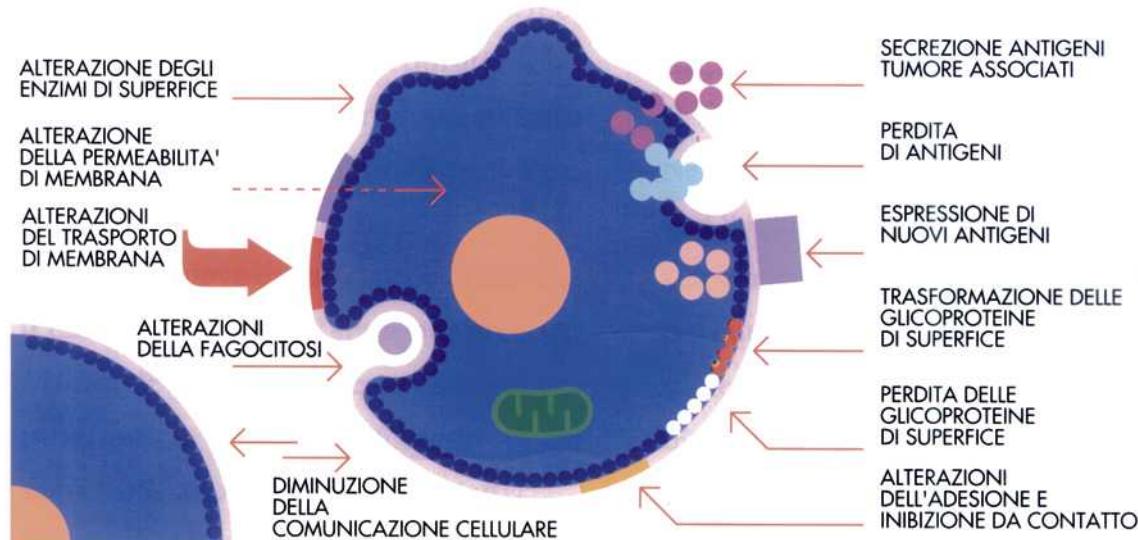


## Marcatori tumorali

Da punto di vista della *specificità tessutale* sono riconoscibili:

- ↳ *marcatori tumorali espressi da un solo tipo tessutale*: tireoglobulina (prodotta dalla tiroide), antigene prostatico specifico (prodotto dalla prostata), gonadotropina corionica umana (prodotta dal sinciziotrofoblasto);
- ↳ *marcatori tumorali espressione di un dato tipo cellulare, ma non necessariamente dell'organo dove quel tipo cellulare è prevalente*: calcitonina (prodotta dal carcinoma midollare della tiroide e da tumori endocrini del tubo digerente), NSE (prodotta da tumori neuroendocrini, neuroblastoma, tumore di Wilms, melanoma, linfomi, teratomi, timoma);
- ↳ *marcatori tumorali associati in modo quantitativamente prevalente ad un dato tipo istologico*: SCC, TPA, Cyfra21.1, TPS, TPACyk associati a carcinomi di tipo squamoso e CEA, CA19.9, CA15.3, MCA, CA50, CA125 associati ad adenocarcinomi.

Le alterazioni che caratterizzano la cellula tumorale, illustrate nell'immagine seguente<sup>1</sup>, trovano un loro corrispettivo sia in alterazioni morfologiche, sia in alterazioni biochimiche, che possono essere rilevate a distanza (nel sangue), misurando la concentrazione di molecole (marcatori tumorali) prodotte e liberate dalla cellula neoplastica.

