

Lezione di Medicina di laboratorio del 21/10/08

I Marcatori Tumoriali

Parleremo dei marcatori tumorali non soltanto in senso generale, ma soprattutto relazionandoli alla diagnostica di laboratorio e quindi alla patologia clinica e ai liquidi biologici. Prima di arrivare alla medicina moderna noi partiamo sempre da un passato, per cui, prima di parlare di proteomica bisogna fare una serie di considerazioni: bisogna imparare il nuovo senza dimenticare il vecchio!
Le riviste passate ci fanno notare come siano esistite diverse ere:

-era della genomica

-era della proteomica(post-genomica)

-era della metabolomica(ultima era, basata sullo studio del metabolismo)

L'approccio del laboratorio metabolomico alla diagnostica morfologica riguarda soprattutto la terapia, ossia la farmacologia, e quindi parliamo di **oncofarmacologia**. Normalmente quando si amplificano dei cloni, quando c'è estrazione dell'RNA e in altri processi simili, la figura del medico rientra poco, dato che sono tutte fasi in cui vi partecipano il biotecnologo, il biochimico e l'ingegnere, ma soprattutto quello che è fondamentale è il computers.

Ricorda: alla patologia clinica più che i tessuti interessa plasma ed urine!

Il Marcatore Tumorale ideale deve avere:

-elevata sensibilità

-elevata specificità

-correlazione con lo staging

-correlazione con il grading

-organo-specificità

-correlazione diretta con l'evoluzione clinica della malattia

Il Marcatore ideale non esiste perché:

- non tutti i tumori esprimono i marcatori
- I marcatori non brillano per sensibilità e specificità
- nessun marcatore è assolutamente organo specifico(a parte il PSA che si dosa anche nelle donne in caso di tumori che producono estradiolo)
- non sempre vi è correlazione con lo staging e con il grading

Definizione di marcatore secondo la guida che regola l' utilizzo clinico dei biomarcatori in oncologia:

Sostanza di diversa natura molecolare di caratterizzazione strutturale più o meno definita, che è assente o presente in bassa concentrazione in condizioni normali, e che può comparire o aumentare in caso di malattie neoplastiche.

Definizione di biomarcatore:

- E' un segnale biologico correlato alla presenza di neoplasia.
- Esistono categorie molto eterogenee di indicatori biologici.

Da un punto di vista biochimico possiamo classificare i marcatori per:

- 1. Interazione tumore-ospite**
- 2. Presenza e/o estensione della neoplasia**
- 3. Funzione**
- 4. Rischio**

- 1)** Alcune molecole(VES), aumentano durante la fase acuta dell' infiammazione come risposta dell' ospite verso il tumore, si crea una risposta immune dell' ospite come l' espressione di ERB2 nel tumore della mammella nella donna.

- 2)** Possiamo avere dei marker che sono legati alla presenza e/o alla estensione:
- possono essere a struttura molecolare nota (enzima, PSA, CEA, molecole di adesione)

Il PSA è una callicreina fondamentale per l'individuazione di neoplasie prostatiche, un PSA basso non può escludere un tumore dal momento che esistono anche dei tumori della prostata non ormone-dipendente. Quindi come la donna fa prevenzione con pap test ed esami di laboratorio, così dovrebbe fare anche l'uomo effettuando un'esplorazione digito-rettale ed esami di laboratorio come il PSA. Oltre il PSA un altro nuovo marker per il tumore della prostata è la cromogranina.

- Identificati con anticorpi monoclonali (epitopi noti, CA 19.9, CA 125)
- Componenti delle cellule tumorali (acidi nucleici tumori-specifici, mRNA, PSA)

La medicina non è un dogma e se lo fosse noi saremmo ancora rimasti ai marker scoperti da Bence Jones, il quale pubblicò su di una rivista la scoperta di una proteina riscontrabile nelle urine, espressione di mieloma multiplo, ed indice di presenza di catene pesanti del gene dell'immunoglobulina. Grazie a tutti gli altri studiosi siamo arrivati alla proteomica e alla metabolomica e a studiare non tanto il marcatore ma più che altro come varia il metabolismo nel corso di un processo tumorale.

