

Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia: raccomandazioni e protocolli operativi

Mauro Panteghini¹, Elena Piazza², Alberto Dolci¹, Luisa Scapellato¹, Paola Luraschi¹

¹U.O. Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche – Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Università degli Studi di Milano, Polo Didattico di Vialba

²U.O. Oncologia, Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano

Abbreviazioni usate nel testo

AFP	Alfa-fetoproteina
CEA	Antigene carcinoembrionario
CgA	Cromogranina A
CM	Componente monoclonale
hCG	Gonadotropina corionica umana
hCT	Calcitonina
HER2	Recettore-2 per il fattore di crescita epidermico
LDH	Lattato deidrogenasi
NSE	Enolasi neurone specifica
PSA	Antigene prostatico specifico
SCC	Squamous cell carcinoma-associated antigen
hTG	Tireoglobulina

PREMESSA

Nell'ultimo decennio lo sviluppo della medicina basata sulle prove di efficacia ("evidence-based medicine") ha portato all'elaborazione ed alla disseminazione di linee guida per molte problematiche cliniche. Tuttavia, nello specifico campo dei biomarcatori tumorali, le linee guida sono rimaste per lo più aneddotiche e, in pressoché tutti i casi, caratterizzate da raccomandazioni di carattere restrittivo, che suggeriscono cosa non fare piuttosto che cosa fare. Ciò deriva prevalentemente da due ragioni: il generalmente basso livello di evidenza raggiunto dagli studi sui biomarcatori finora pubblicati e l'arbitrarietà degli end-point clinici considerati. La determinazione dei marcatori tumorali contribuisce, in effetti, solo in piccola parte a questo complesso processo clinico-diagnostico e non può essere considerata isolatamente.

D'altra parte, nell'ambito del governo clinico, teso all'appropriatezza degli interventi sanitari, la valutazione dell'elevato impatto economico dell'uso "non evidence-based" della diagnostica biochimica oncologica, che induce spesso indagini di approfondimento costose ed inutili, fa emergere la necessità di nuove modalità di richiesta ed esecuzione degli indicatori biochimici di neoplasia. E' in ogni caso raccomandato che ogni istituzione sanitaria sviluppi un proprio approccio operativo ben circoscritto e realisticamente fattibile, basato sulla collaborazione delle varie parti che contribuiscono alla valutazione del problema clinico, al fine di ottimizzare la cura ed il trattamento dei pazienti e quindi, in ultima analisi, incidere positivamente sul loro "outcome". La definizione di raccomandazioni pratiche per la valutazione dei pazienti oncologici ha inoltre anche il non secondario scopo di ridurre la variabilità di comportamento molto spesso esistente tra diversi medici nella stessa istituzione. E' importante in ogni modo rilevare che eventuali raccomandazioni operative non intendono soppiantare il giudizio

clinico del medico rispetto al singolo paziente o alla singola situazione clinica.

Nell'ottica dei concetti generali suesposti ed, in generale, del miglioramento della qualità delle prestazioni erogate, si è costituito un gruppo di lavoro avente l'obiettivo di sviluppare strategie per il corretto impiego dei biomarcatori in oncologia. Come base di discussione e decisione, il gruppo ha assunto i seguenti documenti:

- *Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia*, preparato nel 2002 da Massimo Gion e dai suoi collaboratori del Centro Regionale per lo Studio degli Indicatori Biochimici di Tumore dell'ULSS 12 di Venezia;
- *Practice guidelines and recommendations for the use of tumor markers in the clinic*, preparato nel 2005 dalla National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) americana (www.nacb.org).

METODOLOGIA

Concettualizzazione del problema

Data la persistente variabilità di comportamento da parte dei medici circa l'uso dei biomarcatori in oncologia, gli obiettivi di una raccomandazione all'uso clinico di tali esami di laboratorio sono:

- a) contribuire a rendere omogenea la fruizione dei possibili vantaggi clinici forniti dai biomarcatori;
- b) ridurre il tasso di utilizzo improprio (es. l'esecuzione di un marcatore a scopo diagnostico o in un paziente con un tipo di neoplasia per la quale non è indicato);
- c) ridurre i costi diretti e indiretti, economici e sociali, conseguenti all'utilizzo improprio, con conseguente migliore razionalizzazione delle risorse.

