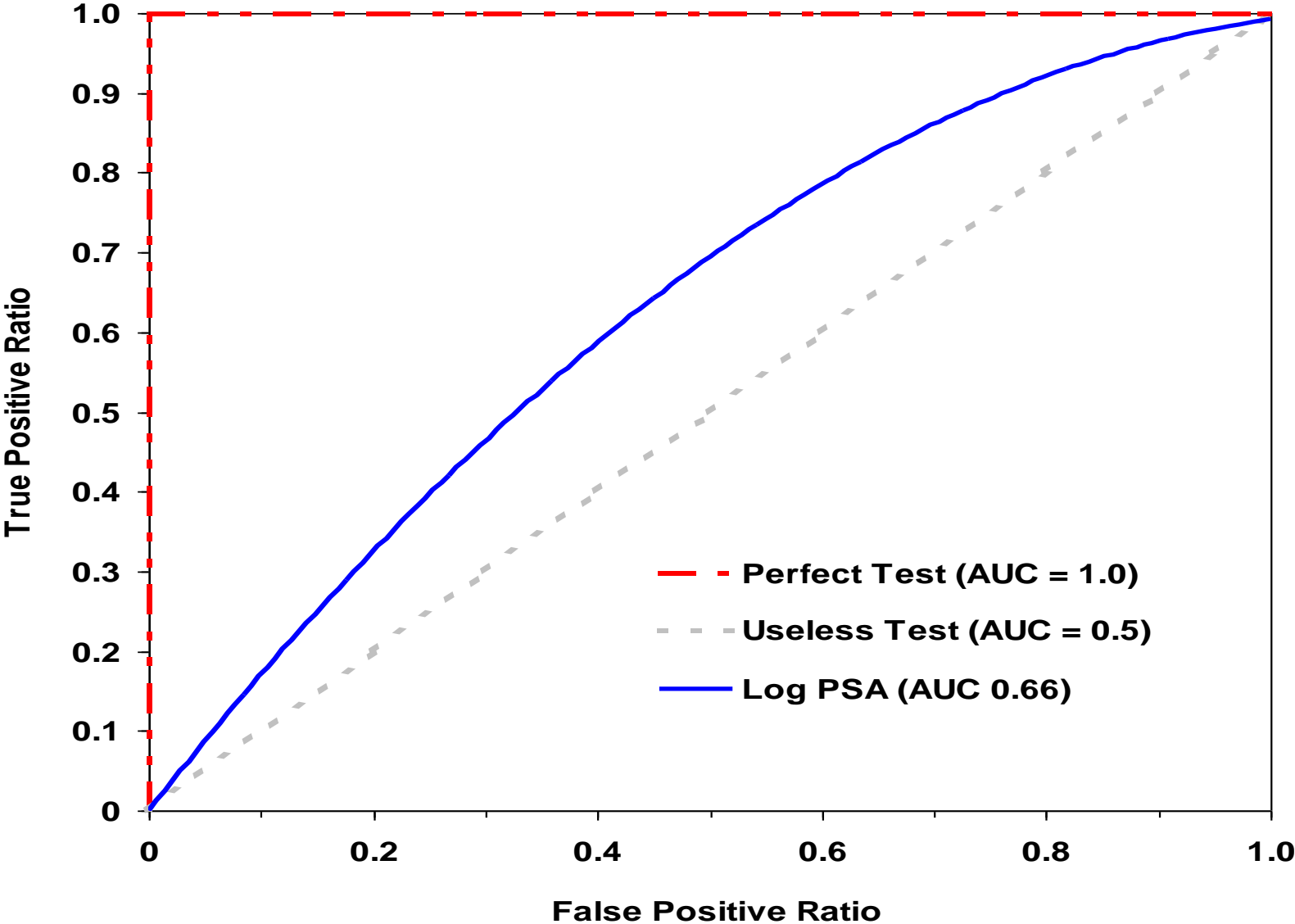
- φυσιολογικά άτομα (>120)
- φύλο
- σχετική ηλικία
- μη κακοήθεις νόσοι
- επιλογή πληθυσμού ασθενών (στάδιο, βαθμός διαφοροποίησης, ιστολογικός τύπος, κα.)
- επιλογή του κατάλληλου cutoff:
(mean 2SD)
 - μέγιστη ευαισθησία
 - μέγιστη ειδικότητα
 - μέγιστη θετική προβλεπτική αξία

Καμπύλες ROC

- γραφική παράσταση ευαισθησίας (% αληθώς θετικά) [y-άξονας] vs (100 - %ειδικότητα) (ψευδώς θετικά) [x-άξονας]
- παρουσιάζει την αποτελεσματικότητα της εξέτασης σε όλη την περιοχή των τιμών cutoff. Μπορούμε να επιλέξουμε εκείνη την τιμή cutoff που μας προσφέρει την επιθυμητή ευαισθησία και ειδικότητα
- μπορούμε να συγκρίνουμε την προβλεπτική αξία διαφόρων δεικτών στο ίδιο διάγραμμα.

