



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

Tumörgenetiska biomarkörer

- Framtidens diagnostik?

MARIA LYCKE PHD, ÖVERLÄKARE

Jäv/Intressekonflikter

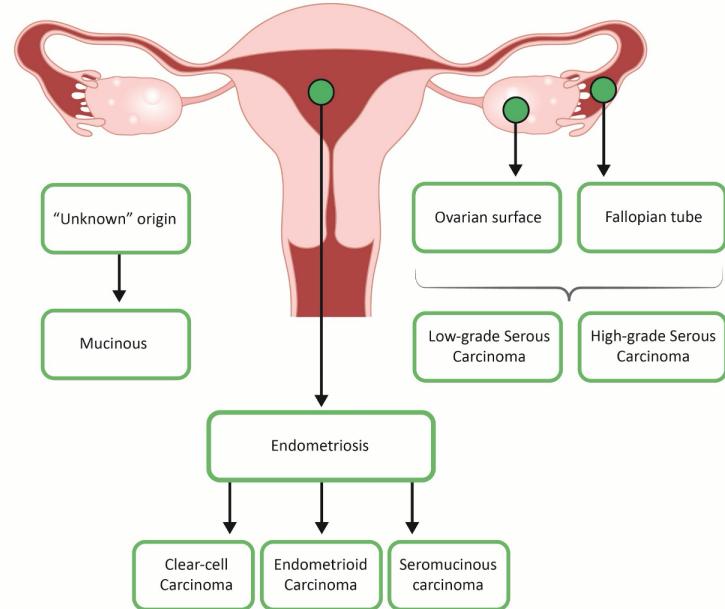
- Inga jäv/intressekonflikter att deklarera

Innehållsförteckning presentationen

- Backgrund - Epithelial ovariancancer
- Diagnostik - utmaningen, vad används?
- Validerings studie proteinmarkörer och algoritmer VGR + Halland
- Mutationer - framtidens diagnostiska biomarkörer?
- PapSEEK studie - Internationell multicenterstudie
- "Take home message"

Ovarialcancer

- Ca 650-700 kvinnor årligen i Sverige
- Gynekologisk cancer med högst dödlighet
- Ofta diagnos i sent stadium
- Vaga ospecifika symptom
- 5-års överlevnad på < 35 %
- Inget screening program



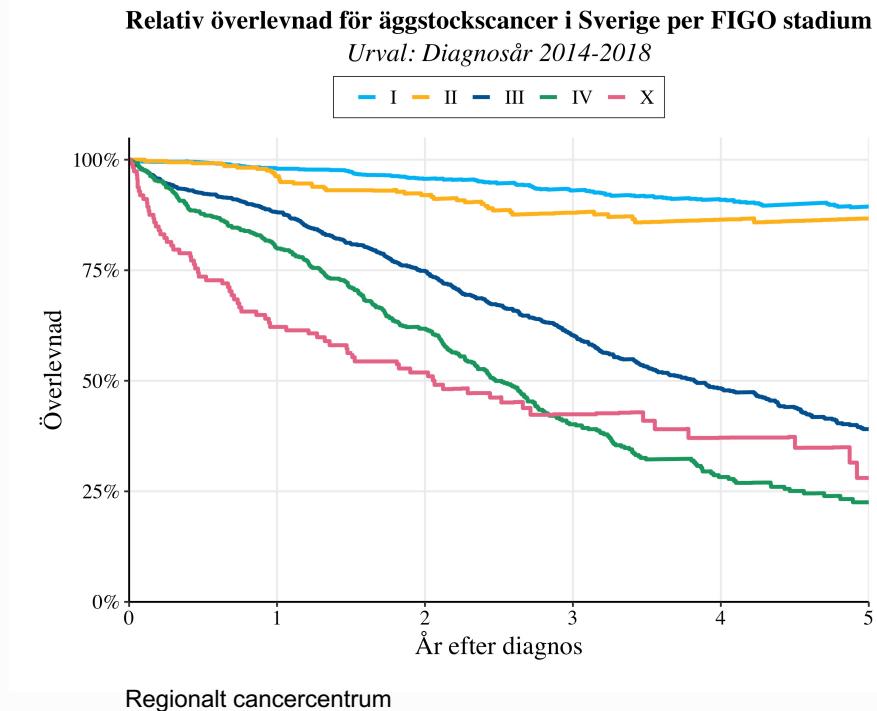
© Jan Funke

Ovarialcancer - en heterogen sjukdom!

