

Utilizzo ragionato e potenzialità applicative dei marcatori tumorali

L'impiego più razionale dei marker tumorali consiste nella loro determinazione al momento della diagnosi di neoplasia, prima dell'intervento terapeutico, e nel follow-up. Sarebbe però desiderabile che la ricerca individuasse marcatori utili per gli screening e per le diagnosi precoci oncologiche

Sono trascorsi ben 160 anni da quando il medico inglese Henry Bence-Jones individuò nelle urine la proteina che porta il suo nome e da allora la ricerca sui marker tumorali, cioè delle sostanze relazionabili alla presenza o allo sviluppo di una neoplasia e che a volte la caratterizzano, rappresenta uno degli obiettivi perseguiti sia dall'oncologia sperimentale sia da quella clinica.

Tra tutte le potenzialità applicative dei numerosi marcatori, nella pratica clinica assumono importanza i marker tumorali definiti circolanti - perché presenti nel sangue e nei liquidi biologici - in quanto ottemperano all'esigenza di ottenere informazioni in tempi rapidi, operativamente semplici e a basso costo. In *tabella 1* è sintetizzato il significato biologico dei principali marcatori tumorali e la patologia di riferimento.

■ Marker "ideale"

Nella pratica clinica sarebbe desiderabile un marker tumorale utilizzabile sia per lo screening sia per la diagnosi precoce; inoltre dovrebbe possedere alcune caratteristiche, tra cui essere:

- in grado di predire una recidiva in

fase preclinica;

- correlato con la massa e l'estensione tumorale;
- utile nel monitorare le varie fasi del trattamento;
- non invasivo;
- di costi limitati.

Un marker ideale ci permetterebbe di monitorare il numero delle cellule tumorali da 0 a 10^{12} con un semplice test. Purtroppo non è ancora noto un marcatore specifico per un determinato tumore e spesso neppure per la stessa condizione neoplastica, per-

Tabella 1

Significato biologico e utilizzo clinico dei principali marker tumorali

Marcatore	Significato biologico	Principale patologia
CEA	Molecola di adesione	Carcinoma colo-rettale
CA 19.9	Mucina	Carcinoma pancreatico
CA 15.3	Mucina	Carcinoma mammario
CA 125	Mucina	Carcinoma ovarico
TPA	Citocheratine 8-18-19	Tumori polmonari
Cyfra 21.1	Citocheratina 18	Tumori polmonari
TPS	Citocheratina 19	Tumori polmonari
α -fetoproteina (α -FP)	Proteina embrionale di trasporto	Epatocarcinomi, tumori germinali
Tireoglobulina	Proteina di deposito	Carcinomi differenziati della tiroide
Ferritina	Proteina di deposito	Neuroblastomi
β -2M (beta-2-microglobulina)	Polipeptide sistema HLA	Linfomi e mielomi
SCC (Squamous Cell Carcinoma associated antigen)	Enzima	Tumori di istotipo squamoso
PSA	Enzima	Carcinoma prostatico
NSE (enolasi)	Enzima	Tumori neuroendocrini
Cromogranina A	Pro-ormone	Tumori neuroendocrini
β -HCG	Ormone	Tumori germinali, coriocarcinoma
Calcitonina	Ormone	Carcinoma midollare della tiroide
5-HIAA	Ormone	Carcinoidi
Catecolamine e metaboliti	Ormoni	Feocromocitomi, neuroblastomi

*Cattedra di Oncologia Medica, Università degli Studi di Foggia, UO Ematologia Universitaria, Ospedali Riuniti, Foggia

**Ambulatorio di Oncologia Territoriale, AUSL Bari

***Medico di medicina generale, Foggia
Responsabile Nazionale Dipartimento Oncologia e Cure Palliative AIMEF

ché la cellula tumorale è simile a quella normale. Tutte le sostanze oggi riconosciute come marker sono marcatori fenotipici, di conseguenza il loro uso come segnale di neoplasia si basa su misurazioni quantitative: più è esteso il tumore, più sono elevati i livelli dei marker e minori saranno le probabilità di errore.

I risultati forniti risentono comunque di variabili fisiologiche come l'età, nelle donne lo stato menopausale, dell'integrità o meno delle vie di escrezione, nonché di altre condizioni patologiche diverse dal tumore.

In particolare, concentrazioni elevate di CEA si possono riscontrare nella cirrosi epatica, nelle colangiti, nella bronchite cronica e i fumatori presentano valori più alti rispetto ai soggetti che non fumano.

Cautela va posta anche nell'interpretazione dei dati forniti dal CA 19.9, essendo molte le situazioni patologiche che possono comportare un suo innalzamento (pancreatici acute e croniche, epatiti, patologie che comportano colistasi, malattie infiammatorie del colon-retto e del tratto respiratorio).