A questo proposito, i principi fondamentali a cui fare riferimento sono:

- a) questi esami (con pochissime eccezioni) non sono in grado di fare diagnosi di neoplasia e quindi non possono generalmente essere usati a questo scopo;
- b) se usati correttamente, possono dare importanti informazioni circa l'efficacia di una terapia e la malattia residua dopo un trattamento;
- c) in generale, un singolo marcatore è sufficiente per il monitoraggio della malattia.

Sintesi

Compatibilmente con l'alta variabilità delle modalità di studio, valutazione e presentazione dei dati nei diversi lavori, le informazioni sono state riassunte in tabelle.

Tabella 1

Carcinoma squamoso del distretto testa-collo

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging")	SCC	C	prima della terapia	livello decisionale (>10 µg/L)
Prognosi				
Risposta al trattamento	SCC*	C	2 mesi dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	SCC**	C	2-6 mesi	variazioni rispetto al valore precedente***

* solo se il marcatore è positivo (>5 µg/L) alla presentazione

** sensibilità 56-86%, specificità 83-100%

*** la differenza critica non è definita con certezza, ma pare molto ampia

Tabella 2
Carcinoma della tiroide

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	hCT (ca. midollare)* hTG (ca. differenziato) CEA (ca. indifferenziato)	B	prima della biopsia	livello decisionale
Bilancio di base ("staging") Prognosi	hCT (ca. midollare) hTG (ca. differenziato) CEA (ca. indifferenziato)	B	prima della chirurgia	livello decisionale (CEA >5 µg/L)
Risposta al trattamento	hCT (ca. midollare) hTG (ca. differenziato)** CEA (ca. indifferenziato)***	B	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	hCT (ca. midollare) hTG (ca. differenziato) CEA (ca. indifferenziato)	B	?	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	hCT (ca. midollare) hTG (ca. differenziato) CEA (ca. indifferenziato)	B	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* utile anche nello screening dei consanguinei di portatori di carcinoma midollare multifocale bilaterale

** utilizzabile solo se è praticata la tiroidectomia totale

*** solo se il marcatore è positivo (>5 µg/L) alla presentazione

Tabella 3
Carcinoma del polmone

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	NSE (microcitoma)	C	prima della broncoscopia o della biopsia	livello decisionale (>13 µg/L)
Bilancio di base ("staging") Prognosi	LDH (microcitoma)	B	prima della terapia	livello decisionale (>220 U/L)
Risposta al trattamento	CYFRA 21.1 (ca. squamoso)* CEA (adenoca.)*	C	?	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	nessuno	-	-	-
Monitoraggio terapia malattia metastatica	NSE (microcitoma) CYFRA 21.1 (ca. squamoso) CEA (adenoca.)	B C C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)**

* solo se il marcatore è positivo alla presentazione

** di NSE non si conosce la differenza critica

Tabella 4
Carcinoma dell'esofago

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	SCC CEA (adenoca.)	C	prima della terapia	livello decisionale (SCC >5 µg/L; CEA >5 µg/L)
Risposta al trattamento	SCC*	C	2 mesi dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	SCC CEA (adenoca.)	C	?	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)**
Monitoraggio terapia malattia metastatica	SCC CEA (adenoca.)	C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)**

* solo se il marcatore è positivo (>5 µg/L) alla presentazione

** la differenza critica per SCC non è definita con certezza, ma pare molto ampia

Tabella 5
Carcinoma dello stomaco

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	CA19.9 o CEA*	C	prima della chirurgia	livello decisionale (CA19.9 >37 U/mL; CEA >5 µg/L)
Risposta al trattamento	CA19.9 o CEA*,**	C	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	CA19.9 o CEA*	C	3 mesi	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* non è possibile indicare quale dei due marcatori sia preferibile dal punto di vista clinico: si tratta comunque di una scelta di tipo alternativo e non di associazione. Il costo-reagente per test è simile (CEA, € 2,4; CA19.9, € 2,5)

