

Marcatori tumorali

“MARCATORE TUMORALE”

“...una sostanza misurabile quantitativamente nei tessuti e nei liquidi corporei, che possa individuare la presenza di una neoplasia e possibilmente l'organo in cui si è sviluppata...”

Morton K. Schwartz

Cosa sono i Macatori Tumorali?

- Sostanze biologiche sintetizzate e rilasciate dalle cellule tumorali o prodotte dall'ospite in risposta alla presenza del tumore
- Assenti o presenti in basse concentrazioni in condizioni normali e possono comparire o aumentare in caso di malattia neoplastica
- Determinabili nel tumore solido, nelle cellule tumorali circolanti nel sangue periferico, nei linfonodi, nel midollo osseo, o in altri fluidi corporei (urine, feci, liquido ascitico)

Il Marcatore *ideale* dovrebbe avere le seguenti caratteristiche

- Produzione esclusiva e precoce da parte della cellula tumorale, quindi specifico di uno o più tipi di tumore, secreto in quantità misurabile anche in caso di tumori molto piccoli;
- Concentrazione correlata allo stadio della malattia (utilità prognostica);
- Variazioni di concentrazione in relazione all'efficacia della terapia e all'andamento della malattia (libertà da malattia, malattia residua, recidiva, metastatizzazione);
- Non misurabile in soggetti senza tumore

IL MARCATORE TUMORALE IDEALE NON ESISTE

A causa della somiglianza biologica tra cellula tumorale e cellula normale il marcatore tumorale NON E' MAI una sostanza ASSENTE IN ASSENZA di tumore e PRESENTE IN PRESENZA del tumore

- Il marcatore tumorale è presente ANCHE in basse concentrazioni nei soggetti sani, può aumentare ANCHE in caso di condizioni patologiche non neoplastiche ed ANCHE in alcune condizioni non patologiche o para-fisiologiche

A SOSTEGNO dell'UTILITA' dei Marcatori Tumorali (se impiegati correttamente)

- I valori sierici di quasi tutti i marcatori tumorali AUMENTANO con l'EVOLVERE DELLA NEOPLASIA
- Esiste una CORRELAZIONE tra concentrazione del marcatore e dimensione, fase di crescita, "grado" istologico e stadio clinico del tumore
- Il ritorno ai valori rilevati nella fase pre-operatoria o un incremento dei valori dopo l'asportazione chirurgica forniscono indicazioni sulla PROGNOSI
- Alcuni marcatori tumorali con elevata specificità, nel post-operatorio, possono essere indice di METASTATIZZAZIONE
- Esiste una buona CORRELAZIONE INVERSA tra la concentrazione sierica dei marcatori e l'EFFICACIA della Chemioterapia e/o della Radioterapia

UTILIZZO IPOTETICO DEI MARCATORI TUMORALI

- ▣ screening
- ▣ diagnosi
- ▣ monitoraggio della terapia
- ▣ remissione
- ▣ follow-up

Considerazioni Statistiche

- ▣ Sensibilità : cancro (+), test alterato
- ▣ Specificità : cancro (-), test normale
- ▣ Valore predittivo positive test alterato, cancro (+)
- ▣ Valore predittivo negativo test normale, cancro (-)
- ▣ **Prevalenza** □ influisce su VPP.
- ▣ Ogni marker ha fallito come test di screening nei soggetti **ASINTOMATICI** perchè in questi soggetti la prevalenza del cancro è bassa tra i soggetti **ASINTOMATICI**

UTILIZZO REALE DEI MARCATORI TUMORALI

- Nella diagnosi precoce e/o nello screening di massa: nessuno dei marcatori tumorali oggi in uso presenta caratteristiche idonee a questa funzione.
- Nella diagnosi differenziale: solo in associazione con altre metodiche diagnostiche. Sono di valido aiuto per una diagnosi differenziale in pazienti in cui si sospetta la presenza di neoplasia, anche con sintomatologia non ben definita.
- Nella caratterizzazione biologica della neoplasia: lo studio dei marcatori tumorali è importante per completare il quadro per la definizione di istotipo. Il valore del marcatore contribuisce alla stadiazione e alla prognosi e quindi risulta indispensabile per determinare l'opportuna strategia terapeutica.
- Nel monitoraggio della neoplasia: questo è il caso in cui è più usato il marcatore tumorale ed è il ruolo più importante di tali indagini cliniche (pre e post operatorio, durante le terapie radio o chemio, sospetto di possibile formazione di metastasi).