- 3)**
- proteine codificate da un 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
- 4)**
- genetici (ACP, BRCA)
 - metabolici ambientali

I marcatori li possiamo anche classificare secondo il tumore specifico, ma questo non è più possibile poiché non c'è un tumore specifico, mentre lo si può fare invece per gli organi ed i tessuti come nel caso di:

- **PSA** (per la prostata)
- **tireoglobulina** (per la tiroide)
- **hcg** (per il sincizio-trofoblasto)

Esiste però una 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).

Il marcatore tumorale non può essere considerato diagnostico ma può risultare utile per:

- **prognosi** (ossia conoscenza attraverso il paziente dell'esito che può essere fasto o nefasto)
- **follow-up**
- **monitoraggio della terapia** (farmacologica, chirurgica, medica)

I marcatori possono essere:

- **Puri**
- **Molecole che sono anche MT**
- **Soppressi**

Puri	Molecole che sono “anche” MT	MT soppressi
CEA	Cromogranina A (per la prostata)	CA 72-4
α fp	Calcitonina (per la tiroide)	CA 50
β hcg	Fosfatasi Alcalina (per le metastasi ossee)	PAP
CA 19.9		S-100 (per alzheimer)
CA 15.3		UBC
PSA		MCA
FPSA		
CYFRA 21-1		
TPA		

N.B. Il CEA s'innalza in caso di tumori intestinali, ma anche per una diverticolite o per una semplice enterite da lupini.

I marcatori possono essere di prima e di seconda scelta

Prima scelta: trovano in letteratura un consenso adeguato

Seconda scelta: il loro utilizzo in relazione alle caratteristiche biologiche(estensione, classificazione, istologia, è documentata in letteratura, ma ad esso non sempre fa riscontro un consenso adeguato e sono utili quando il tumore non esprime un marcatore di prima scelta, oppure possono essere aggiuntivi.

Quindi, per asintoto, per richiedere gli esami c'è bisogno di un senso!

Non serve ad esempio effettuare il dosaggio dell' Hb glicosilata a tutti i pazienti a meno che non si tratti di un paziente diabetico in terapia; in tutti gli altri casi infatti, è sufficiente un semplice dosaggio della glicemia.

TIPI DI TUMORE	Marcatore di prima scelta	di seconda scelta
Ca squamoso nel distretto testa-collo	nessuno	Scc
Ca esofago	nessuno	Scc ; Tpa
Ca della midollare della tiroide	hct(calcitonina)	nessuno
Ca differenziato della tiroide	tireoglobulina; htc	nessuno
Microcitoma	NSE	nessuno
Ca polmone	CEA	
Ca colon-retto	CEA	CA 19.9
Ca pancreas	Ca 19.9	CEA
Ca fegato	α fp	*ferritina
Ca vie biliari	Ca 19.9	CEA
Ca rene	nessuno	nessuno
Ca vescica	nessuno	BTA; TPA; NUMP22; UBC
Ca ovaio	Ca 125	Ca 19.9; α fp; β hcg
Ca testicolo	β hcg; α fp	nessuno
Ca prostata	PSA	Cromogranina A
Ca mammella	Ca 15.3	CEA
Melanoma	S 100	nessuno
Carcinoide	S 100	Cromogranina

*la ferritina deposita il FE a livello epatico

In definitiva possiamo dire che esiste una persistente variabilità di comportamento da parte dei clinici nell' utilizzo dei marcatori tumorali.