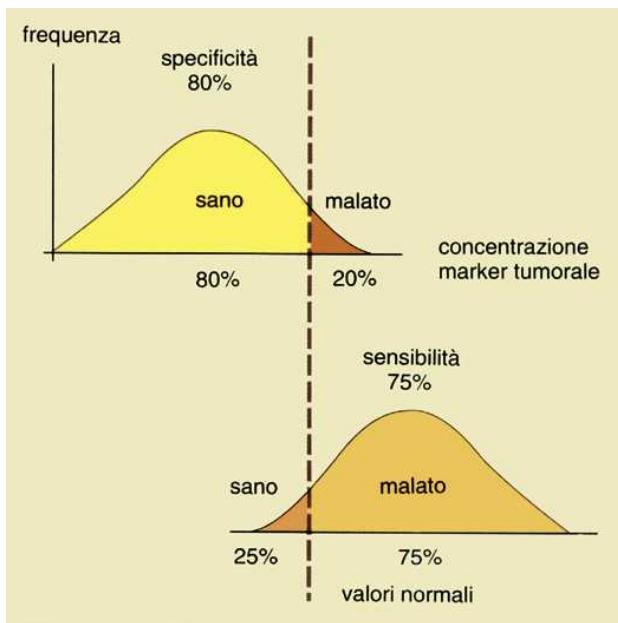


La carenza metodologica degli studi eseguiti per la valutazione dei marcatori tumorali, condotti spesso su casistiche relativamente ridotte e retrospettive, ha portato a risultati spesso controversi.

Innanzitutto nessun marcitore tumorale è caratterizzato da sensibilità e specificità assolute. La situazione è piuttosto quella illustrata nella figura alla pagina seguente, di una parziale sovrapposizione delle distribuzioni delle concentrazioni rilevate nei soggetti sani e nei soggetti affetti da tumore. Risulta quindi fondamentale, e critica, la scelta, sulla base di un'attenta analisi statistica dei dati, del valore soglia che consente di discriminare tra le due popolazioni. Si rimanda ovviamente alla parte relativa

<sup>1</sup> Si ringrazia Abbott SpA per la concessione della riproduzione delle immagini.

all'analisi bayesiana contenuta nel resto del sito, e al programma di statistica Ministat nell'area di download, che forniscono tutti gli strumenti teorici e pratici per inquadrare il problema.



In particolare per i marcatori mucinici non sembra esistere un'assoluta specificità d'organo. Si può solo dire che ciascun marcatore mucinico è espresso preferenzialmente da un particolare tipo di tumore, tuttavia non è infrequente l'espressione del marcatore anche in tumori diversi da quelli dai quali è stato ottenuto l'immunogeno per ricavare l'anticorpo monoclonale. Questa caratteristica è dovuta alla biologia delle mucine e alla loro ubiquitarietà di distribuzione. Pertanto, quando si parla di marcatori tumorali di tipo mucinico, è referibile usare il temine marcatore mucinico "preferenzialmente associato" ad una neoplasia piuttosto che marcatore mucinico "specifico" della neoplasia.

Anche per quanto riguarda marcatori tumorali tradizionalmente considerati specifici (come ad esempio il PSA e la gonodaotropina corionica), il problema della specificità tessutale è un punto da rimettere in discussione. Le dimostrate produzioni ectopiche degli ormoni e degli isoenzimi e la recente descrizione di elevati livelli di PSA anche in associazione a tumori diversi da quelli prostatici, hanno contribuito ad aumentare la relattività della cosiddetta "tessuto-specificità", che comunque può essere mantenuta come indicazione generale per alcuni marcatori, ma che certamente soffre di eccezioni sempre più numerose.

Su di un piano strettamente clinico-operativo le *indicazioni cliniche per il dosaggio dei marcatori tumorali* sui quali esiste un accordo sono:

- ↳ **follow-up** dei pazienti in seguito a trattamenti di exeresi chirurgica della neoplasia, incluso il monitoraggio delle terapie oncologiche;
- ↳ **valutazione prognostica.**

Esiste inoltre un accordo sul fatto che *i marcatori tumorali NON devono essere usati*, in quanto possiedono una sensibilità e una specificità troppo basse:

- ↳ **per lo screening di popolazione asintomatica** (fa eccezione il carcinoma midollare della tiroide, che nella forma multifocale bilaterale può avere una trasmissione ereditaria. Pertanto è indicato eseguire uno screening nei consanguinei di pazienti in cui è stato diagnosticato questo tipo di neoplasia, dosando la calcitonina in condizioni di base o dopo stimolazione con pentagastrina);
- ↳ **per la diagnosi di tumore primitivo** (fanno eccezione alcune neoplasie (carcinoma a piccole cellule del polmone, carcinoma midollare della tiroide, carcinoma del testicolo, carcinoma dell'ovaio, neoplasie neuroendocrine) per le quali esistono marcatori tumorali ad elevata specificità, che possono essere di aiuto nell'orientamento diagnostico).

