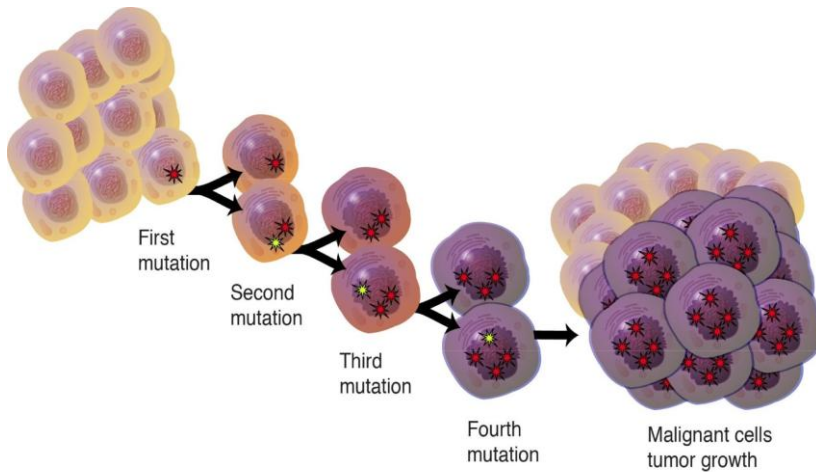
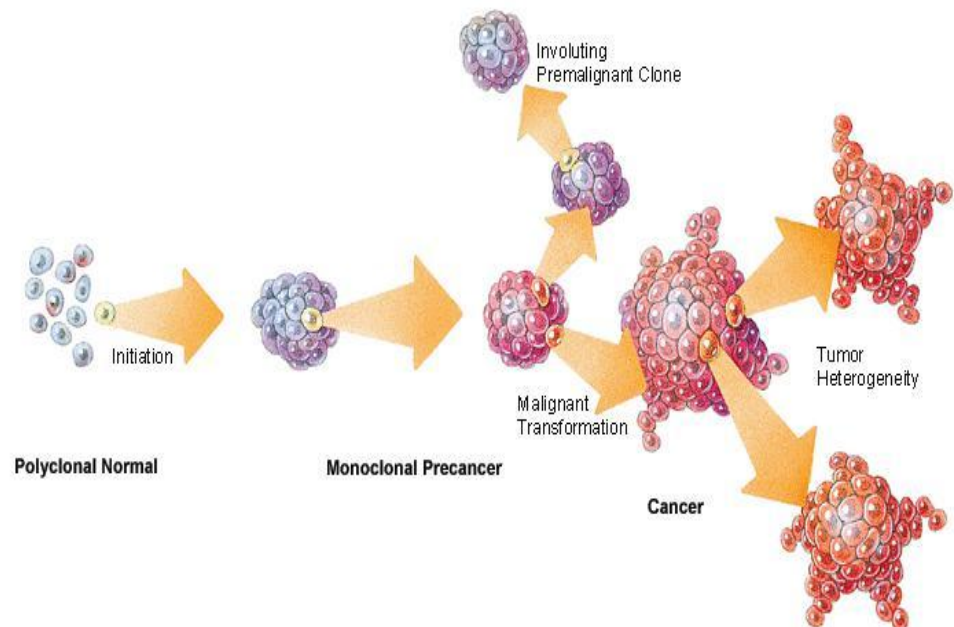


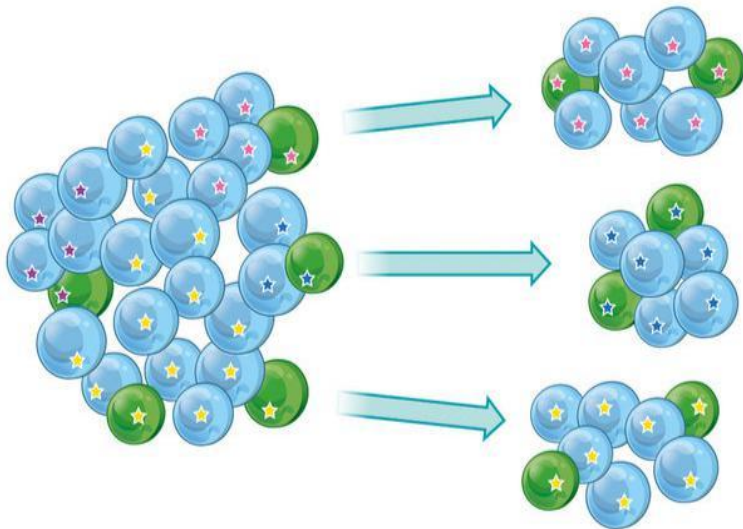
VALORE DIAGNOSTICO DEI MARCATORI TUMORALI.



Nelle cellule normali sia il processo di differenziamento che quello di proliferazione sono sotto rigido controllo. Se uno o entrambi i processi sfuggono al controllo, aumenta il rischio di una trasformazione neoplastica. Le neoplasie, generalmente si sviluppano da cloni mutati di cellule: alcune neoplasie sono di origine monoclonale, ma mutazioni multiple e successive sono necessarie per dare origine a cellule completamente maligne.

Mutazioni multiple possono portare allo sviluppo di eterogeneità cellulare nei tumori, con sottopopolazioni di cellule con fenotipi differenti, le cui caratteristiche biologiche sono molto dipendenti dalle interazioni con il tessuto circostante e con il sistema immunitario, tanto da rendere ciascuna neoplasia una malattia individuo specifica.