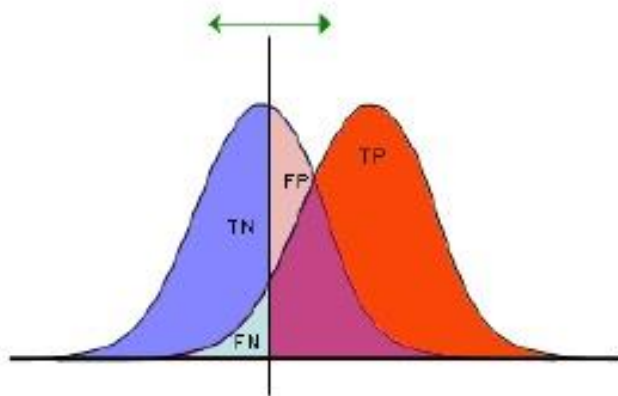


Receiver Operator Characteristic (ROC) Curves

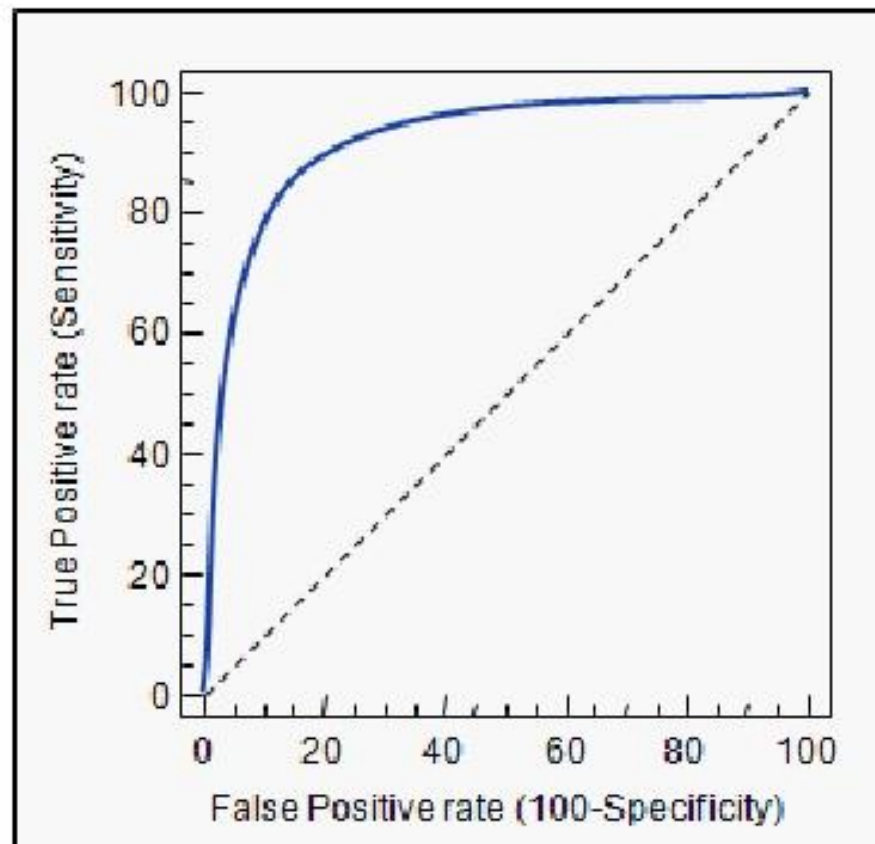


ROC curve

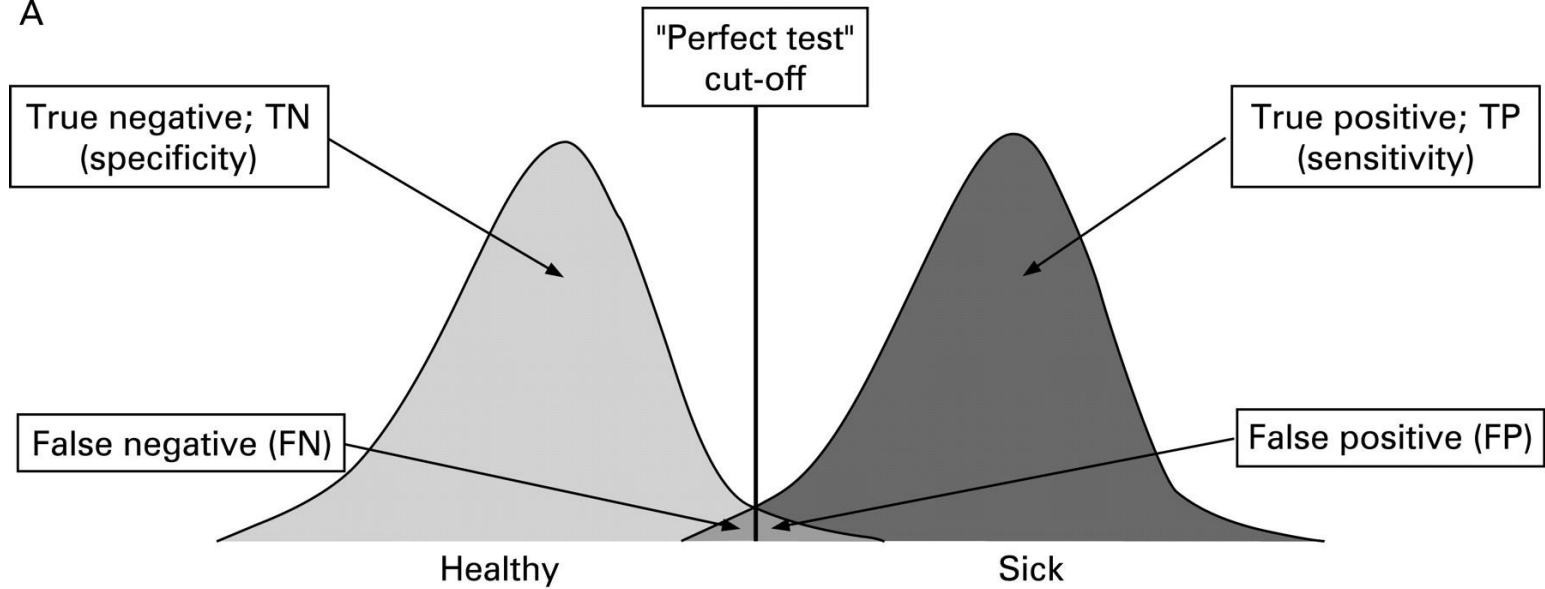
- Plot sensitivity versus 1-specificity



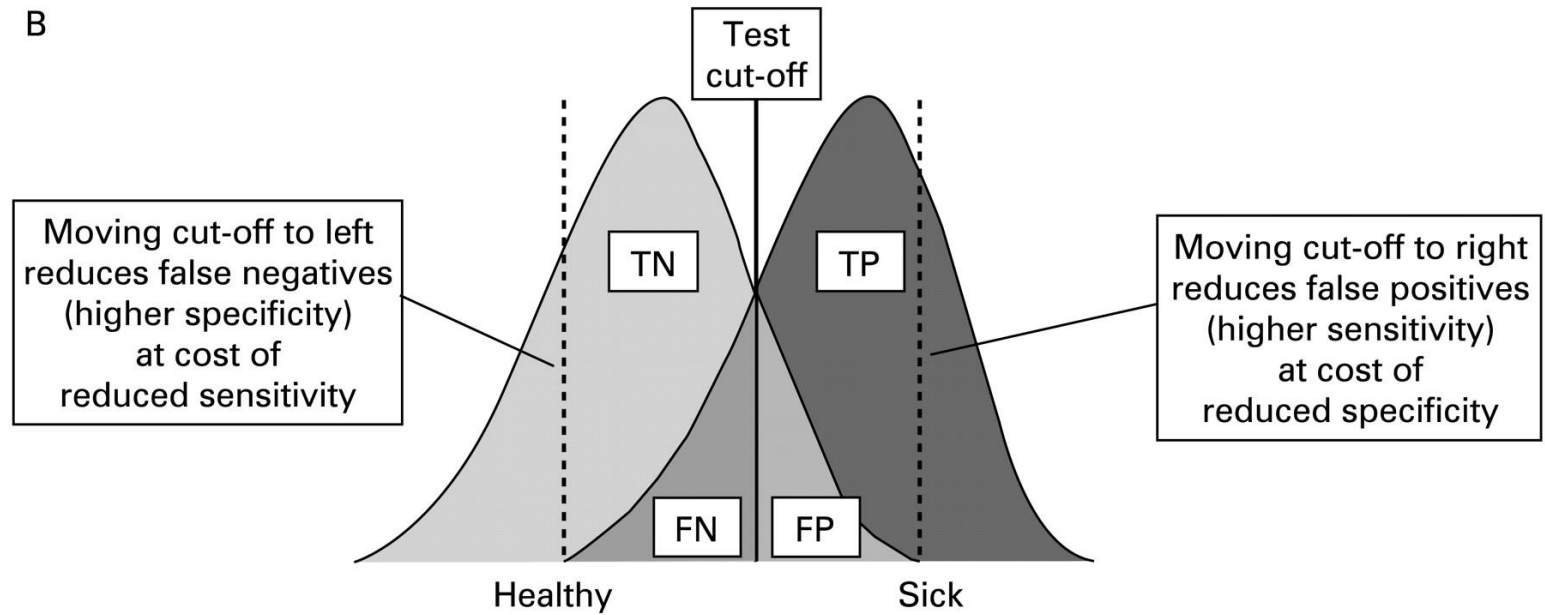
Coefficient = Area Under Curve
1 is ideal, 0.5 is random