Il CA 125 risulta invece elevato nei processi flogistici della sierosa peritoneale, pleurica e cardiaca.

Un ulteriore aspetto da non sottovalutare è che la manipolazione del tumore può influenzare la concentrazione del marker nel siero: per esempio un incremento del PSA si osserva dopo massaggio prostatico, biopsia prostatica, resezione transuretrale, tanto che il suo dosaggio si raccomanda prima di effettuare tali procedure. Per evitare un impiego improprio di questo marcatore che, oltre a determinare ansia nei pazienti, comporta l'adozione di ulteriori accertamenti diagnostici invasivi e più costosi, sono state formulate linee guida ampiamente condivise.

■ Utilità per lo screening e la diagnosi precoce?

Secondo l'OMS per effettuare uno screening oncologico devono essere soddisfatti i seguenti punti:

■ la malattia deve rappresentare un importante problema per la salute pubblica;

■ l'accesso alla diagnosi deve essere facile;

■ devono essere disponibili trattamenti adeguati quando la malattia è diagnosticata in fase preclinica;

■ deve esistere un periodo riconoscibile di latenza ed un precoce stadio asintomatico;

■ la storia naturale della malattia deve essere ben conosciuta;

■ deve esserci un consenso su quale popolazione sottoporre a screening;

■ il test diagnostico deve essere accettato dalla popolazione;

■ il costo dello screening deve essere economicamente accessibile;

■ lo screening deve essere effettuato a cadenze stabilite.

Poiché è fondamentale il valore predittivo del test positivo (probabilità che il soggetto positivo al test sia effettivamente malato), il test di screening deve essere applicato alla popolazione ad alto rischio (familiarità o alta prevalenza della malattia nella popolazione).

► L' α -FP, marker di riferimento delle neoplasie epatiche, è stato adottato come test di screening in Africa, Giappone, Cina e Alaska dove l'epatocarcinoma è una malattia endemica ed è risultato efficace nel ridurre la mortalità. Nei Paesi occidentali l'incidenza dell'epatocarcinoma è contenuta, i pazienti portatori di epatite cronica attiva HBV o HCV correlata o di cirrosi epatica presentano valori di α -FP (considerando un cut-off da 10 a 20 μ g/l) superiore a 20 μ g/l nel 30-60% dei casi: di conseguenza non è proponibile il dosaggio del marker come test di screening. Va però segnalato che in questi pazienti l'indagine, associata all'esame ecografico dell'addome, da eseguirsi con periodicità trimestrale, si mostra efficace nel diagnosticare precocemente la trasformazione del processo epatico in senso neoplastico.

► Il CA 125 quando supera il valore di 65 U/ml, ed esclusivamente in presenza di un reperto ecografico sospetto, è in grado di predire la presenza di un carcinoma ovarico con una sensibilità del 90% e una specificità del 95%. Esiste quindi un'indicazione sulla possibile utilità del dosaggio del CA 125 in associazione con ecografia transvaginale ed esame clinico per lo screening delle donne con familiarità

per carcinoma ovarico insorto in età giovanile (<50 anni).

► Il ruolo del PSA nello screening e nella diagnosi precoce del carcinoma della prostata (CaP) è problematico poiché, da quando è entrato a far parte della "batteria" di esami ematologici eseguiti nell'ambito di controlli periodici, le sue potenzialità reali sono state spesso sopravvalutate. Molti studi hanno dimostrato che lo screening mediante PSA consente la diagnosi di un numero elevato di carcinomi in stadio meno avanzato che nella normale pratica clinica. Questo dato ha fatto presumere che lo screening possa avere un impatto favorevole sulla mortalità.

La realtà è oggi molto diversa da quanto ipotizzato: si valuta che l'83% dei soggetti con età >70 anni abbia cellule carcinomatose nella prostata, poco aggressive (l'80% sono neoplasie clinicamente non significative e solo il 3% di uomini muore per CaP). Poiché questi carcinomi "latenti" non sono al momento differenziabili da quelli evolutivi, la loro identificazione è molto spesso seguita da trattamenti aggressivi con conseguenze importanti (0.1-1% mortalità peri-operatoria), soprattutto per quanto riguarda la qualità di vita (10% incontinenza urinaria, 90% impotenza sessuale).

Se si considera che la sovradiagnosi del carcinoma prostatico varia dal 100% al 300%, soprattutto se si adottano protocolli aggressivi che impiegano le biopsie random di routine per PSA >4 ng/ml, è chiaro che i danni di un eventuale screening di popolazione non sono trascurabili.