MARCATORI TUMORALI – Classificazione (I) BIOCHIMICO-BIOLOGICA

➤ INTERAZIONE TUMORE/OSPITE

- invasione e/o danno metabolico (VES, Enzimi, Proteine, Fase acuta,...)
- risposta immune dell'ospite (CIC, Ab anti-MUC1, anti-p53, anti-erbB-2/neu)

➤ PRESENZA e/o ESTENSIONE della neoplasia

- a struttura molecolare nota (Enzimi – NSE, PSA -, Molecole di adesione – CEA -, Ormoni, Molecole di trasporto – aFP -, Citocheratine, ...)
- identificati con Ab monoclonali (epitopi noti - CA 19.9, CA 125, CA ...)
- componenti della cellula tumorale (acidi nucleici tumore-specifici, mRNA PSA, DNA K-ras, ...)

➤ FUNZIONE

- proteine codificate da oncogeni o geni oncosoppressori
- fattori implicati nella neoangiogenesi (VEGF, FGF)
- proteasi e inibitori delle proteasi
- (CEA: regolazione risposta immune, diffusione metastatica; AFP: funzioni metaboliche della cellula neoplastica; Mucine: anti-adesione, immunosoppressione, adesione piastrinica ed emboli; PSA: anti-angiogenesi)

➤ RISCHIO

- genetici (ACP, BRCA, RT, ...)
- metabolici e ambientali (Steroidi, IGF e IGF-BP, ...)

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA STRUTTURA CHIMICA O FUNZIONE BIOLOGICA

- Antigeni onco-fetali:
CEA, aFP, ...
- Enzimi/isoenzimi:
NSE, PSA, BAP, ...
- Ormoni/subunità:
βhCG, hCT, ...
- Proteine tessuto specifiche:
hTG, Cromogranina A, ...
- Citocheratine:
TPA, Cyfra 21-1, ...
- Mucine (Antigeni tumore-associati):
CA 19-9, CA 15-3, CA 125, ...

M. Oncofetali

Proteine espresse durante lo sviluppo embrionale la cui produzione si arresta con la differenziazione, o continua, ma soltanto in alcuni dei tessuti derivanti dai precursori embrionali

AFP, CEA, CA50

M. Turnover cellulare

Aspecifici, rappresentati da componenti cellulari presenti in molti o tutti i tipi di cellule

Rappresentano un:

- ▣ Segnale generico, di regola correlato con la massa neoplastica
- ▣ Indice di produzione e distruzione cellulare

CITOCHERATINE: TPA, CYFRA 21-1

M. di Danno e di Risposta dell'organismo dell'ospite

Un tumore primario o metastatico può evidenziarsi per i danni che l'espansione della massa neoplastica produce all'organo in cui si sviluppa

Occlusioni, Infiammazioni, Degenerazioni e Necrosi

I Marcatori di Danno sono per lo più rappresentati da enzimi cellulari liberati dalla lisi dei tessuti, operata dal tumore in espansione e dalle proteine di fase acuta

➤ Fosfatasi Alcalina: Neoplasie primitive e secondarie del fegato e delle ossa

➤ AST, ALT e γ GT: Metastasi Epatiche

➤ LDH: 40% delle neoplasie, in particolare Leucemie

➤ β 2 Microglobulina, α 2-Macroglobulina, Aptoglobina, Proteina C reattiva, Ferritina: Leucemia Linfatica Cronica, Linfomi, Mielomi

➤ VES: Aumento isolato della in assenza di patologia infiammatoria clinicamente manifestata, deve sempre far sospettare la presenza di neoplasia

M. Genetici, M. di Sensibilità e Resistenza alla Terapia

Espressione di oncogeni (c-erbB-2, Bcl-2)

Mutazioni di oncosoppressori (p53)

Telomerasi

Ciclina

Recettori per estrogeni, progesterone, EGF

M. di Differenziazione anomala

➤ Alcune cellule neoplastiche possono acquisire la proprietà di produrre proteine differenziate da altri tessuti (es. ormoni)

Neoplasie possono manifestarsi anche con sintomi dovuti alla liberazione di sostanze con attività ormonale (Sindromi da produzione ectopica di ormoni)

MARCATORI TUMORALI – Classificazione (II) SPECIFICITA' TESSUTALE

➤ TUMORE-SPECIFICITA' ???