Nella seguente tabella sono riportate le fondamentali caratteristiche dei marcatori tumorali

| <b>Marcatore tumorale</b>  | <b>Sigla</b>  | <b>Tipo</b>                                       | <b>Tempo di dimezzamento nel sangue</b> |
|--|---------------|---|---|
| <i>Antigene carcinoembrionario</i>                                       | CEA           | Antigene tumore-associato                         | 6÷8 giorni                              |
| <i>Alfa-fetoproteina</i>   | AFP           | Antigene tumore-associato                         | 5÷6 giorni                              |
| <i>Antigene polipeptidico tessutale</i>                                  | TPA           | Frammenti solubili delle citocheratine 8, 18 e 19 | 4÷5 giorni                              |
| <i>Antigene polipeptidico tessutale cyk</i>                              | TPAcyk        | Frammenti solubili delle citocheratine 8 e 18     | ignoto                                  |
| <i>Antigene polipeptidico tessutale specifico</i>                        | TPS           | Frammento solubile della citocheratina 18         | ignoto                                  |
| <i>Antigene CYFRA 21.1</i>   | CYFRA 21.1    | Frammento solubile della citocheratina 19         | ignoto                                  |
| <i>Antigene CA 125</i>   | CA 125        | Mucina  | 5 giorni                                |
| <i>Gastrointestinal cancer antigen</i>                                   | GICA, CA 19.9 | Mucina  | ignoto                                  |
| <i>Antigene CA 50</i>  | CA 50         | Mucina  | ignoto                                  |
| <i>Antigene CA 195</i>   | CA 195        | Mucina  | ignoto                                  |
| <i>Antigene CA 72.4</i>  | CA 72.4       | Mucina  | ignoto                                  |
| <i>Antigene CA 15.3</i>  | CA 15.3       | Mucina  | ignoto                                  |
| <i>Antigene MCA</i>  | MCA           | Mucina  | ignoto                                  |
| <i>Antigene CA 549</i>   | CA 549        | Mucina  | ignoto                                  |
| <i>Squamous cell carcinoma associated antigen</i>                        | SCC           | Enzima  | inferiore alle 24 ore                   |
| <i>Gonadotropina corionica umana</i>                                     | HCG           | Ormone  | 14÷48 ore                               |
| <i>Gonadotropina corionica umana, subunità beta (<math>\beta</math>)</i> | $\beta$ -HCG  | Subunità ormonale                                 | 14÷48 ore                               |
| <i>Tireoglobulina</i>  | TG            | Ormone  | ignoto                                  |
| <i>Calcitonina</i>   | CT            | Ormone  | 2÷15 minuti                             |
| <i>Fosfatasi acida prostatica</i>  | PAP           | Enzima  | ignoto                                  |
| <i>Antigene prostatico specifico</i>                                     | PSA           | Enzima  | 2,2÷3,2 giorni                          |
| <i>Antigene prostatico specifico, frazione libera</i>                    | PSA libero    | Enzima  | ignoto                                  |
| <i>Enolasi specifica del neurone</i>                                     | NSE           | Enzima  | ignoto                                  |
| <i>Ferritina</i>   | Ferritina     | Proteina di accumulo del ferro                    | ignoto                                  |
| <i>Antigene S-100</i>  | S-100         | Proteina legante il calcio                        | ignoto                                  |

Nella successiva tabella sono riassunte le indicazioni all'utilizzo e le cause non oncologiche di aumento della concentrazione dei vari marcatori tumorali nel siero:

| <b>Marcatore tumorale</b> | <b>Indicazioni all'utilizzo</b>   | <b>Cause non oncologiche di aumento della concentrazione nel siero</b>  |
|---------------------------|---|---|
| CEA                       | Carcinomi del colon-retto, della mammella, del polmone, dello stomaco, del pancreas e delle vie biliari, della tiroide, dell'ovaio e dell'utero | Patologia benigna del tratto gastroenterico, del fegato, del polmone, e insufficienza renale cronica  |
| AFP                       | Carcinoma del fegato, dell'ovaio e del testicolo  | Epatopatie croniche, gravidanza   |
| TPA                       | Carcinoma della mammella, dell'ovaio, dell'utero e della cervice, carcinoma della prostata e carcinomi gastrointestinali                        | Patologia benigna del tratto gastroenterico, del fegato (acuta e cronica), del pancreas, del rene, processi infiammatori acuti, traumatismi recenti     |
| TPAcyk                    | Carcinoma della mammella, dell'ovaio, dell'utero e della cervice, carcinoma della prostata e carcinomi gastrointestinali                        | Patologia benigna del tratto gastroenterico, del fegato (acuta e cronica), del pancreas, del rene, processi infiammatori acuti, traumatismi recenti     |
| TPS                       | Carcinoma della mammella, dell'ovaio, dell'utero e della cervice, carcinoma della prostata e carcinomi gastrointestinali                        | Patologia benigna del tratto gastroenterico, del fegato (acuta e cronica), del pancreas, del rene, processi infiammatori acuti, traumatismi recenti     |
| CYFRA 21.1                | Carcinoma della mammella, dell'ovaio, dell'utero e della cervice, carcinoma della prostata e carcinomi gastrointestinali                        | Epatopatie, malattie broncopolmonari croniche   |
| CA 125                    | Carcinoma dell'ovaio, dell'endometrio e delle tube  | Mestruazioni, cirrosi con ascite, versamenti pleurici e peritoneali, insufficienza cardiaca congenita, polmoniti  |
| GICA, CA 19.9             | Carcinoma del pancreas, del colon-retto, dello stomaco e delle vie biliari  | Ittero, patologia benigna del tratto gastroenterico, del pancreas, del fegato, della colecisti e del polmone, nefropatia diabetica, malattie reumatiche |
| CA 50                     | Carcinoma del pancreas, del colon-retto, dello stomaco e delle vie biliari  | Ittero, patologia benigna del tratto gastroenterico, del pancreas, del fegato, della colecisti e del polmone, diabete mal controllato                   |
| CA 195                    | Carcinoma del pancreas, del colon-retto, dello stomaco e delle vie biliari  | Ittero, patologia benigna del tratto gastroenterico   |
| CA 72.4                   | Carcinoma dello stomaco   | Ittero, patologia benigna del tratto gastroenterico   |
| CA 15.3                   | Carcinoma della mammella  | Epatopatie  |
| MCA                       | Carcinoma della mammella  | Epatopatie  |
| CA 549                    | Carcinoma della mammella  | Epatopatie  |
| SCC                       | Carcinoma di tipo squamoso  | Psoriasi, fumo  |
| HCG                       | Tumori testicolari, mola vescicolare, coriocarcinoma  | Gravidanza  |
| $\beta$ -HCG              | Tumori testicolari, mola vescicolare, coriocarcinoma  | Gravidanza  |
| TG                        | Carcinoma differenziato della tiroide   | Patologia benigna della tiroide, fumo, agobiopsia tiroidea, insufficienza renale  |
| CT                        | Neoplasie midollari della tiroide   | Insufficienza renale cronica, iperparatiroidismo, morbo di Paget  |
| PAP                       | Carcinoma prostatico  | Prostatite acuta, ipertrofia prostatica benigna, ritenzione urinaria, ispezione rettale   |
| PSA                       | Carcinoma prostatico  | Prostatite acuta, ipertrofia prostatica benigna, ritenzione urinaria, ispezione rettale   |
| PSA libero                | Differenziazione tra carcinoma prostatico e ipertrofia prostatica benigna   |   |
| NSE                       | Microcitoma polmonare   | Emolisi del campione  |
| Ferritina                 | Leucemie acute, carcinoma epatico, linfoma di Hodgkin   | Emotrasfusione e terapia marziale recente, epatopatie acute e croniche  |
| S-100                     | melanoma  | Danni del sistema nervoso centrale  |

In definitiva la decisione di misurare un marcitore tumorale è legata direttamente alla utilità della misura, ovvero alla importanza della informazione ottenibile sul piano clinico, che si traduce in valutazioni prognostiche, in opportunità di monitoraggio, in anticipazioni diagnostiche, che devono ovviamente apportare un vantaggio, considerando il rapporto costi/beneficio, nell'ambito delle strategie correnti.

Ci sono marcatori ormai entrati stabilmente nei protocolli clinici perché da tutti riconosciuti utili (ed esempio il PSA nel carcinoma prostatico, la tireoglobulina nel carcinoma tiroideo differenziato, la calcitonina nel carcinoma midollare, il CEA nel carcinoma del colon, l'AFP negli epatocarcinomi e nei tumori del seno endodermico, l'HCG nei tumori trofoblastici, l'AFP e l'HCG nei tumori germinali, il CA125 nei tumori ovarici, NSE nei microcitomi e nei neuroblastomi, alcuni peptidi e prodotti differenziati ad attività ormonale nei tumori neuroendocrini, eccetera).