A

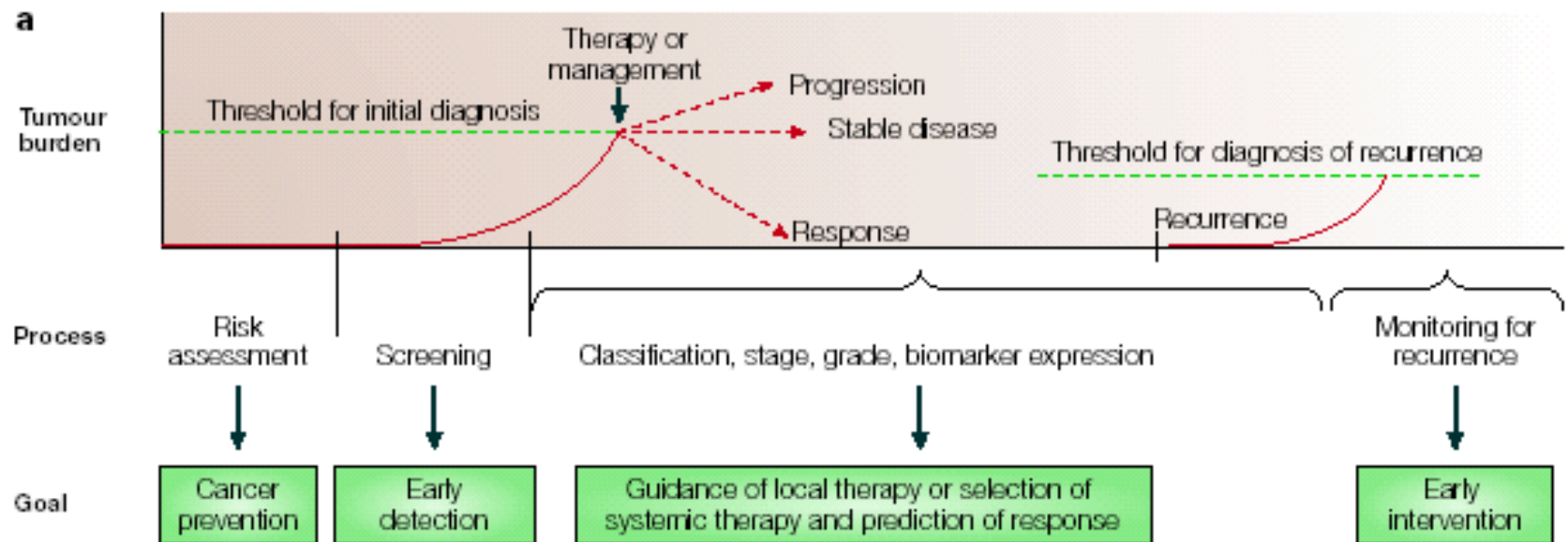


B



3. Κλασσικοί Δείκτες Καρκίνου. Κλινικές εφαρμογές

Κλινικές εφαρμογές των δεικτών καρκίνου στα διάφορα στάδια της εξέλιξης του καρκίνου. Παράδειγμα: καρκίνος μαστού



b Example: breast cancer

Clinical methods	Family history	Mammography, breast examination	Physical examination, imaging, biopsy, nodal status, histological grade	Physical examination, imaging
Biomarker	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	None	ER, PR, HER2/NEU (IHC or FISH), molecular subclassification, PET scanning	CA15-3

CANCER	TUMOR BIOMARKER	DETECTION TECHNIQUES
Breast cancer	BRCA1, BRCA2	Protein Truncation Test (PTT) and western blotting
	C-MYC	FISH
	CA 15.3, CEA, HER2/neu	Immunohistochemistry (ELISA)
	HER2/neu	Quantum dots (QD) and optofluidic ring resonator sensors
	CEA	Gold nanoparticles based techniques, quantum dots (QD) and silicon photonic microring resonators
	Auto-antibodies against p53 or heat shock protein 60 and 90 (hsp)	2D-PAGE, ELISA or NAPPA arrays
Colorectal cancer	CEA, CA 19.9, CA 72.4	Immunohistochemistry
	CEA	Gold nanoparticles based techniques, quantum dots (QD) and silicon photonic microring resonators
	ANXA3, BMP4, LCN2, SPARC, MMP7, MMP11	Immunoblotting and tissue microarray analysis
Epithelial neoplasia	CEA, CYFRA 21-1	Immunohistochemistry
Gastric cancer	CEA, CA 19.9	Immunohistochemistry
	CEA	Gold nanoparticles based techniques, quantum dots (QD) and silicon photonic microring resonators
Germ cell tumor	hCG, AFP, LDH	Immunohistochemistry
	AFP	Gold nanoparticles based techniques, quantum dots (QD), carbon nanotubes (CNTs)

Τύποι καρκίνου: κυριώτεροι δείκτες καρκίνου

μαστού: CEA, CA15-3, CA 549, EGF-R, ER, PR, MCA, καθεψίνη D, HER-2/neu (c-erb B-2), CK-19, mammaglobin, κα.

μήτρας: CEA, TPA, SCC, κα.