➤ ORGANO o TESSUTO-SPECIFICITA'

❖ elevata specificità d'organo
(TG e tiroide, PSA e prostata, hCG e sinciziotrofoblasto)

❖ espressione di un tipo cellulare, ma non dell'organo dove quel tipo è prevalente
(CT, NSE, Cromogranina A, serotonina, catecolamine e metaboliti)

❖ associazione con un dato tipo istologico
(TPA e Cyfra 21.1 → carcinomi squamosi, CEA e mucine → adenocarcinomi)

Nota: scarsa specificità d'organo dei marcatori mucinici per neoplasie disseminate (CA 19.9: colon, stomaco, pancreas, ovaio; CA 125: ovaio, mammella, polmone, pancreas, colon; CA 15.3: mammella, ovaio, pancreas, polmone)

Marcatori tumorali con elevata specificità d'organo

hTG (tiroide)

PSA (prostata)

hCG (sinciziotrofoblasto)

Marcatori tumorali espressi in modo quantitativamente prevalente da neoplasie di un dato tipo istologico

TPA Cyfra 21-1: carcinomi di tipo squamoso

CEA CA 19-9 CA 15-3 CA 125 adenocarcinomi

Marcatori tumorali mucinici: scarsa specificità d'organo

CA 19-9: carcinoma del colon, del pancreas, dello stomaco, dell'ovaio

CA 125: carcinoma dell'ovaio, della mammella, del polmone, del pancreas, del colon

CA 15-3: carcinoma della mammella, dell'ovaio, del pancreas, del polmone

CA 72-4: carcinoma dello stomaco, del colon, del pancreas, della mammella

MT "puri"

CEA

α FP

β hCG

CA 19-9

CA 15-3

CA 125

NSE

PSA

FPSA

CYFRA 21-1

TPA

hTG

Molecole che sono "anche" MT

Cromogranina A

Calcitonina (CT)

Fosfatasi alcalina ossea (BAP)

MT soppressi

CA 72-4

CA 50

PAP

S100

UBC

MCA

UTILITA' CLINICA

Nelle più comuni neoplasie sono stati studiati numerosi marcatori tumorali

E' necessario scegliere per ciascuna neoplasia il o i marcatori da utilizzare ed escludere quelli di provata inefficacia

Marcatori di prima scelta
Marcatori di seconda scelta

TIPO DI TUMORE	MARCATORE DI PRIMA SCELTA	MARCATORE DI SECONDA SCELTA
Carcinoma squamoso del distretto testa-collo	nessuno	SCC
Carcinoma dell'esofago	nessuno	SCC, TPA, CEA
Carcinoma midollare della tiroide	hCT	nessuno
Carcinoma differenziato della tiroide	hTG	nessuno
Microcitoma polmonare	NSE	nessuno
Carcinoma del polmone	CYFRA 21-1 (squamoso) CEA (adenocarcinoma)	nessuno

TIPO DI TUMORE	MARCATORE DI PRIMA SCELTA	MARCATORE DI SECONDA SCELTA
Carcinoma del colon-retto	CEA	CA 19-9
Carcinoma del pancreas	CA 19-9	CEA
Carcinoma del fegato	α FP	Ferritina
Carcinoma delle vie biliari	CA 19-9	CEA
Carcinoma del rene	nessuno	nessuno
Carcinoma della vescica	nessuno	BTA, NMP22, UBC TPA, CA 19-9
Carcinoma dell'ovaio	CA 125	CA 19-9, FP, β hCG

TIPO DI TUMORE	MARCATORE DI PRIMA SCELTA	MARCATORE DI SECONDA SCELTA
Tumori germinali del testicolo	β hCG, α FP	nessuno
Carcinoma della prostata	PSA (fPSA)	Cromogranina A
Carcinoma della mammella	CA 15-3	CEA
Melanoma	5-100	nessuno
Carcinoide	nessuno	Cromogranina A

Interpretazione del dato di laboratorio nell'utilizzo clinico dei marcatori tumorali