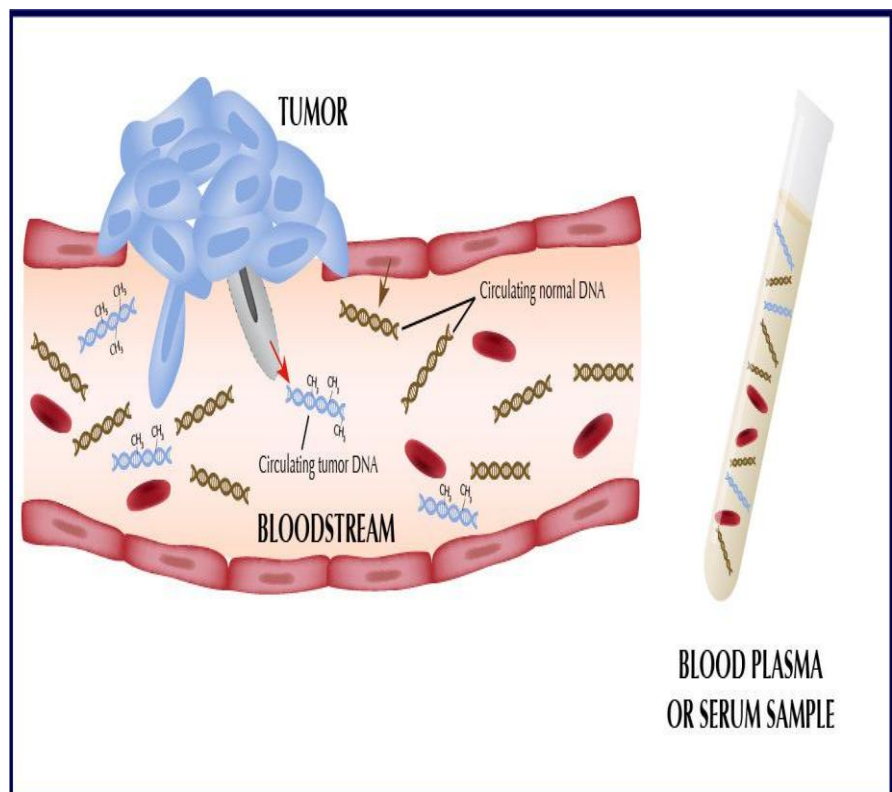




Quindi cellule isolate da un tumore possono essere diverse per vari fattori: velocità di crescita, recettori di membrana cellulare, immunogenicità, espressione di marcatori tumorali, capacità invasive e metastatiche e risposta a sostanze citotossiche.

Nonostante straordinari risultati raggiunti dalla comunità scientifica in merito alla comprensione dei meccanismi molecolari e genetici alla base della trasformazione neoplastica delle cellule, la mortalità per tumori, negli ultimi cinquanta anni, non è significativamente diminuita, al contrario dell'elevata diminuzione della mortalità per malattie cardiovascolari e per malattie infettive.

Molti studi hanno dimostrato che la **diagnosi precoce** di tumore determina un tempo di sopravvivenza più lungo.

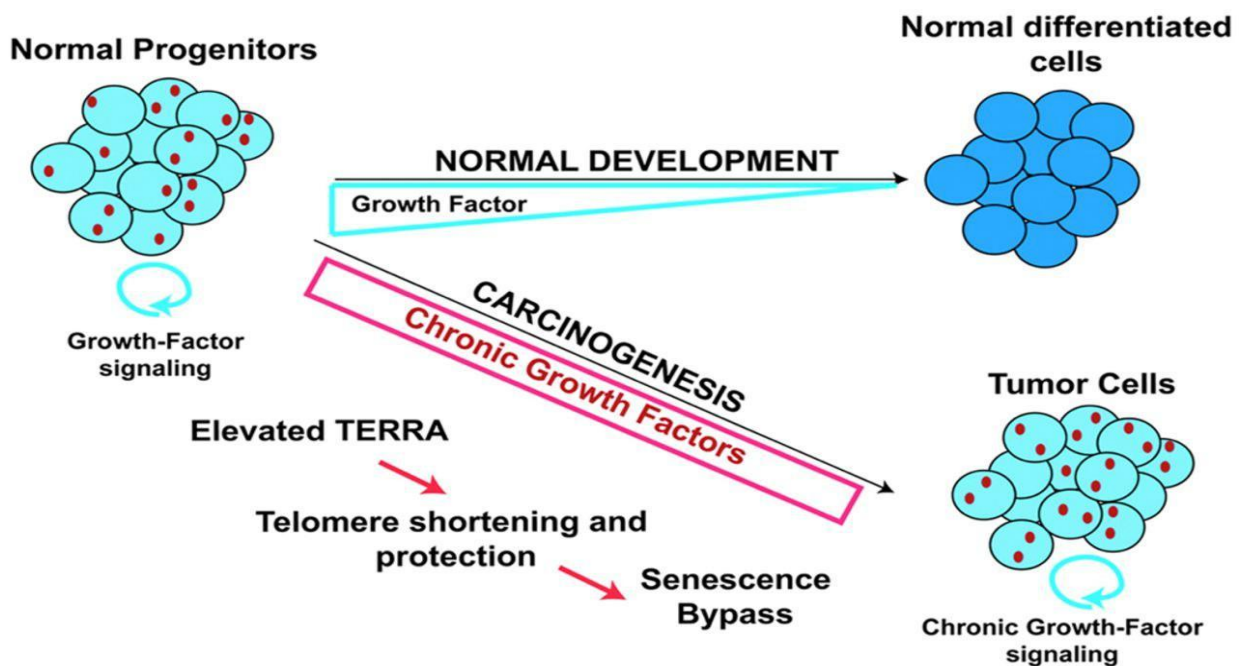


Si avverte quindi la necessità di identificare indicatori biochimici con alta sensibilità ed elevata specificità, che permettano l'identificazione precoce delle neoplasie.

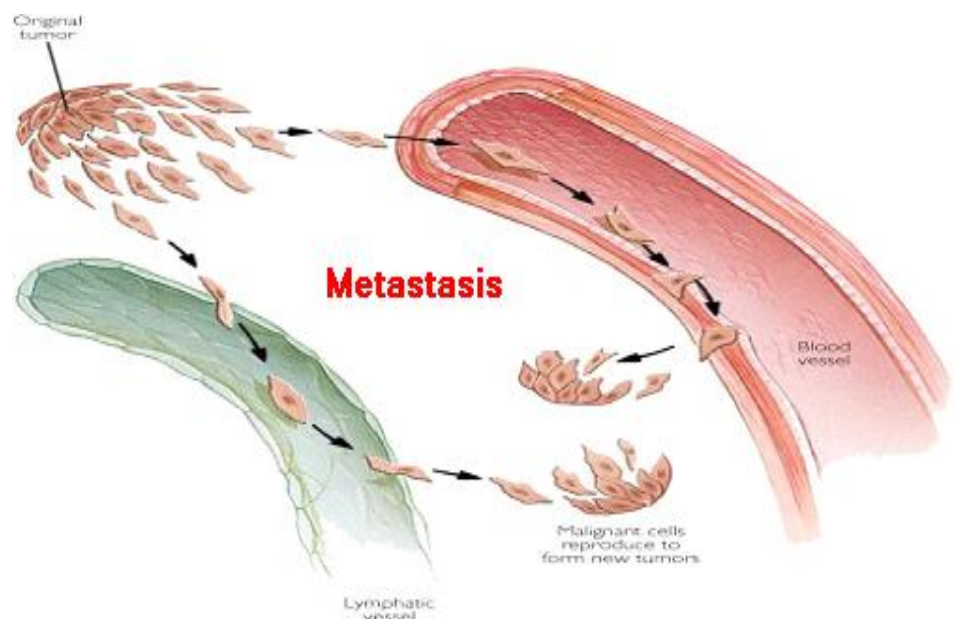
Le alterazioni che caratterizzano la cellula tumorale trovano un loro corrispettivo sia in alterazioni morfologiche sia alterazioni biochimiche, che determinano l'alterata presenza di molecole (*marcatori tumorali*), che possono essere rilevate sia nei tessuti che nei fluidi dell'organismo.