	High Grade Serous Carcinoma	Low Grade Serous Carcinoma	Endometrioid	Clear-cell	Mucinous
Frequency	70%	< 5%	10%	5-10 %	3%
Low- or High grade	High-grade	Low-grade	Low-grade	High-grade	Low-grade
Dualistic model	Type II	Type I	Type I	Type I	Type I
Precursor lesions	Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)	Low-grade malignant lesions, serous BOT	Endometriosis, retrograde menstruation	Endometriosis, retrograde menstruation	Low-grade malignant lesions, mucinous BOT
Genetic risk	BRCA1/2		HNPCC/Lynch		
Molecular abnormalities and common mutations	TP 53, BRCA1/2	KRAS, BRAF	PTEN, ARID1A, CTNNB1, PIK3CA, KRAS, CDKN2A, BRAF	ARID1A, PIK3CA, CTNNB1, PTEN, KRAS	KRAS, CDKN2A, PTEN
Usual stage at diagnosis	Advanced	Early or advanced	Early	Early	Early
Prognosis	Poor	Favorable	Favorable	Intermediate	Favorable

Varför är tidig diagnostik så viktigt?

- Tidig diagnostik-stadium I el II
- 5-års överlevnad – 90%
- CA125 och transvaginalt ultraljud
=golden standard



Biomarkörer och algoritmer - vad används kliniskt idag, vad finns?

Proteinmarkörer

- Cancer antigen 125 - CA125
- Human epididymis 4 - HE4

Protein- och ultraljudsalgoritmer

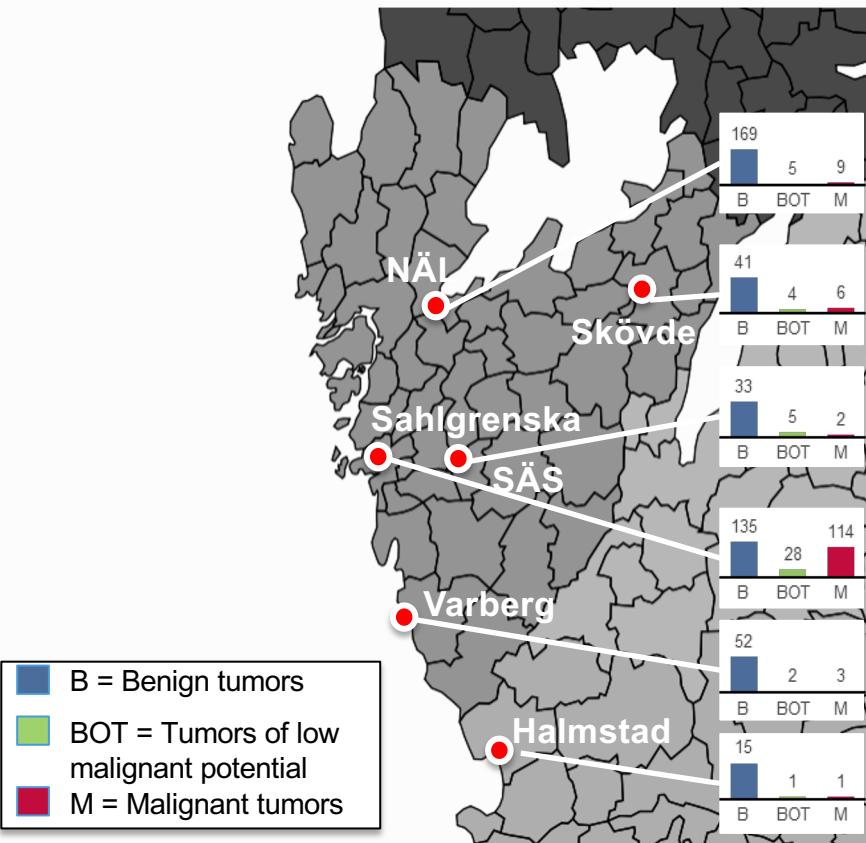
- Cancer antigen 125 - CA125
- Human epididymis 4 - HE4
- Risk of Malignancy Algorithm (RMI)
- IOTA simple rules/Adnex model/pattern recognition
- Risk of malignancy algorithm (ROMA)

Genetiska markörer

- DNA
 - Circulating tumor cells – CTC
 - Cell free DNA – cfDNA
 - Circulating tumor DNA – ctDNA
- RNA
 - Messenger RNA
 - Micro RNA
 - Long non coding RNA – lRNA
- Extracellular vesicles

BIOMOVCA – Valideringsstudie I VGR+Halland

- Varför studien?
- Multicenter studie - Samarbete med processgruppen för ovariancancer RCC väst
- Patient formulär
- Blod prover-markörer
- Transvaginalt ultraljud