Più che in riferimento ad un valore di cut-off o ad una zona grigia un corretto uso dei marcatori tumorali ne presuppone una Interpretazione "Cinetica"

Valutazione nel tempo della loro concentrazione e studio del loro andamento rispetto al loro specifico valore basale (pre-intervento) per quel determinato paziente

Ogni paziente dovrebbe essere inteso come "Controllo di se stesso"

INCREMENTI non SPECIFICI

Eventi fisiologici e abitudini voluttuarie

Patologie non tumorali

Interventi sul tumore

Cause analitiche

EVENTI FISIOLGICI E ABITUDINI VOLUTTUARIE

Gravidanza AFP, hCG, CA125

Fumo CEA, TPA, TG

Ciclo Mestruale CA125

Alcool CEA, TPA

PATOLOGE NON TUMORALI

- EPATOPATIA CRONICA: TPA, CEA, CA50, CA125, CA19-9, CA15-3, Ferritina
- ITTERO: CEA, TPA, CA19-9, CA50, Ferritina
- BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA: CEA, TPA
- PANCREATITE: CA19-9, CA50, CA125
- NEFROPATIA CRONICA: CEA, TPA
- IPERTROFIA PROSTATICA: PSA, PAP
- VERSAMENTO PLEURICO: CA125
- ENDOMETRIOSI, UTERO FIBROMATOSO: CA125
- TIREOPATIE: TG

Marcatori Tumorali alcuni concetti chiave:

- Mancanza di specificità
- Eterogeneità dei tumori
- Falsi negativi
- Patologie benigne positive per markers come CA-125 e CEA
- I fimatori mostran elevati livelli di CEA
- Molti uomini (20-40%) muoiono con, ma non a causa di, una neoplasia prostatica

Marcatori Tumorali

Un aiuto?
o
un problema?

Markers Tumorali Sierici maggiore utilità

- o Neoplasia Trofoblastica Gestazionale
- o Chemioterapia di ca. a cellule germinali
- o Monitoraggio di pz. con ca a cellule germinali
- o Monitoraggio della chemioterapia per ca ovarico
- o Valutazione delle recidive post-chirurgiche

Quando usare i marcatori nella pratica clinica ...

- ✓ Screening in popolazione non selezionata (falsi positivi, studi di mortalità, familiarità)
- ✓ Diagnosi del tumore primitivo (Ca midollare, testicolo, neuroendocrino)
- ✓ Diagnosi di tumore avanzato (monitoraggio dell'efficacia della terapia)
- ✓ Ricerca della sede di origine di metastasi a partenza ignota (carcinoide, neuroendocrino)
- ✓ Bilancio del tumore primitivo già diagnosticato
 - valore basale
 - estensione della malattia
 - indicazioni prognostiche (CEA, AFP, CA 15.3)
- ✓ Monitoraggio post-operatorio (malattia residua) (PSA, hCG, AFP: elevata specificità tessutale, tempo di dimezzamento noto)

Nuove Frontiere

Per l'importanza di diagnosticare precocemente le patologie neoplastiche e al fine di seguire la loro risposta alle terapie, nel tempo i ricercatori hanno scoperto sempre nuovi e più sensibili marcatori.

Tuttavia questi studi hanno chiarito che il livello di una singola proteina o sostanza non può essere il miglior marker di malattia

GENOMICA

- E' noto che la maggior parte dei tumori è in grado di modificare il proprio DNA.
- Per alcune neoplasie, è stato dimostrato che valutando le modificazioni del DNA di cellule del sangue e di altri tessuti è possibile fare diagnosi precoce di cancro.
- Si tratta di studiare modificazioni nell'espressione di pattern di geni (genomica).
- Questo approccio risulta molto più valido rispetto alle modificazioni di un singolo gene o marcatore.

PROTEOMICA

- Questa nuova tecnologia studia il pattern di tutte le proteine circolanti anziché il livello di una singola proteina.
- Le nuove metodologie permettono oggi di valutare migliaia di proteine contemporaneamente.
- Questi studi dovrebbero permettere di individuare quali pattern proteici sono importanti in un determinato tipo di cancro.
- Questa informazione potrebbe poi essere utilizzata per sviluppare dei test su sangue o tessuti in grado di valutare i pattern proteici di interesse.