Dall' esame di:

- provenienza delle richieste
- associazione dei TM richiesti
- risultati
- colloqui con i richiedenti

Possiamo ragionevolmente desumere che:

- a) circa il 40% dei TM sono mal richiesti e mal interpretati
- b) circa il 40% dei TM sono richiesti ed interpretati confusamente
- c) circa il 20% dei TM sono richiesti ed interpretati correttamente

Esistono altre cause non oncologiche di variazione dei marcatori:

Fisiologiche ed abitudini voluttuarie(gravidanza, ciclo mestruale, attività sessuale, fumo, alcol, ciclismo, pillola)

Patologie non oncologiche(epatomegalie, colelitiasi, ittero, pancreatite, cistite, psoriasi, IR, diabete, malattia reumatica-autoimmune, ipertensione essenziale)

Cause iatrogene(DRE, cateterismo vescicale, agobiopsia, interventi chirurgici, chemioterapia, circolazione extra-corporea)

Endometriosi e CA 125

IPB e PSA

Fibrosi cistica e CA 19.9

Le informazioni relative alle variazioni dei MT non associate alla presenza o alla evoluzione di un tumore derivano da segnalazioni aneddotiche. E' opportuno che il campione di sangue venga analizzato nelle giuste condizioni, ad esempio è da evitare il prelievo e l' analisi del PSA dopo un' esplorazione digito-rettale o dopo una semplice corsa in bici.

Per valutare la plausibilità clinica di un referto è necessario:

- conoscere la condizione morbosa indagata
- conoscere la terapia in corso o pregressa
- conoscere le possibili cause non oncologiche per evitare eventuali pattern positivi o negativi
- confermare il tutto con un successivo controllo

Quando parliamo di marker possiamo considerare anche un **criterio dicotomico**, nel senso che dobbiamo sì eseguire una fase diagnostica su questo dato, però posso avere anche una valutazione dinamica tramite un dosaggio seriato nel tempo che mi dà il post-operatorio, il monitoraggio della terapia ed il follow-up per quanto riguarda i tumori una volta curati.

Il problema del cut-off invece è legato a quanto marcatore è presente nel paziente sano e quanto nel malato. Per la diagnosi si può utilizzare lo screening su popolazione asintomatica in toto, su popolazione asintomatica a rischio, su popolazione sintomatica.

Questi marcatori sono soprattutto importanti per:

1)Prognosi

- Significatività prognostica del valore basale(pre-intervento) del marcatore
- Significatività prognostica della velocità con cui il marcatore torna a valori normali

2)Follow-up

- Valuta la corrispondenza tra l' andamento del marcatore e le metastasi calcifiche

3)Monitoraggio della terapia

- Sono importanti per valutare l' efficacia della chemioterapia e della radioterapia

Indicazioni pratiche per l' utilizzo dei MT:

Quando?

-Quando c'è un alto rischio di ricaduta

Quanti?

-Evitare ridondanza e bassa specificità

Perché?

-Aumentano la sopravvivenza e la qualità della vita

Cosa fare per razionalizzare l' uso dei marcatori tumorali?

-Incontri di aggiornamento e di passaggio di informazioni tra clinici e laboratoristi

-Il laboratorio non può rifiutarsi di effettuare un dosaggio, ma deve contribuire a fare cultura nel senso che deve avere una profonda conoscenza di quello che fa, ma soprattutto deve interagire con i clinici, interpretando la risposta non come a sé stante, ma sempre nel contesto del quadro clinico del paziente, tenendo ben presente in quale fase della malattia si posiziona il prelievo; non a caso anche la medicina di laboratorio si avvale dei principi della "Evidence-based Medicine", ossia della medicina basata sull' evidenza.

Bisogna razionalizzare l' utilizzo dei marcatori e valutare se veramente migliorano la qualità di vita del paziente, bisognerebbe consultare degli opinionisti esperti di marcatori tumorali per farne un corretto uso, e non si dovrebbero richiedere degli esami senza un' adeguatezza clinica.

In America c'è l' ospedale di Harward in cui c'è un continuo scambio di conoscenze per via telematica tra clinico e medico di laboratorio. Ciò ci dà due vantaggi, in primis non si spreca tempo, e in secondo luogo non si spreca denaro dal momento che sappiamo che in America se non si ha un' assicurazione non ci si può curare, a differenza dell' Italia in cui provvede il SSN ad assicurare la salute del cittadino.