τραχήλου μήτρας: SCC, CEA, HPV, hCG, κα.

ωοθηκών: CA-125, CEA, AFP, hCG, TPA, CA 15-3, κα.

παχέος εντέρου: CA 19-9, CEA, CA 50, TPA, CA 72-4

**στομάχου: CA 19-9, CEA, CA 72-4, AFP, SCC, TPA, CA-50,
γαστρίνη**

προστάτου: PSA, PSMA, PAP, TPA, κα.

ήπατος: AFP, CEA, TPA, GGT, ALP, LDH , κα.

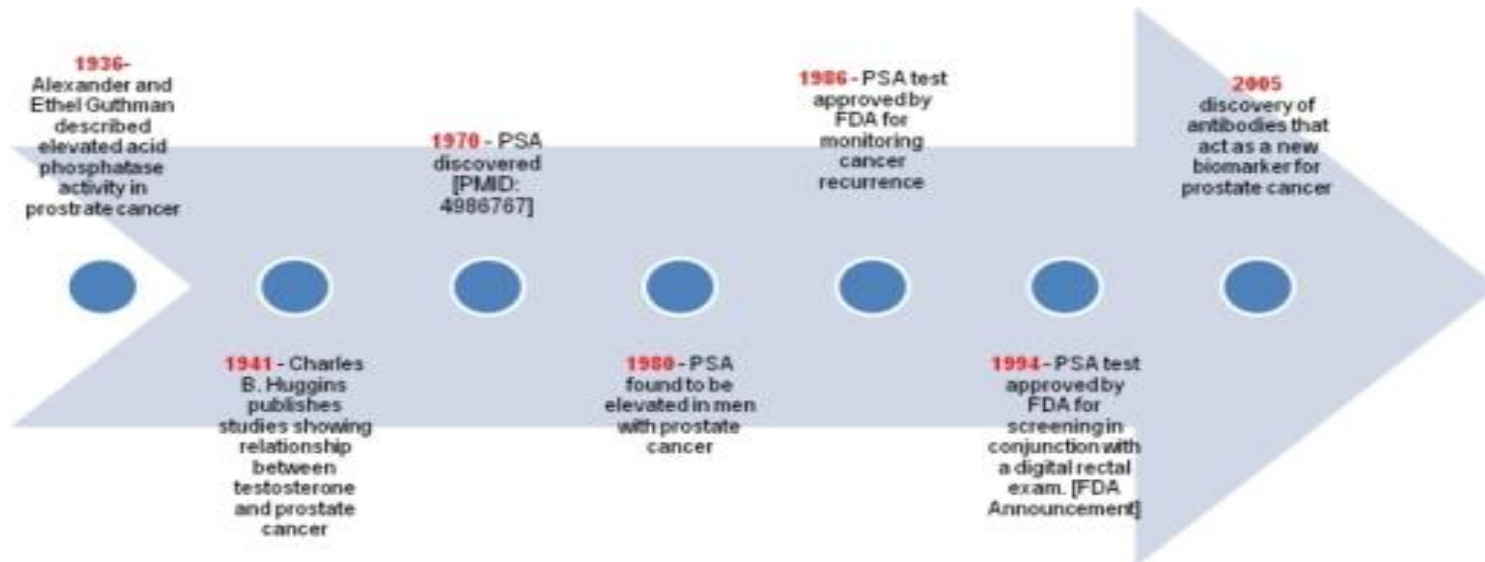
πνεύμονα:CEA, SCC, TPA, CA 19-9, CA-50, κα.

• οι εργαστηριακές εξετάσεις για τους δείκτες καρκίνου θα πρέπει να αυξάνουν τα ποσοστά έγκαιρης ανίχνευσης, καθώς και την επιβίωση των ασθενών, και να υποβοηθούν στη μείωση της θνησιμότητας.

• κανείς από τους μέχρι σήμερα υπάρχοντες δείκτες καρκίνου δεν είναι ιδανικός, (I.e. 100% διαγνωστική ευαισθησία και 100% διαγνωστική ειδικότητα).

Καρκίνος του προστάτη

- Αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες.
- Η συχνότητά του είναι ανάλογη της ηλικίας.
- Ορμονοεξαρτώμενος καρκίνος.
- Αργή διήθηση στην ουροδόχο κύστη, στους γύρω ιστούς και στους αντίστοιχους λεμφαδένες.
- Αιματογενείς μεταστάσεις στα οστά.



PSA (ειδικό προστατικό αντιγόνο, KLK3)

Γλυκοπρωτεΐνη της οικογένειας των καλλικρεϊνών μοριακού βάρους 34kDa

Ανιχνεύεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη και στο υδροποιημένο σπέρμα.

Αυξημένες τιμές PSA ορού σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Σε μικρότερο βαθμό αυξημένες τιμές, δίνουν και άλλες ανωμαλίες, όπως η προστατίτιδα και η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη.

Οι τιμές αναφοράς <4 ng/ml ορού, 4-10 ng/ml – gray zone

- Αποτελεί έναν από τους καλύτερους διαγνωστικούς και προγνωστικούς δείκτες.**
- Σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση**
- Συμβάλει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου.**
- Χρησιμοποιείται επίσης στην παρακολούθηση της χορηγούμενης θεραπείας ή ανίχνευση υποτροπής.**
- Σε ολική προστατεκτομή αποτελεί μέθοδο ελέγχου επανεμφάνισης του όγκου.**

Free PSA – νέες καλλικρεΐνες για την αντιμετώπιση των περιστατικών που ανήκουν στη «gray zone»

Prostate cancer: novel PSA assay, FDA cleared 2012



PROSTATE CANCER
FOUNDATION

Accelerating the world's most promising research

[UNDERSTANDING PROSTATE CANCER](#)

[RESEARCH](#)

[FACES OF PROSTATE CANCER](#)

[Home](#) > [Prostate Cancer Research](#) > [Research News](#) > [Diagnostic Blood Test for Prostate Cancer Receives FDA Approval](#)

Text Size [+](#) [-](#) | [Print](#) | [SHARE](#)

[Research Accomplishments](#)

[Funded Research](#)

[Funding Strategy](#)

[Progress Reports](#)

[PCF Recognition Awards](#)

[Young Investigator Awards](#)

[Creativity Awards](#)

[Challenge Awards](#)

RESEARCH NEWS

DIAGNOSTIC BLOOD TEST FOR PROSTATE CANCER RECEIVES FDA APPROVAL

June 26, 2012— A new test has been approved by the FDA that improves on the ability of PSA to detect clinically relevant and potentially lethal prostate cancer. Published in the *Journal of Oncology* in March 2011, PCF-funded research Dr. William Catalona, director of the Clinical Prostate Cancer Program at Northwestern University, and his team of researchers have created a new biomarker to detect prostate cancer. The biomarker combines traditional PSA with two additional measures of PSA. The test is named the Prostate Health Index (phi) and is a non-invasive blood test that is 2.5 times more specific in detecting prostate cancer than the traditional PSA test. The FDA recently granted premarket approval for the test. According to the published multi-center clinical study, the Prostate Health Index provided a 31 percent reduction in unnecessary biopsies.