BIOMOVCA – Resultat

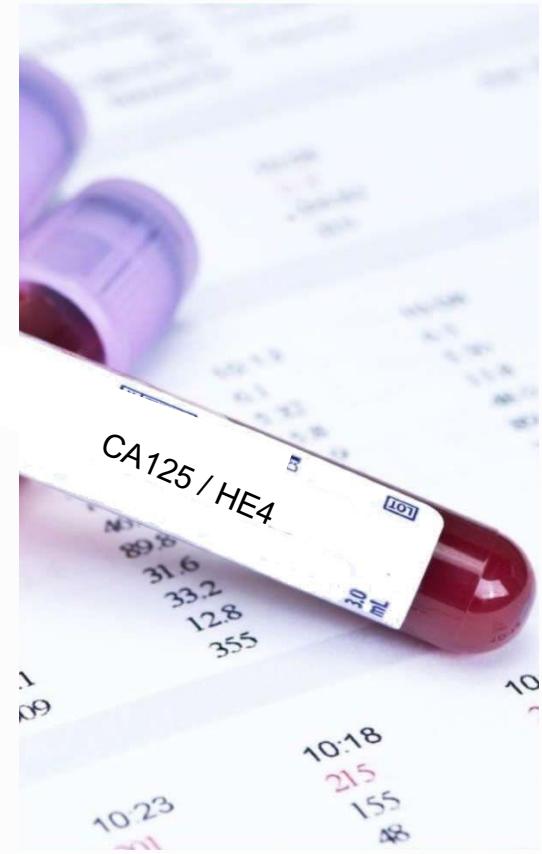
Syfte

*Validera den diagnostiska
förmågan för CA125, HE4, RMI
och ROMA i en oselektterad
kohort*

	SN	SP	ROC AUC (95%CI)	PPV	NPV
EOC Pre-M (n = 23)					
HE4 (>70 pmol/L)	82.6	90.9	0.867 (0.786-0.950)	47.5	98.1
CA125 (>35 U/mL)	95.7	59.6	0.776 (0.723-0.829)	19.1	99.3
RMI (>200)	87.0	89.6	0.883 (0.810-0.956)	45.5	98.6
ROMA (≥ 11.4)	87.0	80.9	0.839 (0.764-0.91.4)	31.3	98.4
EOC Post-M (n = 112)					
HE4 (>140 pmol/L)	72.3	92.1	0.822 (0.777-0.867)	82.7	86.5
CA125 (>35 U/mL)	92.0	79.5	0.857 (0.820-0.895)	70.1	95.0
RMI (>200)	89.3	80.5	0.849 (0.810-0.888)	70.4	93.5
ROMA (≥ 29.9)	91.1	77.2	0.841 (0.803-0.880)	67.5	94.3

Konklusion

- HE4 hög specificitet
- CA125 hög sensitivitet
- RMI och ROMA likvärdiga
- HE4 bör implementeras som komplement till CA125 i den kliniska diagnostiken

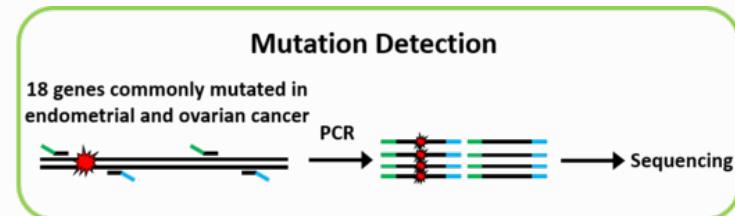


Mutationer - framtidens diagnostiska biomarkörer?

- Pilotstudie från Johns Hopkins- "driver gene" mutationer- tänkbara föregångare för cancer *Kinde et al* (2013).
- Somatiska mutationer från tumören kunde detekteras i vätskebaserade cellprov.
- *Arildsen et al* (2019) och *Parachini et al* (2020) påvisat att man kan detektera p53 mutationer i cellprov innan ovca diagnos- upp till 6 år.

Svårigheter med mutationsanalys

- Icke-maligna mutationer en del av det naturliga åldrandet
- ctDNA - Små fragment i blodbanan
 - Kort halveringstid
 - Visualisering aktiv sjukdom
- Hur vet man att mutationen påvisar malignitet och inte uppkommit vid analysen?



Cloee2019/Wikimedia/CC BY
4.0/<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

PapSEEK - Internationell multicenterstudie

- Detektion av "cancer driven" specifka "rare" mutationer-Vätske biopsier
- Genital regionen: provtagning nära tumören möjlig - Pap brush, TAO brush
- Blodprov (plasma): förekomst av cirkulerande mutationer från cancer