Il meccanismo di trasformazione neoplastica può essere distinto in alterazioni successive che comportano l'acquisizione o la perdita di proprietà biologiche da parte della cellula.

- Perdita dei segnali di crescita e moltiplicazione cellulare (autosufficienza nella moltiplicazione), per attivazione degli oncogeni;
- Insensibilità ai segnali di inibizione della crescita, per inattivazione di geni oncosoppressori;
- Evasione dal controllo dell'apoptosi, per produzione di fattori di crescita
- Potenziale replicativo illimitato, per attivazione della telomerasi
- Capacità neoangiogenetiche, per produzione di fattori angiogenetici (VEGF)



Le cellule tumorali hanno inoltre la capacità di invadere i tessuti e metastatizzare, per inattivazione delle molecole di adesione intercellulare, caderine e catenine.



Un marcatore tumorale è una qualsiasi sostanza (e.g. proteine, ormoni, enzimi), misurabile quantitativamente nei tessuti e/o nei fluidi biologici, che può essere messa in relazione alla presenza o alla progressione di un tumore.

In genere si usano metodi immunometrici, basati sull'elevata affinità della reazione antigene-anticorpo, che garantiscono elevata sensibilità analitica. Si utilizzano anticorpi che riconoscono in modo specifico un dato analita (anticorpi monoclonali). La rivelazione varia a seconda del tracciante (radioattivo, luminescente, enzimatico, fluorescente, ecc).

I marcatori tumorali sono dunque segnali correlati alla presenza un tumore misurabile a distanza da esso. A questi segnali appartengono:

- Sostanze prodotte dall'interazione tumore/ospite (tumor associated products)
- Sostanze prodotte prevalentemente dal tumore (tumor derived products)

SOSTANZE PRODOTTE DALL'INTERAZIONE TUMORE / OSPITE

Sono compresi in questa categoria numerosi parametri ematochimici classici (es. VES, enzimi epatici, proteine della fase acuta, indicatori di catabolismo osseo). Sono indicatori di danno del tessuto normale invaso dal tumore. Sono abitualmente indicatori efficaci di malattia neoplastica avanzata.

SOSTANZE PRODOTTE PREVALENTEMENTE DAL TUMORE

Si tratta di prodotti legati al fenotipo maligno. Sono indicatori biologicamente più precoci in quanto espressamente legati alla presenza del tumore.

La misura di queste sostanze dovrebbe permettere di distinguere i soggetti affetti da neoplasia da quelli non affetti.

CARATTERISTICHE IDEALI

- Produzione esclusiva e precoce da parte della cellula tumorale (specificità 100%)
- Non misurabile in soggetti senza tumore (sensibilità 100%)
- Concentrazione correlata allo stadio della malattia
- Variazioni di concentrazione in relazione all'efficacia della terapia e all'andamento della malattia

Il marcatore tumorale ideale non esiste a causa della somiglianza biologica tra cellula tumorale e cellula normale che inevitabilmente porterà alla produzione di:

FALSI NEGATIVI : soggetti con tumore e marcatore negativo

FALSI POSITIVI : soggetti sani con marcatore positivo

Principali condizioni NON NEOPLASTICHE correlati all'aumento di alcuni marcatori tumorali

Condizione	Marcatori
Abitudini voluttuarie	
fumo	CEA, TPA
Alcool	CEA, TPA
Condizioni fisiologiche	
Allattamento	MCA
ciclo mestruale	CA 125
gravidanza	AFP, TPA, CEA, CA 125, MCA, β - hCG
Patologie non neoplastiche	
ittero	CA 125, CA 19.9, TPA
pancreatite	CA 125, CA 19.9
nefropatia cronica	CEA, TPA, β 2 microglobulina
ipertrofia prostatica/prostatite	PSA, PAP
epatite cronica	CEA, TPA, AFP, CA 19.9, CA 125, CA 15.3
sierositi a varia eziologia	CA 125
polmonite/enfisema	CEA, TPA
malattie reumatiche	CA 19.9
endometriosi	CA 125
Manovre diagnostiche	
esplorazione rettale	PSA, PAP
broncoscopia	TPA
gastroscopia	TPA
immunoscintigrafia	CA 125, CA 19.9, CEA

Sensibilità: Definisce la capacità di un test di riconoscere la presenza di malattia in pazienti realmente ammalati.

$$\text{Sensibilità (soggetti malati positivi \%)} = \frac{\text{veri positivi} \times 100(\text{malati con test+})}{\text{veri positivi} + \text{falsi negativi (tot. malati)}}$$

Specificità: Definisce la capacità di un test di discriminare tra soggetti sani e soggetti malati

$$\text{Specificità (soggetti sani negativi\%)} = \frac{\text{veri negativi} \times 100(\text{sani con test-})}{\text{veri negativi} + \text{falsi positivi (tot. sani)}}$$

Valore predittivo: Esprime il numero dei possibili risultati veri positivi sul totale dei casi positivi (veri e falsi) riscontrati in una popolazione non selezionata

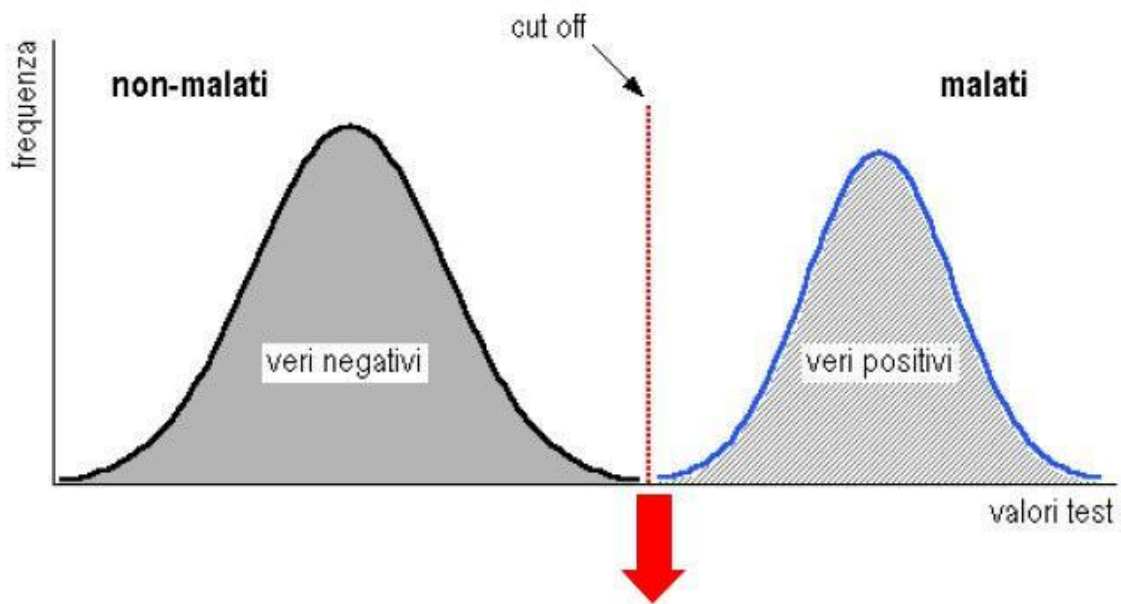
Valore predittivo positivo: percentuale di veri positivi sul totale dei risultati positivi. Indica la probabilità che un paziente con marcatore positivo sia effettivamente malato.