PAP (προστατικό κλάσμα της όξινης φωσφατάσης)

Διμερής γλυκοπρωτεΐνη.

Καταλύει την υδρόλυση φωσφομονοεστερικών ομάδων με βέλτιστο pH δράσης 4,5- 7.

Μεγάλη αστάθεια σε θερμοκρασία 37° C.

1000 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με τα κλάσματα άλλων ιστών.

Υψηλή ειδικότητα και αρκετά καλή ευαισθησία.

Η μέτρηση της ολικής όξινης φωσφατάσης χρησιμοποιείται στη διάγνωση του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.

TPA (ΙΣΤΙΚΟ ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ)

Αντιπροσωπεύει τις κερατίνες που βρίσκονται στους επιθηλιακούς ιστούς.

Αύξηση του καρκινικού όγκου έχει ως συνέπεια αύξηση της συγκέντρωσης των κερατινών.

Παρόμοιος δείκτης ο TPS (ειδικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο των ιστών)



Έλεγχος της θεραπευτικής αγωγής και παρακολούθηση της πορείας της νόσου.

Prostate cancer: novel PAC3 assay, FDA cleared 2012



Gen-Probe Incorporated (Gen-Probe) is engaged in the development, manufacture and marketing of nucleic acid tests (NATs) used to diagnose human diseases and screening donated human blood. It also markets a range of products to detect infectious microorganisms, including those causing sexually transmitted diseases (STDs), tuberculosis, strep throat, and other infections. The Company categorizes its products into clinical diagnostic products and blood screening products.

 [Full Gen-Probe profile here](#)

 Μου αρέσει!
 Αρέσει σε 6 άτομα. Sign Up για να δείτε τι αρέσει στους φίλους σας.

  Share  7  Share  Tweet  4

FDA approves Gen-Probe's prostate cancer diagnostic test

15th Feb 2012, 12:40 pm by Brad Lemaire



Gen-Probe (NASDAQ:GPRO) said Wednesday U.S. health regulators approved its diagnostic test ProgenSA PAC3 which is used to verify the need for repeat biopsies in men at risk of getting prostate cancer.

The company, founded in 1983 and with about 1,363 employees, makes molecular diagnostic products and services to diagnose diseases and screen donated blood.

Gen-Probe acquired worldwide diagnostics rights to the biomarker Prostate Cancer Antigen 3 (PAC3) gene from **DiagnoCure (TSE:CUR)** in 2003.

The FDA approval was backed by a clinical study launched in August 2009 and finished in May 2010. The study enrolled 495 men at 14 clinical sites. **Gen-Probe** submitted their premarket approval application to the FDA in August 2010.

In the clinical study, the PAC3 assay had a negative predictive value of 90 percent, meaning a negative PCA3 assay result predicted a negative prostate biopsy 90 percent of the time.

The PCA3 gene test – carried out through urine samples taken after a digital rectal examination – is highly over-expressed in

more than 90 percent of prostate cancers. The test is the first urine-based molecular diagnostic test for prostate cancer.

Prostate cancer: Circulating Tumor Cells

FDA Clears Cellsearch™ Circulating Tumor Cell Test For Monitoring Metastatic Prostate Cancer Patients

Main Category: [Prostate / Prostate Cancer](#)

Also Included In: [Regulatory Affairs / Drug Approvals](#); [Medical Devices / Diagnostics](#)

Article Date: 29 Feb 2008 - 0:00 PDT

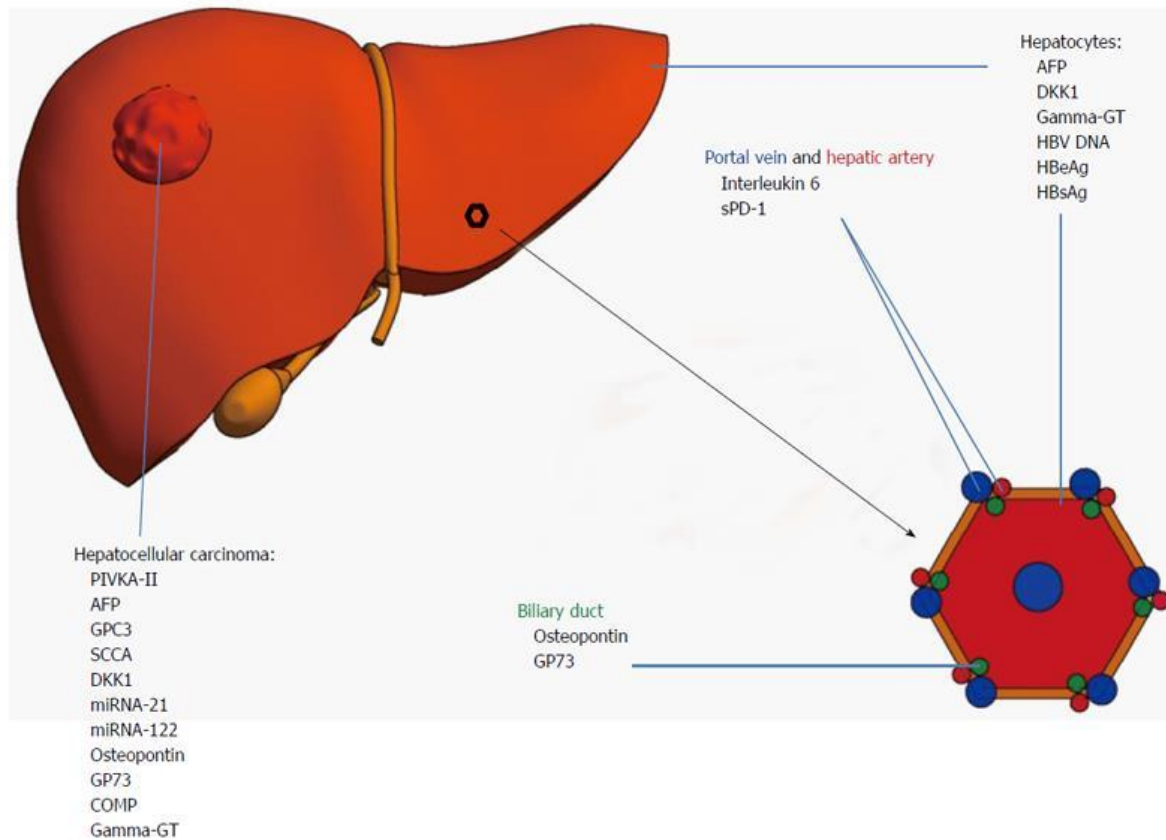
0

 Tweet

Δείκτες για ηπατοκυτταρικό καρκίνο

α εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP)