Altri marcatori sono ancora in valutazione o in discussione o perché sovrappponibili ad altri più studiati, oppure perché non esistono dimostrazioni definitive che la loro determinazione, pur essendo in grado di anticipare la diagnosi, determini vantaggi nella scelta di strategie terapeutiche efficaci o nel miglioramento della sopravvivenza (es.: impiego del CA15-3 nei carcinomi mammari e marcatori citocheratinici nei tumori polmonari e urologici). Fatto salvo l'ovvio obbiettivo di arrivare ad un razionale utilizzo di tali test e ad una standardizzazione dei protocolli clinici che attualmente sono applicati in maniera disomogenea, nel complesso la tendenza attuale da parte delle società scientifiche e degli esperti è quella di orientare verso un uso restrittivo dei marcatori tumorali, come è facilmente desumibile dalle indicazioni fornite dalle Linee Guida della "American Society of Clinical Oncology" (ASCO), adottate il 17 maggio 1996, per l'impiego dei marcatori tumorali nel cancro della mammella e del colon-retto, qui riassunte.

#### *Cancro del colon-retto:*

- ﴿ il CEA è il marcitore di scelta per il monitoraggio del cancro del colon-retto. Non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di altri test ;
- ﴿ il CEA non deve essere usato nello screening del cancro del colon-retto;
- ﴿ una elevata concentrazione prima dell'intervento è compatibile con una percentuale più elevata di recidiva. La misurazione del CEA prima dell'intervento può quindi orientare l'approccio chirurgico;
- ﴿ il CEA non deve essere misurato immediatamente dopo l'intervento ma dopo 4 - 6 settimane. Il permanere di una concentrazione elevata di CEA post-intervento rappresenta un indicatore prognostico negativo;
- ﴿ il CEA va misurato dopo l'intervento ogni 2-3 mesi per 2 o più anni nei pazienti in stadio II e III. Un aumento del CEA, se confermato, suggerisce di ricercare eventuali metastasi con altre indagini ma non giustifica l'inizio di terapia adiuvante o sistemica per sospetto di malattia metastatica;
- ﴿ la riduzione della concentrazione di CEA dopo trattamento chemioterapico indica una risposta ed è associata con una maggiore sopravvivenza rispetto ai pazienti in cui il CEA non diminuisce. Si raccomanda che il CEA sia misurato ogni 2-3 mesi; due risultati successivi al di sopra della linea di base nel corso di trattamento sono indicativi di progressione della malattia e suggeriscono l'interruzione della terapia anche in assenza di dati radiologici di conferma.

#### *Cancro della mammella:*

- ﴿ la determinazione dei recettori per estrogeni e progesterone è raccomandata per ogni paziente con cancro della mammella primitivo e può essere eseguita su lesioni metastatiche se i risultati possono influenzare il trattamento;

- ↳ non vi sono dati sufficienti per raccomandare il CA15.3 in screening, diagnosi, sorveglianza e monitoraggio delle pazienti con cancro della mammella e nel monitoraggio della risposta al trattamento;
- ↳ non viene raccomandata la determinazione del CEA in screening, diagnosi, stadiazione e sorveglianza dei pazienti con cancro della mammella e nel monitoraggio della risposta della malattia metastatica al trattamento;
- ↳ non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di altri test.

Le indicazioni fornite dalla ASCO sono corroborate dall'immagine a lato. La curva ROC del CEA corrisponda a quella di un test con valore informativo (efficienza diagnostica) nullo nei confronti del cancro della mammella, per cui risulta giustificata con un dato oggettivo l'affermazione per cui "non viene raccomandata la determinazione del CEA in screening, diagnosi, stadiazione e sorveglianza dei pazienti con cancro della mammella e nel monitoraggio della risposta della malattia metastatica al trattamento". A sua volta la curva ROC del CCA 15.3 corrisponde a quella di un test con valore informativo talmente scarso da giustificare l'affermazione successiva per cui "non vi sono dati sufficienti per raccomandare il CA15.3 in screening, diagnosi, sorveglianza e monitoraggio delle pazienti con cancro della mammella e nel monitoraggio della risposta al trattamento". Le Linee Guida della ASCO del 2007 confermano sostanzialmente la posizione adottata nel passato, vedere il documento all'indirizzo <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2007.14.2364v1.pdf>.