$$\text{Valore predittivo positivo \%} = \frac{\text{veri positivi} \times 100}{\text{veri positivi} + \text{falsi positivi}}$$

Valore predittivo negativo: percentuale di veri negativi sul totale dei risultati negativi. Indica la probabilità che un paziente con marcatore negativo sia effettivamente sano.

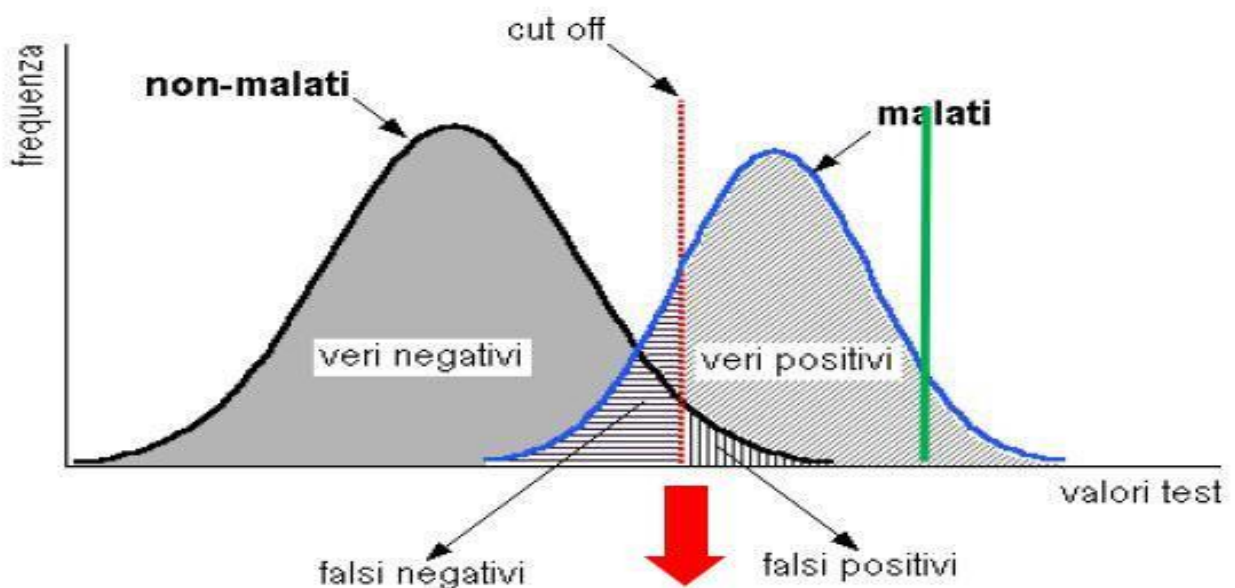
La distinzione tra risultati negativi e positivi richiede la definizione di una soglia discriminante (cut-off o soglia di normalità), ottenuta valutando con criteri di tipo statistico i risultati ottenuti nella popolazione normale di riferimento.

TEST IDEALE: non c'è sovrapposizione fra le due popolazioni, sani e malati. Tutti i sani hanno un test negativo e tutti i malati hanno un test positivo.



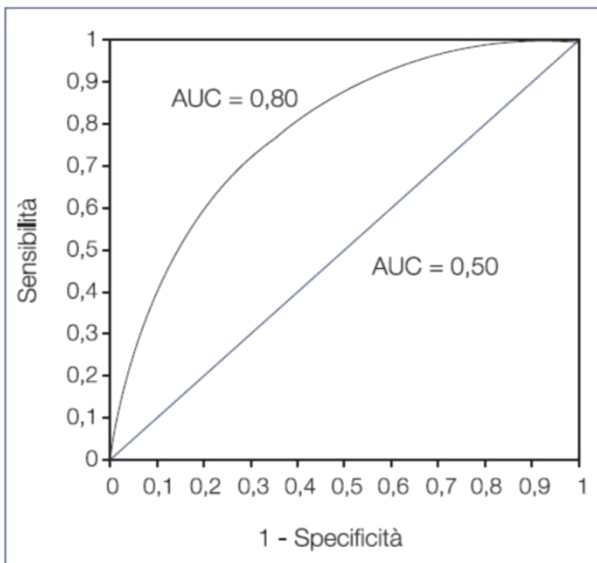
Sarebbe facile, in tale ipotesi, determinare il valore di cut-off per discriminare con precisione le due popolazioni

TEST REALE: si verifica sempre una sovrapposizione più o meno ampia delle due distribuzioni. È impossibile individuare sull'asse delle ascisse un valore di cut-off che consenta una classificazione perfetta, ossia tale da azzerare sia i falsi positivi che i falsi negativi.



Aumentando il valore di cut-off si aumentano i falsi negativi, diminuendolo aumentano i falsi positivi. In altre parole, nel primo caso si perde in sensibilità e aumenta la specificità del test, nel secondo aumenta la sensibilità e diminuisce la specificità.

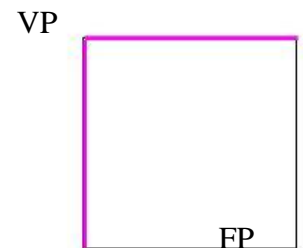
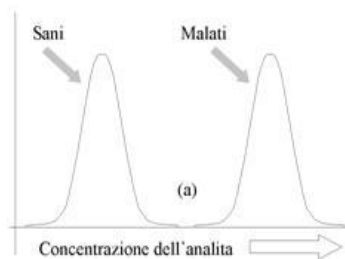
Per valutare l'efficacia diagnostica di un biomarcatore e per confrontare in modo oggettivo biomarcatori diversi viene utilizzata la curva **Receiver Operating Characteristic (ROC)**.