- γλυκοπρωτεΐνη
- καθιερωμένος δείκτης
- μεγάλη αύξηση στο πλάσμα
- μη ειδική για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο
- αυξάνεται επίσης σε χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση



Καρκίνος μαστού

Ανήκει στους συμπαγείς όγκους και αποτελεί μια συστηματική νόσο

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

- Παγκοσμίως εκτιμούνται 1.05 εκατομμύρια νέα περιστατικά κάθε χρόνο
- Συχνότερη κακοήθης νόσος στις γυναίκες
- Πρώτη αιτία θανάτου στις γυναίκες

ΕΠΙΒΙΩΣΗ

- Στον 1ο χρόνο : ~ 90-95%
- Στα 5 χρόνια : ~ 68% για τοπικά εντοπισμένη νόσο και ~ 20% για μεταστατική νόσο

Συχνότητα ↑
(τρόπος ζωής,
προδιαθεσικοί παράγοντες)

Θνησιμότητα ↓↓

- Πρόληψη

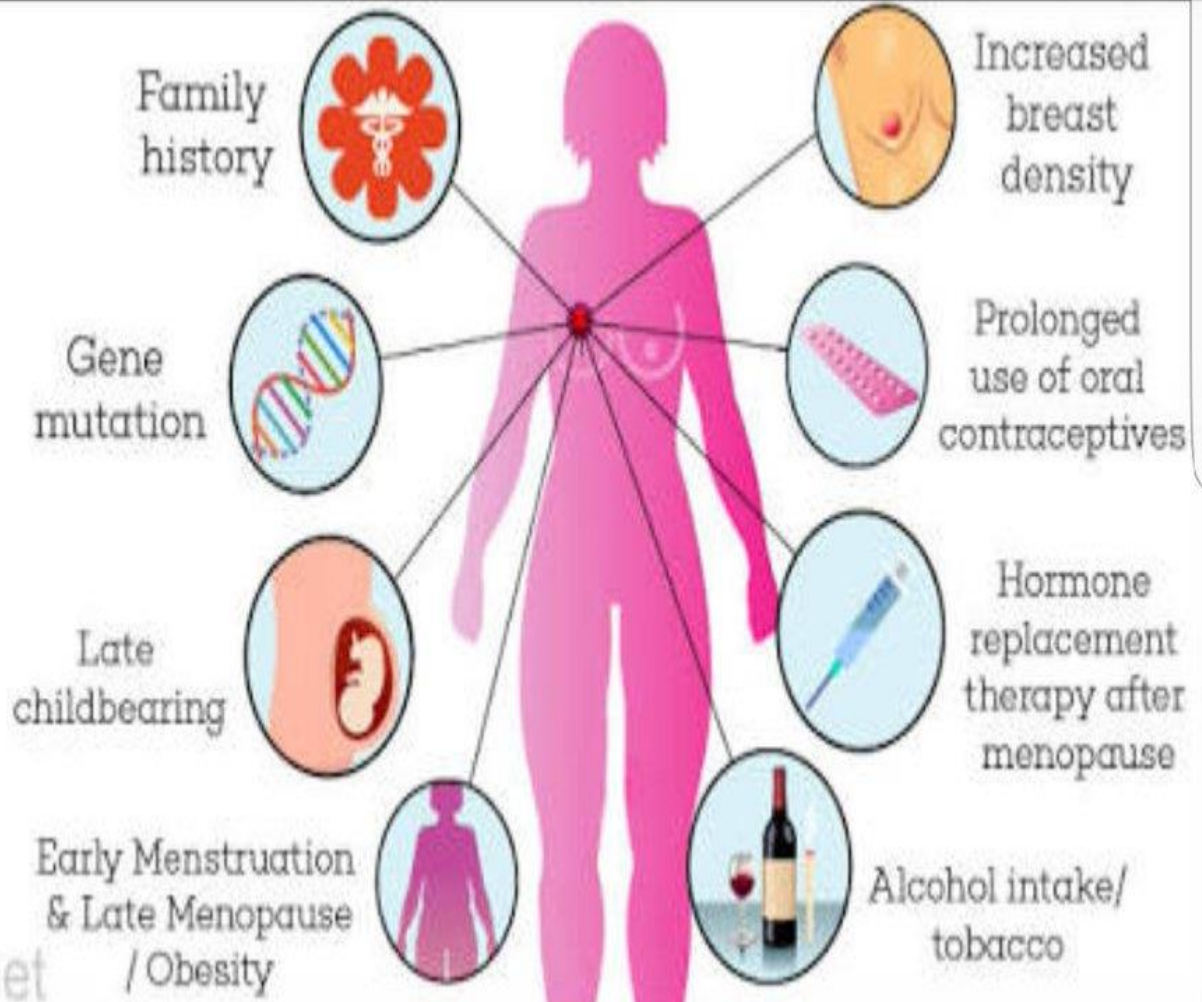
- Θεραπευτικά μέσα

- Χημειοθεραπεία
- Ακτινοθεραπεία
- Ορμονοθεραπεία

Καρκίνος Μαστού

Προδιαθεσικοί Παράγοντες

Causes and Risk Factors of Breast Cancer



Καθιερωμένοι προγνωστικοί δείκτες για τον καρκίνο του μαστού

- κατάσταση λεμφαδένων**
- ιστολογικός υπότυπος**
- μέγεθος όγκου**
- βαθμός διαφοροποίησης**
- υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης**
- μέτρηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού**