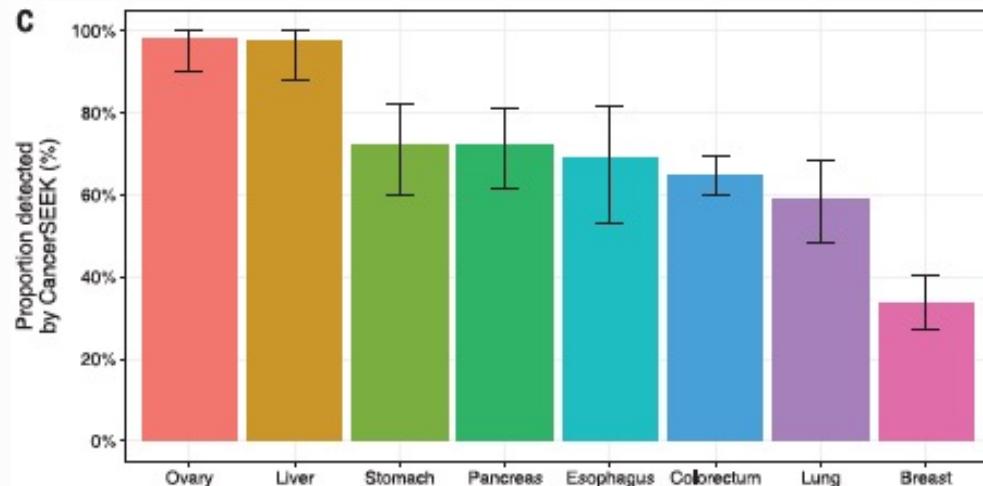
Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers, Wang et al., *Sci. Transl. Med.* 10, eaap8793 (2018)

PapSEEK - Resultat

- Pap brush: SP 98.4% (n=714)
- TAO brush: SP 100% (n=125)
- Plasma: SP 100% (n=192)

Wang et al., Sci. Transl. Med. 10, eaap8793 (2018)

CancerSEEK-kombination ctDNA och proteinmarkörer



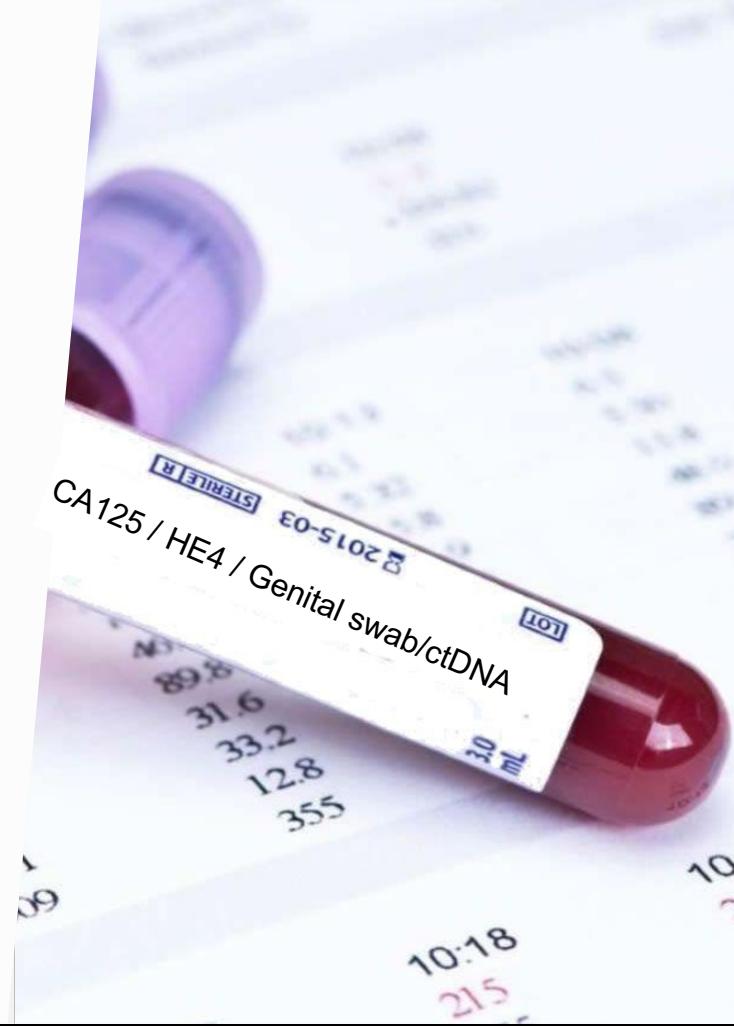
Performance of CancerSEEK.

Sensitivity of CancerSEEK by tumor type.

Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test
Joshua D. Cohen et al. *Science* 359, 926–930 (2018)

"Take home message"

- CA125 hög sensitivitet (upptäcka cancer)
- HE4 hög specificitet (upptäcka friska)
- Hög specificitet avseende muterat DNA som biomarkör – inga falskt positiva.
- PapSEEK imponerande hög specificitet 100 %
- Provtagning från genital regionen i kombination med blodprov ökar sensitiviteten!
- Kombinationen proteinmarkörer och ctDNA förbättrar diagnostiken (CancerSEEK)
- Framtiden-tidig diagnostik i vätskebiopsier?



Tack





GÖTEBORGS
UNIVERSITET