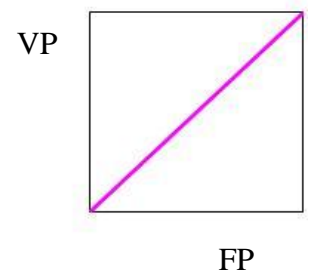
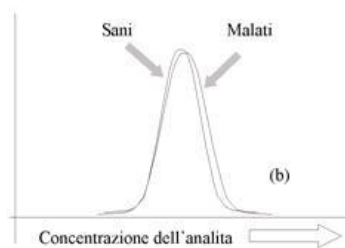
La curva ROC è un grafico che si ottiene ponendo, per ogni valore di cut-off, la sensibilità in ordinata ed il complemento ad 1 della specificità in ascissa. La capacità discriminante di un test, ossia la sua attitudine a separare propriamente la popolazione in studio in "malati" e "non-malati", è proporzionale all'estensione dell'area sottesa alla curva ROC (Area Under Curve, AUC) ed equivale alla probabilità che il risultato di un test su un individuo estratto a caso dal gruppo dei malati sia superiore a quello di uno estratto a caso dal gruppo dei non-malati.

Figura 1 Esempio di curva ROC. La retta più bassa (area sotto la curva [AUC] = 0,50) corrisponde alla mancanza completa di discriminazione tra soggetti a rischio e non a rischio. La curva più alta (AUC = 0,80) corrisponde invece a una buona discriminazione tra i due gruppi.

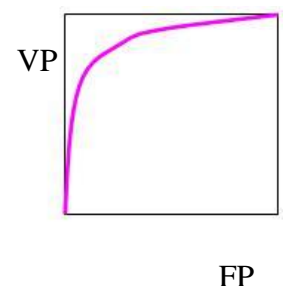
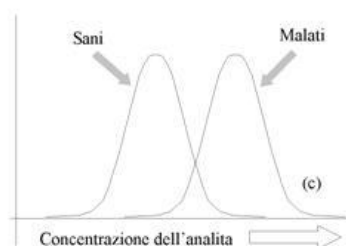
Nella situazione ideale, di completa separazione dei valori del rumore da quelli del segnale, abbiamo una curva ROC che sale perfettamente verticale sull'asse delle ordinate quindi piega ad angolo retto in orizzontale, parallela all'asse delle ascisse



Nella situazione opposta, di completa sovrapposizione dei valori del rumore e di quelli del segnale, nella quale segnale e rumore sono quindi indistinguibili l'uno dall'altro, abbiamo una curva ROC che è una retta che va dall'angolo inferiore sinistro all'angolo superiore destro



Nella situazione reale, si incontrano curve che giacciono in mezzo ai due estremi



MARCATORI TUMORALI: UTILIZZO CLINICO

Screening: i marcatori tumorali hanno sensibilità e specificità limitate. Non devono quindi essere usati in programmi di screening di massa. In alcuni casi i marcatori possono essere usati per screening di popolazioni selezionate con maggior rischio di tumore.

- AFP nell'epatopatia cronica evolutiva
- PSA nei maschi adulti dopo i 60 anni
- Screening di parenti più prossimi (es. calcitonina nel carcinoma midollare della tiroide)

Diagnosi di tumore primitivo: generalmente i marcatori tumorali non possono essere di aiuto diagnostico per la limitata sensibilità e specificità. Fanno eccezione alcuni marcatori dotati di alta specificità tissutale che possono essere usati in alcune particolari patologie.

Metastasi a partenza ignota (sede di origine): nella ricerca della sede di origine di metastasi a partenza ignota l'uso dei marcatori può essere utile solo nel caso di tumori secernenti tessuto specifici.

Tumore primitivo già diagnosticato: in questo caso il dosaggio dei marcatori deve essere fatto per:

- Avere un valore basale prima della terapia
- Avere indicazioni indirette sulla estensione della malattia (i valori ematici dei marcatori sono proporzionali alla massa del tumore)
- Avere indicazioni prognostiche aggiuntive

Monitoraggio a breve termine dopo la terapia primaria:

- Livelli elevati persistenti dopo una terapia ritenuta radicale suggeriscono la possibile presenza di malattia occulta, residua o disseminata
- Il marcatore può incidere sulle decisioni cliniche in modo critico

Monitoraggio a lungo termine dopo la terapia primaria:

- L'incremento di un livello di un marcatore tumorale può suggerire la ripresa della malattia
- L'incremento del livello del marcatore può precedere di parecchi mesi l'evidenza clinico/strumentale della ripresa della malattia
- Nel caso di neoplasie curabili in fase avanzata il marcatore può incidere in modo critico sulle decisioni cliniche

Monitoraggio della terapia nella malattia avanzata:

i marcatori tumorali sono indicatori di risposta o di fallimento della terapia

LINEE GUIDA PER LA RICHIESTA DEI MARCATORI TUMORALI

- Mai basarsi sul risultato di un singolo dosaggio
- Richiedere test seriali presso lo stesso laboratorio, con lo stesso metodo
- Scegliere, per il monitoraggio, il marcatore il cui valore era aumentato nel paziente prima dell'intervento chirurgico
- Nell'interpretazione dei risultati considerare l'emivita dei marcatori tumorali
- Considerare la modalità di rimozione del marcatore ed il suo metabolismo
- Considerare di richiedere diversi marcatori per aumentare sensibilità e specificità