In quest'ottica appare auspicabile l'individuazione di nuovi marker molecolari utili a differenziare la malattia aggressiva da quella meno aggressiva e che potrebbero aiutare il clinico a evitare il sovratrattamento.

Per uno screening selettivo del carcinoma prostatico possono essere individuate tre fasi:

■ selezione dei soggetti da sottoporre a screening;

■ selezione dei soggetti con test positivo da sottoporre a biopsia;

■ selezione dei tumori confermati per indirizzarli alla terapia.

Attualmente vi è consenso unanime

sul dare indicazione all'esecuzione del dosaggio del PSA in caso di pazienti sintomatici o in caso di pazienti asintomatici che desiderano indagare con metodi invasivi la presenza di un PSA elevato e che hanno una aspettativa di vita superiore a dieci anni.

In generale non è proponibile l'uso dei marker circolanti nello screening del paziente asintomatico. Nell'approccio diagnostico iniziale del paziente sintomatico, invece, l'impiego del marker con elevata specificità per un determinato istotipo tumorale o l'impiego di marker in presenza di un sospetto diagnostico può essere giustificato, ma il dato deve essere sempre affiancato da altre metodiche cliniche e strumentali.

■ Quando ricorrere ai marker

L'impiego più razionale dei marcatori tumorali circolanti consiste nella loro determinazione al momento della diagnosi di neoplasia, prima e a seguito di qualsiasi intervento terapeutico; in questi casi essi possono costituire un aiuto nella stadiazione e a volte possedere un significato prognostico, per esempio nei pazienti con neoplasia del colon-retto allo stadio B di Dukes, in cui gli studi hanno dimostrato che il tempo mediano di sopravvivenza si dimezza se all'esordio il CEA presenta valori positivi.

Poiché i livelli del marcatore sono generalmente correlati con la presenza e l'estensione della neoplasia, le loro variazioni positive o negative ottenute mediante dosaggi seriatî riflettono spesso la progressione o la regressione del quadro neoplastico. L'esempio emblematico è l'applicazione dell' α -FP e del β -HCG nei tumori germinali del testicolo, in quanto la loro valutazione fornisce informazioni a tutti i livelli: inquadramento diagnostico e prognostico, stadiazione clinica, monitoraggio delle terapie (mediche, chirurgiche e radioterapiche) e nel follow-up.

Nel tempo lo studio dei marker tumorali ha trovato nella pratica clinica una sua collocazione e grazie alle ricerche nel campo della biologia molecolare e alle tecniche di ingegneria genetica oggi vengono valutate nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche.

■ Utilizzo in medicina generale

La disponibilità di laboratori che effettuano i dosaggi dei marker tumorali su tutto il territorio ha consentito il loro utilizzo anche nel setting della medicina generale. Nonostante ciò l'uso in questo ambito è ancora limitato (ad esclusione di PSA, α -FP per la diagnosi precoce dell'epatocarcinoma nei pazienti con epatopatie croniche e del CEA) soprattutto perché la loro prescrizione risente fortemente di quella degli specialisti. Inoltre raramente vengono utilizzati per il follow-up del paziente oncologico, in quanto spesso gestito direttamente dall'oncologo. Considerato l'aumento dei tumori trattabili, il Mmg si trova ad assistere un numero sempre più elevato di pazienti che necessitano di follow-up oncologico, pertanto vi è la necessità di conoscere le indicazioni e i limiti di tali marcatori per potere collaborare attivamente con le strutture di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

- AAVV. Riflessioni dalla consensus conference di Milano per le linee guida su ca prostatico di Auro.it. *Auronews* 2007; 3: 3-4.
- Auro.it Associazione Urologi Italiani. Linee guida per iperplasia prostatica benigna, 2004. www.auro.it
- American Urological Association (AUA). Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology* 2000; 14: 267-72, 277-8.
- Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P. Medicina oncologica (VII ed). Masson, Milano 2003, p. 270.
- Clinical practice guidelines for the use of tumour markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-77.
- Documento di consenso italiano sullo screening per il carcinoma della prostata. *M.D. Medicinae Doctor* 2003; 28: 19-20.
- European Group on Tumour Markers. Consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2785-820.
- Gion M. Uso clinico dei marker tumorali. Guida rapida. Biomedica Source Books. Milano 2001.
- Harris L et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5287-312.
- Johansson JE et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 29: 2713-9.
- McShane LM et al. Statistics subcommittee of the NCI-EORTC working group on cancer diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1180-4.
- Paradisa A et al. Quality control for biomarker determination in oncology: the experience of the Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers. *Int J Biol Markers* 2002; 17: 201-14.
- Ransohoff DF. Bias as a threat to the validity of cancer molecular-marker research. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 142-9.
- Stamey TA. More information on prostate specific antigen and prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 457-8.