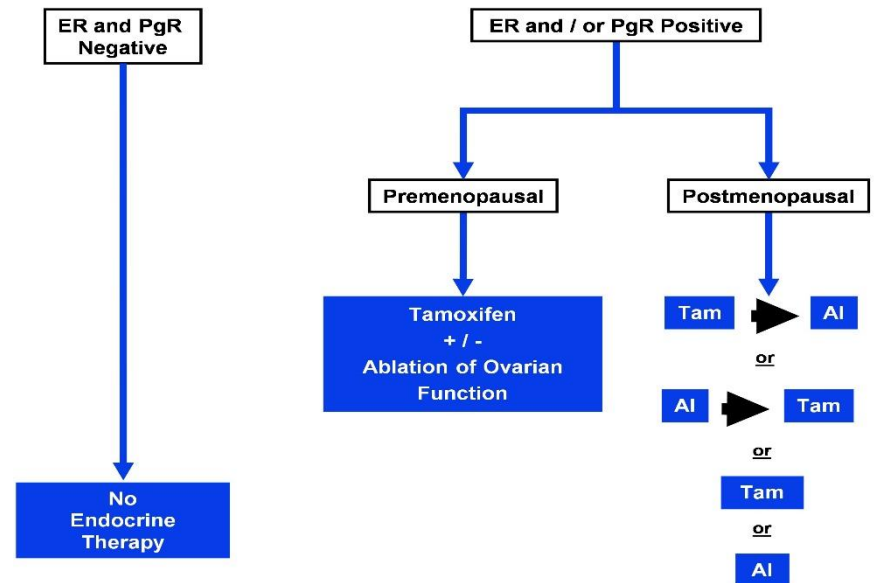
Χρησιμότητα προγνωστικών δεικτών καρκίνου

- ταυτοποίηση ασθενών των οποίων η πρόγνωση είναι τόσο καλή μετά το χειρουργείο ώστε η συστηματική επικουρική θεραπεία δεν θα τους ωφελήσει περισσότερο.**
- ταυτοποίηση ασθενών των οποίων η πρόγνωση είναι κακή με την κλασσική θεραπεία ώστε να είναι απαραίτητη πιο επιθετική θεραπεία.**
- ταυτοποίηση ασθενών που θα επωφεληθούν από συγκεκριμένες θεραπείες**

Υποδοχείς Στεροειδών ορμονών

Πυρηνικοί μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται από τις στεροειδείς ορμόνες

- υποδοχείς οιστρογόνων (60-70% θετικά)
- υποδοχέας προγεστερόνης (50-60% θετικά)
- μετρώνται σε επίπεδο ρουτίνας σε όλους τους καρκίνους μαστού
- μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση στη θεραπεία



Καρκινοεμβρυϊκό Αντιγόνο (CEA)

- έχουν περάσει τέσσερις δεκαετίες από τότε που οι Gold και Freedman πρώτοι ανακάλυψαν το CEA στους ιστούς ασθενών με κολοορθικό καρκίνο
- είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με M.W. 180-200 kDa
- εκφράζεται έντονα στην εμβρυϊκή ζωή και σε μικρά ποσοστά στους φυσιολογικούς ιστούς ενηλίκων, ενώ μέτρια αύξηση παρατηρείται στους καπνιστές
- εντοπίζεται σε όλα τα επιθηλιακά κύτταρα και σε ορισμένα καρκινικά, ενώ δεν εκφράζεται σε μη επιθηλιακά κύτταρα
- ο χρόνος ημιζωής του CEA στο πλάσμα είναι περίπου 6-8 μέρες

Το CEA ως δείκτης καρκίνου

- έχει μειωμένη έκφραση σε υγιή άτομα και παράγεται κυρίως στο παχύ έντερο
- έχει αυξημένα επίπεδα σε καρκινικούς όγκους
- το CEA δεν είναι ειδικός δείκτης αλλά αυξάνεται σε πολλά είδη καρκίνου

Tumor Markers

Breast Cancer
CA 125, CEA

Lung Cancer
CA 125, CEA

Liver Cancer
AFP

Stomach Cancer
CEA

Pancreatic Cancer
CA 125, CEA

Colon Cancer
CEA

Ovarian Cancer
CA 125, CEA

Prostate Cancer
PSA

Testicular Cancer
AFP, HCG



Μεθοδολογίες προσδιορισμού του CEA

- Σε επίπεδο πρωτεΐνης: είναι πολύ γνωστός καρκινικός δείκτης του ορού με σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας:
 - Ανοσοενζυμικές μέθοδοι EIA π.χ. ELISA
 - Ραδιοανοσοχημικές μέθοδοι (RIA, IRMA)
- Αντι-CEA αντισώματα: υπό μελέτη
 - ELISA
- mRNA του CEA: υπό μελέτη ως μοριακός δείκτης
 - ✓ PCR αντίστροφης μεταγραφής (RT-PCR)
 - ✓ Διπλή PCR (nested PCR)
 - ✓ PCR πραγματικού χρόνου (real time PCR)

Το CEA ως δείκτης στον καρκίνο του μαστού

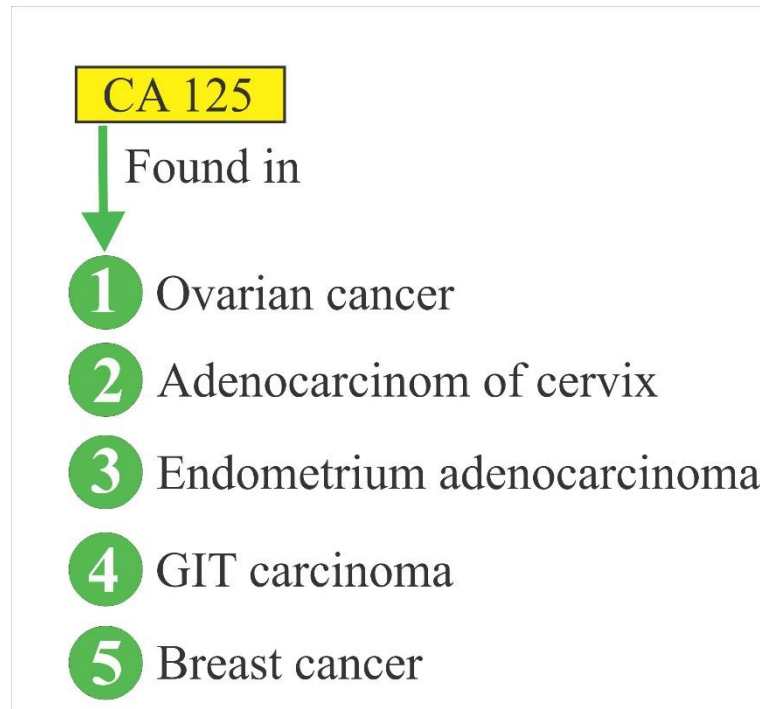
- Τα επίπεδα του CEA (επίπεδο πρωτεΐνης) στο αίμα σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου
- Ένας όγκος χωρίς αυξημένο CEA στον ιστό δεν μπορεί θεωρητικά να έχει αυξημένα επίπεδα στο αίμα
- Η μελέτη του CEA στους καρκινικούς ιστούς βοηθά στην επιλογή ασθενών, των οποίων οι δείκτες του ορού είναι χρήσιμοι στην πρόγνωση και στην έγκαιρη διάγνωση
- Το CEA δεν θεωρείται από τους καταλληλότερους δείκτες καρκίνου για τον καρκίνο του μαστού