MARCATORI TUMORALI: CLASSIFICAZIONE

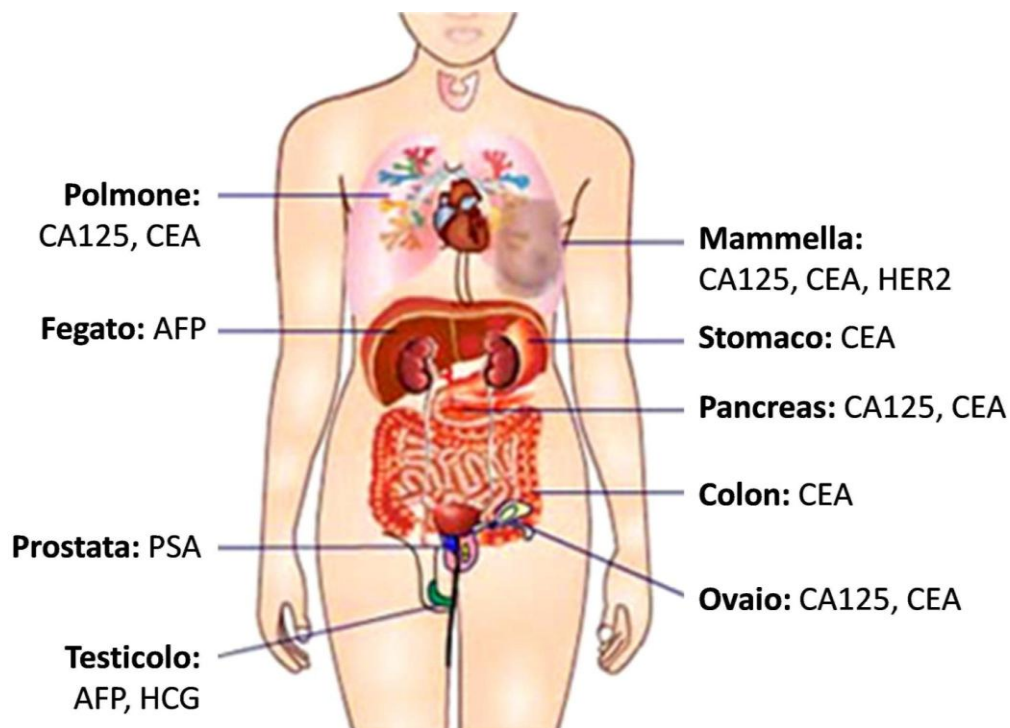
I marcatori oncologici sono sostanze così eterogenee per struttura e funzione che è impossibile classificarli in modo ottimale ed univoco. Esistono, quindi, diverse classificazioni di queste sostanze, a seconda del parametro a cui si fa riferimento:

- Criterio topografico (marcatori nucleari, citoplasmatici, di membrana e circolanti)
- Criterio specificità tissutale (specificità d'organo, per tipo cellulare o per caratteristiche istologiche)
- Struttura chimica o funzione biologica

STRUTTURA CHIMICA O FUNZIONE BILOGICA

- Antigeni onco-fetali (es. CEA, AFP)
- Enzimi/Isoenzimi (es. NSE, PSA, fosfatasi alcalina)
- Ormoni (es. hCG, CT)
- Proteine tessuto specifiche (es. TG, Cromogranina A)
- Citocheratine (es. TPA, Cyfra 21-1)
- Mucine (antigeni tumore-associati, es. CA 19.9, CA.3)

CRITERIO SPECIFICITA' TISSUTALE



CARCINOMA ALLA PROSTATA

Marcatore: PSA (Antigene Prostatico Specifico)

Funzione: mantenere solubile il liquido seminale

In circolo si trova prevalentemente complessato ad inibitori delle proteasi sieriche, solo in piccola percentuale è in forma libera

Impiego:

Screening in associazione all'ispezione manuale della ghiandola dopo i 50 anni di età

Monitoraggio della terapia

Follow-up

Limite:

Non è in grado di discriminare l'adenoma dal carcinoma

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0-4 ng/ml

Il dosaggio del PSA è utile per la diagnosi di tumore prostatico, in associazione con l'esplorazione rettale e l'ecografia. È uno dei tumori più diffusi nella popolazione maschile e solo il 30% è diagnosticato in uno stadio precoce

RISCHIO DI TUMORE PROSTATICO IN RAPPORTO AL PSA	< 4ng/mL	5%
	> 4 e < 10 ng/mL	25%
	>10ng/mL	55%

Caratteristiche:

È un marker d'organo piuttosto che tumorale (può aumentare anche per altre malattie a carattere benigno della prostata).

Glicoproteina prodotta esclusivamente dalle cellule epiteliali dell'acino e dei dotti della ghiandola prostatica con attività enzimatica proteolitica

Grazie alla sua introduzione nella pratica clinica come modalità di screening, la mortalità per carcinoma prostatico è calata del 30%. Prima della rilevazione del PSA, la maggior parte dei tumori maligni della prostata veniva diagnosticata quando questo era talmente avanzato da provocare sintomi urinari o dolori ossei da metastasi.

Per aumentare l'efficienza diagnostica del marcatore sono state proposte diverse strategie:

- Individuare valori di riferimento per fasce di età (il PSA aumenta con l'aumento dell'età)
- PSA VELOCITY (velocità di crescita annuale)
- PSA DENSITY (concentrazione del PSA rispetto al volume della ghiandola misurata ecograficamente)
- Rapporto PSA libero e PSA totale (la frazione libera è più elevata nell'ipertrofia prostatica che nel carcinoma prostatico; in generale un rapporto inferiore al 10% esprime con buona probabilità una patologia maligna, mentre un rapporto superiore al 20% è associato, quasi sempre, ad una patologia benigna della prostata)

CARCINOMA ALLA MAMMELLA

Marcatore: CA-15.3 (Antigene Carboidratico 15.3)

È il tumore più frequente nel sesso femminile e rappresenta il 25% di tutti i tumori che colpiscono le donne. È la prima causa di mortalità per tumore nel sesso femminile, con un tasso di mortalità del 17% di tutti i decessi per causa oncologica.

Caratteristiche:

- Glicoproteina presente sulle cellule alveolari e sulle cellule dei dotti ghiandolari normali e neoplastici
- Si misura nel plasma impiegando due anticorpi monoclonali (115D8 e DF3) che si legano a due diversi epitopi della molecola

Impiego:

Il dosaggio del CA 15-3 non viene utilizzato per la diagnosi o per lo screening del cancro al seno, bensì per seguirne l'evoluzione nel tempo e l'efficacia dei trattamenti intrapresi. Elevati livelli sierici sono presenti nel 20-25% dei tumori localizzati e nel 60-80% di quelli metastatici.

Limiti:

- Aumenta anche in altre neoplasie, come quelle polmonari, epatiche, gastrointestinali, prostatiche
- Aumenta anche in caso di malattie epatiche croniche e malattie infiammatorie dell'apparato respiratorio

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0-32.4 UI/ml

Cut-off: 35 U/ml

Marcatore: MCA (Antigene Carboidratico Mucinoso)

Caratteristiche:

- Glicoproteina prodotta a livello dell'epitelio dei dotti ghiandolari della mammella riconosciuta dall'anticorpo monoclonale b12. La sua concentrazione è correlata con l'estensione della malattia, il numero dei linfonodi coinvolti e le sedi delle metastasi
- Elevati livelli sierici sono presenti nel 20% dei tumori localizzati e nel 78% di quelli metastatici.

Impiego:

Monitoraggio dei pazienti dopo la terapia medica e/o chirurgica per la diagnosi precoce della malattia residua e delle recidive occulte

Limiti:

Aumenta anche in altre neoplasie, come i carcinomi al colon (20%), carcinomi ovarici (44%) e carcinomi polmonari (40%). Aumenta inoltre in caso di malattie polmonari croniche, cirrosi, insufficienza renale.

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0-14 UI/ml

Cut-off: 12 UI/ml

Marcatore: TPA (Antigene Polipeptidico Tissutale)**Caratteristiche:**

- Proteina appartenente alla famiglia delle citocheratine. Marcatore di proliferazione liberato nel plasma dalle cellule epiteliali in duplicazione. È correlabile non tanto all'estensione della massa neoplastica, quanto alla sua attività proliferativa
- Aumenta nei tumori aggressivi del tratto gastroenterico, genitourinario, mammario, tiroideo e polmonare. È dosabile non solo nel siero, ma anche nelle urine

Impiego:

Valutazione dell'attività proliferativa di una neoplasia accertata. Monitoraggio della malattia in corso di terapia in associazione con altri marcatori organo-specifici.

Limiti:

Aumento in caso di epatiti, cirrosi, infezioni delle vie aeree e urinarie e in caso di abuso di alcol.

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0-85 U/ml

Cut-off: > 90 U/ml

TUMORE DEL POLMONE

Tumori a più alta incidenza nel maschio e al secondo posto nella donna. Vi sono quattro fondamentali tipi istologici: carcinoma epidermoide, carcinoma a piccole cellule, carcinoma a grandi cellule e adenocarcinoma. Attualmente non esiste un marcatore totalmente attendibile

Marcatore: CYFRA 21-1**Caratteristiche:**

- Identifica il frammento solubile della citocheratina 19, espressa nelle cellule epiteliali
- Buona sensibilità nel carcinoma epidermoide (70%)
- In combinazione con NSE è utile per differenziare il carcinoma a piccole cellule dagli altri isotipi tumorali

Concentrazioni plasmatiche:

- Valori di riferimento: 0-3.3 ng/ml

Marcatore: NSE (enolasi neurone-specifica)**Caratteristiche:**

- Enzima glicolitico prodotto dalle cellule nervose e da quelle neuroendocrine
- Sono stati identificati vari isoenzimi: molecole dimeriche costituite dall'associazione di tre diverse subunità chiamate alfa, beta e gamma
- Nei pazienti affetti da neuroblastoma sono frequenti concentrazioni ematiche di enzima superiori a 15 ng/ml, mentre in pazienti affetti da carcinoma a piccole cellule sono frequenti concentrazioni ematiche di enzima superiori a 12 ng/ml

- Livelli superiori a 100 ng/ml si associano ad una sopravvivenza più breve, a parità di stadio della malattia e di trattamento

Impiego:

- Stadiazione
- Individuazione di recidive
- Monitoraggio delle terapie

Concentrazioni plasmatiche:

- Valori di riferimento: 0-18.30 ng/ml

TUMORE DEL POLMONE E COLON-RETTO

Marcatore: CEA (Antigene Carcinoembrionale)

Caratteristiche:

Glicoproteina appartenente alla famiglia delle immunoglobuline

Molecola di adesione coinvolta nei meccanismi di riconoscimento intercellulare, fondamentali nei processi di regolazione della crescita e del differenziamento

Espressa in quantità elevate durante la vita intrauterina e in tutte le condizioni in cui vi è un'esaltata proliferazione cellulare

È utilizzato in caso di tumore polmonare non a piccole cellule e nel carcinoma del colon-retto

Impiego:

Non si può usare in fase diagnostica, in quanto negli stadi iniziali la concentrazione aumenta solo in pochi casi. Importante nel monitoraggio del decorso della malattia: un decremento dopo intervento chirurgico suggerisce la radicalità dell'intervento stesso, viceversa una mancata diminuzione o un aumento progressivo indicano la presenza di malattia occulta o la diffusione metastatica

Limiti:

Aumenta anche in caso di situazioni non neoplastiche, quali malattie infiammatorie intestinali, pancreatiti, gastriti, bronchiti

Nei fumatori i livelli possono salire fino a 10 ng/ml

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0-5.0 ng/ml

TUMORE ALLA TIROIDE

I marcatori dei tumori tiroidei sono diversi in funzione della diversa tipologia tumorale di questa ghiandola, esistono infatti carcinomi differenziati, indifferenziati e carcinomi midollari.

Marcatore: tireoglobulina

Caratteristiche:

- Glicoproteina ad alto peso molecolare sintetizzata dall'epitelio follicolare della tiroide ed immagazzinata nel lume follicolare dove partecipa alla formazione degli ormoni tiroidei.
- Viene utilizzato nelle neoplasie differenziate della tiroide (sensibilità superiore al 90%)
- Nelle neoplasie indifferenziate e in quelle midollari presente scarsa sensibilità.

Impiego:

Importante nel follow-up dei pazienti tiroidectomizzati per carcinoma in associazione o in sostituzione dell'esame scintigrafico globale con radioiodio

Limiti:

Aumento in corso di ipertiroidismo, gozzo multinodulare, tiroiditi acute e croniche, nonché in alcuni stati fisiologici come gravidanza o il periodo neonatale

La presenza di anticorpi anti-tireoglobulina può creare interferenze nel dosaggio, quindi è consigliabile in contemporanea anche il loro dosaggio

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 1.4-78.0 ng/mL

Marcatore: calcitonina

Caratteristiche:

Ormone polipeptidico prodotto dalle cellule C o parafollicolari della tiroide

La sua funzione principale è l'abbassamento della concentrazione di calcio nel sangue (Ca^{2+}), contrasta gli effetti dell'ormone paratiroideo paratormone (PTH)

È uno dei più efficaci marcatori dei carcinomi midollare della tiroide

Livelli elevati sono diagnostici non solo in presenza di metastasi, ma anche quando la neoplasia è limitata alla ghiandola

Impiego:

Diagnosi e monitoraggio di recidiva, anche precoce, di carcinoma midollare della tiroide.