Το CEA ως δείκτης στον καρκίνο του στομάχου

- είναι ο πλέον συχνός δείκτης για τις κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος, γιατί εκφράζεται στην πλειοψηφία των γαστρεντερικών καρκινωμάτων**
- το CEA-mRNA, σε συνδυασμό με CK-19-mRNA, ή CK-18-mRNA ή CK-20-mRNA έχουν χρησιμοποιηθεί ως μοριακοί δείκτες του γαστρικού καρκίνου στο περιφερικό αίμα ασθενών με PCR σε πραγματικό χρόνο**

Tumor Markers for Ovarian Cancer: CA125

- **Glycoprotein product of the colomic epithelium that is recognized by the monoclonal antibody, OC125**
- **Tissue form is 200 KDa but the serum form is 40 KDa proteolytic fragments.**
- **Fragments contain 2 major epitopes, OC125-like and M11-like (basis for 2nd generation assays).**
- **Not specific for ovarian cancer, elevated in (other cancer and non-cancer diseases)**



New Markers for Ovarian Cancer

- 1. CA19-9 and CEA: Recurrence in borderline ovarian cancer**
Engelen et al. Gyn Oncol. 78:16, 2000
- 2. Kallikreins (hKLK6, hKLK7, hKLK8, hKLK14)**
Diamandis et al, Clin Chem, 48:8, 1198-1205, 2002
- 3. CA15-3, CA72-4 and CA19-9 for early detection**
Woolas et al. Int J Gyn Cancer 9:497; 1999
- 4. LPA, Lysophosphatidic acid**
– *Xu et al JAMA 280:719, 1998*

Tumor Markers	Cancers	What else?	When/How Used	Usual Sample
AFP (Alpha-feto protein)	Liver, germ cell cancer of ovaries or testes	Also elevated during <u>pregnancy</u>	Help diagnose, monitor treatment, and determine recurrence	Blood
B2M (Beta-2 microglobulin)	<u>Multiple myeloma</u> and <u>lymphomas</u>	Present in many other conditions, including Crohn's disease and <u>hepatitis</u> ; often used to determine cause of renal failure	Determine prognosis	Blood
BTA (Bladder tumor antigen)	Bladder	Gaining acceptance	Help diagnose and determine recurrence	Urine
<u>CA 15-3</u> (Cancer antigen 15-3)	<u>Breast</u> and others including lung, ovarian	Also elevated in benign breast conditions; doctor can use CA 15-3 or CA 27.29 (two different assays for same marker)	Stage disease, monitor treatment, and determine recurrence	Blood
<u>CA 19-9</u> (Cancer antigen 19-9)	<u>Pancreatic</u> , sometimes <u>colorectal</u> and bile ducts	Also elevated in <u>pancreatitis</u> and <u>inflammatory bowel disease</u>	Stage disease, monitor treatment, and determine recurrence	Blood

CA 72-4 (Cancer antigen 72-4)	Ovarian	No evidence that it is better than CA-125 but may be useful when combined with it	Help diagnose	Blood
CA-125 (Cancer antigen 125)	Ovarian	Also elevated with endo-metriosis, some other diseases and benign conditions; not recommended as a general screen	Help diagnose, monitor treatment, and determine recurrence	Blood
<u>Calcitonin</u>	Thyroid medullary carcinoma	Also elevated in pernicious anemia and <u>thyroiditis</u>	Help diagnose, monitor treatment, and determine recurrence	Blood
<u>CEA</u> (Carcino-embryonic antigen)	<u>Colorectal</u> , lung, <u>breast</u> , <u>thyroid</u> , <u>pancreatic</u> , <u>liver</u> , <u>cervix</u> , and bladder	Elevated in other conditions such as <u>hepatitis</u> , COPD, colitis, pancreatitis, and in cigarette smokers	Monitor treatment and determine recurrence	Blood
<u>EGFR</u> (Her-1)	solid tumors, such as of the lung (non small cell), head and neck, colon, pancreas, or breast	Not available in every laboratory	Guide treatment and determine prognosis	Tissue

<u>Estrogen receptors</u>	<u>Breast</u>	Increased in hormone-dependent cancer	Determine prognosis and guide treatment	Tissue
<u>hCG</u> (Human chorionic gonadotropin)	Testicular and trophoblastic	Elevated in pregnancy, testicular failure	Help diagnose, monitor treatment, and determine recurrence	Blood, urine
<u>Her-2/neu</u>	<u>Breast</u>	Oncogene that is present in multiple copies in 20-30% of invasive breast cancer	Determine prognosis and guide treatment	Tissue
Monoclonal immunoglobulins	<u>Multiple myeloma</u> and Waldenstrom's macroglobulinemia	Overproduction of an immunoglobulin or antibody, usually detected by protein electrophoresis	Help diagnose, monitor treatment, and determine recurrence	Blood, urine
NSE (Neuron-specific enolase)	Neuroblastoma, small cell lung cancer	May be better than CEA for following this particular kind of lung cancer	Monitor treatment	Blood
NMP22	Bladder	Not widely used	Help diagnose and determine recurrence	Urine
<u>Progesterone receptors</u>	<u>Breast</u>	Increased in hormone-dependent cancer	Determine prognosis and guide treatment	Tissue

<u>PSA</u> (Prostate specific antigen), total and free	<u>Prostate</u>	Elevated in benign prostatic hypertrophy, prostatitis and with age	Screen for and help diagnose, monitor treatment, and determine recurrence	Blood
Prostate-specific membrane antigen (PSMA)	<u>Prostate</u>	Not widely used, levels increase normally with age	Help diagnose	Blood
Prostatic acid phosphatase (PAP)	Metastatic prostate cancer, myeloma, lung cancer	Not widely used anymore, elevated in prostatitis and other conditions	Help diagnose	Blood
S-100	Metastatic melanoma	Not widely used	Help diagnose	Blood
TA-90	Metastatic melanoma	Not widely used, being studied	Help diagnose	Blood
<u>Thyroglobulin</u>	<u>Thyroid</u>	Used after thyroid is removed to evaluate treatment	Determine recurrence	Blood