Screening familiare per carcinoma midollare della tiroide

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: M: 0.01 – 9.50 pg/mL

F: 0.01 – 6.40 pg/mL

TUMORE OVARICO

È uno dei tumori più difficilmente identificabili in fase precoce

Marcatore: CA-125

Caratteristiche:

Antigene glicoproteico liberato in grande quantità soprattutto nel carcinoma ovarico di tipo sieroso e non presente nell'ovaio normale

Nel siero di pazienti affette da carcinoma ovarico si riscontrano alti livelli in oltre il 75% dei casi

La sua concentrazione è elevata anche in tumori non ovarici: nel 15% dei tumori della vulva, nel 30-40% dei carcinomi della cervice e dell'endometrio e nel 50% dei carcinomi tubarici

Impiego:

Diagnosi e monitoraggio durante e dopo la terapia dei carcinomi ovarici, soprattutto sierosi
Monitoraggio postchirurgico dei carcinomi della cervice uterina

Limiti:

Aumento durante la gravidanza, in caso di endometriosi, neoplasie benigne dell'ovaio, tumori polmonari o gastrointestinali

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0-30.2 UI/ml

Cut-off > 35 UI/ml

TUMORE DEL PANCREAS

Marcatore: CA-19-9 (Antigene Carboidratico 19-9)

Tra le neoplasie del tratto digerente, è quello con prognosi più infausta (sopravvivenza inferiore ad un anno dalla diagnosi)

Caratteristiche:

È un ganglioside

È presente in molti tessuti fetali; nell'adulto continua ad essere prodotto in minime quantità dall'epitelio duttale del pancreas, dalle ghiandole salivari, dalla mucosa della colecisti

Impiego:

- valutazione della radicalità dell'intervento chirurgico
- Sospetto di ripresa della malattia
- monitoraggio in corso di terapia per valutare l'efficacia

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0-37 mU/mL

Cut-off: > 40UI/mL

EPATOCARCINOMA

Marcatore: Alfa1 – fetoproteina (AFP)

Caratteristiche:

Glicoproteina di 70 kDa con elevata analogia strutturale, chimico-fisica e immunologica con l'albumina.

Sintetizzata durante lo sviluppo embrionale e fetale dal sacco vitellino, dal fegato e dal tratto gastrointestinale. Dall'ottavo mese le concentrazioni sieriche diminuiscono e raggiungono le concentrazioni tipiche di un adulto ad un anno di età

Proteina di trasporto, capace di legare principalmente gli acidi grassi

La sua produzione nella vita adulta è legata alla proliferazione cellulare di epatociti normali o neoplastici o di altre cellule immature con caratteristiche simili a quelle che la producono nella vita fetale

Alti livelli sono riscontrabili in caso di : epatocarcinoma, tumori derivanti da elementi cellulari del sacco vitellino, tumori del testicolo e dell'ovaio.

Impiego:

Riconoscimento prenatale di malformazioni fetali

Carcinoma primitivo del fegato

Diagnosi, prognosi e monitoraggio della terapia dei tumori del testicolo e dell'ovaio

Limiti:

I livelli ematici sono alti anche in caso di cirrosi e nelle epatiti acute e croniche (i livelli si mantengono al di sotto dei 200mg/ml)

Concentrazioni plasmatiche:

Valori di riferimento: 0 – 8.1 mg/ml

Cut-off: 60 mg/ml

ALTRI INDICATORI DI PROGRESSIONE NEOPLASTICA

hCG (gonadotropina corionica umana)

Glicoproteina prodotta durante la gravidanza. Ha una elevata affidabilità nella diagnosi del coriocarcinoma con mola vescicolare e costituisce un mezzo idoneo per la diagnosi differenziale. È anche un buon marcatore dei tumori germinali del testicolo

Idrossiprolina

Amminoacido non essenziale incorporato nel collagene, che a sua volta costituisce il 40% del tessuto osseo. La sua determinazione nelle urine costituisce un indice del turnover del collagene. Correlato alla presenza di metastasi ossee

PROTEINE PLASMATICHE COME MARCATORI TUMORALI

Numerose proteine aumentano nel plasma nel corso di neoplasie, in quanto legate all'incremento dell'attività metabolica dei tumori

Ferritina

Proteina multimerica essenziale nel metabolismo del ferro. Aumenta nel corso di diverse neoplasie: linfomi, neoplasie del tratto gastroenterico, della mammella, del testicolo e carcinoma del polmone. È utilizzato nel monitoraggio delle neoplasie nel periodo postoperatorio o post-terapeutico

Beta2-microglobulina

Proteina a basso peso molecolare presente in grandi quantità nel plasma di pazienti affetti da mieloma. Ha un importante valore prognostico: pazienti con basse quantità di questo marcatore hanno di solito una sopravvivenza migliore

MARCATORI TUMORALI NELLE URINE

- Idrossiprolina: deriva dal catabolismo del collagene. Aumenta in casi di metastasi scheletriche di carcinomi mammari o prostatici
- Poliammide: attività di regolazione sulla crescita cellulare e nella biosintesi degli acidi nucleici. Il loro aumento si ha in varie forme di neoplasie ma anche in processi infiammatori. È poco specifico.
- Acido idrossindoloacetico (5-HIAA): sintetizzato da cellule dell'intestino. Aumenta nei tumori carcinoidi e nella terapia con alcuni farmaci o alimenti
- Catecolamine: aumentano nel 90% dei pazienti affetti da feocromocitoma con manifestazioni di ipertensione e nel 70% dei neuroblastomi.

Tumore	Marcatori
Carcinoide	Acido 5-OH-indolacetico (U), cromogranina A, NSE
Colon, retto	CA19-9, CEA, Septin-9
Corteccia surrenale	Steroidi
Epitelio pavimentoso	SCC
Esofago	SCC, CEA, CYFRA 21-1
Fegato	AFP, CEA
Ipofisi	ACTH, prolattina
Linfoma	β_2 -microglobulina
Melanoma	S-100, NSE
Neuroblastoma, Feocromocitoma	Cromogranina A, catecolamine, NSE
Ossa	Fosfatasi alcalina ossea
Ovaio (epiteliale)	CA125, Inibina B, TPA
Ovaio (mucinoso)	CA19-9, Inibina B, CA72-4, TPA
Pancreas (adenocarcinoma)	CA19-9, CEA
Pancreas (glucagonoma)	Glucagone
Pancreas / Insulinoma	Proinsulina, C-Peptide
Paratiroide	PTH
Polmone	CEA, TPA
Polmone (SCLC)	NSE
Polmone (NSCLC)	CYFRA 21-1, SCC
Prostata	PSA totale, PSA libero / totale
Rene	Renina
Seno	CA15-3, CEA, TPA
Sfera ORL	SCC, CEA, CYFRA 21-1
Sindrome di Zollinger-Ellison	Gastrina
Stomaco (adenocarcinoma)	CA19-9, CEA, CA72-4
Tiroide (follicolare / papillare)	Tireoglobulina
Tiroide, tumore medullare cellule C	Calcitonina, NSE
Tiroide	CEA
Tumori delle cellule germinali	AFP, β hCG, β hCG libera, NSE
Tumori neuroendocrini	Acido 5-OH-indolacetico (U), cromogranina A, NSE
Utero (cervice)	SCC, CEA, TPA, β hCG
Vescica, urotelio	CYFRA 21-1, TPA
Vie biliari	CA19-9, CYFRA 21-1

In conclusione, il giudizio di positività su una singola determinazione di un marcatore tumorale va considerato sempre come una scelta convenzionale che deve essere guardata con grande prudenza nelle decisioni cliniche.