** solo se il marcatore è positivo (CA19.9 >37 U/mL; CEA >5 µg/L) alla presentazione

Forza delle raccomandazioni

Le raccomandazioni riportate sono state classificate come segue:

- Livello A: esistono evidenze scientifiche da studi di tipo prospettico che sostengono la raccomandazione di utilizzare il biomarcatore;
- Livello B: esistono evidenze scientifiche da studi di tipo retrospettivo che sostengono la raccomandazione di utilizzare il biomarcatore;
- Livello C: esistono scarse evidenze scientifiche (piccoli studi pilota) per consigliare o meno l'uso del biomarcatore nella pratica clinica. In questo caso, raccomandazioni possono essere ugualmente fatte in conformità ad altre considerazioni (opinione di esperti).

Tabella 6
Carcinoma del colon-retto

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") - Prognosi	CEA	C	prima della chirurgia	livello decisionale (>5 µg/L)
Risposta al trattamento	CEA*,**	C	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	CEA***	A****	ogni 2 mesi (per un follow-up di 5 anni)	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	CEA***	C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* solo se il marcatore è positivo (>5 µg/L) alla presentazione

** incluso la resezione chirurgica di metastasi epatiche

*** 25% delle ricadute non mostrano aumenti del CEA

**** solo se la resezione chirurgica di metastasi epatiche è clinicamente indicata

Tabella 7
Carcinoma del pancreas

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	CA19.9	C	prima della chirurgia	livello decisionale (>37 U/mL)
Risposta al trattamento	CA19.9*	C	2 mesi dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento**
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	CA19.9	C	?	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	CA19.9	C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* solo se il marcatore è positivo (>37 U/mL) alla presentazione

** una diminuzione >20% è considerata un buon indicatore di risposta

NOTE GENERALI

La concentrazione plasmatica di un biomarcatore è soggetta a numerose variabili. Premesso che qualsiasi risultato deve essere interpretato alla luce di tutti gli elementi clinici disponibili, per valutare correttamente il valore e la plausibilità clinica di una determinazione è necessario:

a) conoscere la condizione morbosa indagata;

Tabella 8
Carcinoma primitivo del fegato

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	AFP	C	ogni 6 mesi (a distanza dalla biopsia)	livello decisionale (>400 µg/L)*
Bilancio di base ("staging") Prognosi	AFP	C	prima della chirurgia	livello decisionale (>20 µg/L)
Risposta al trattamento	AFP**	C	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	AFP	C	un mese	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	AFP	C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* specificità >90%, ma sensibilità ~30% (associare ecografia)

** solo se il marcatore è positivo (>20 µg/L) alla presentazione

Tabella 9
Carcinoma delle vie biliari

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	CA19.9	C	prima della chirurgia	livello decisionale (>37 µg/L)
Risposta al trattamento	CA19.9*	C	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	CA19.9	C	?	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	CA19.9	C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* solo se il marcatore è positivo (>37 U/mL) alla presentazione

- b) conoscere le eventuali terapie in corso o precedenti;
- c) nelle specifiche condizioni cliniche, eseguire una valutazione pretrattamento (es. pre-operatoria);
- d) conoscere l'esistenza di possibili cause non neoplastiche di incremento delle concentrazioni ematiche del biomarcatore;

Tabella 10
Carcinoma del rene

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	nessuno	-	-	-
Risposta al trattamento	nessuno	-	-	-
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	nessuno	-	-	-

Tabella 11
Carcinoma della vescica

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	CA19.9	C	prima della chirurgia	livello decisionale (>37 U/mL)
Risposta al trattamento	CA19.9*	C	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	CA19.9	C	? (comunque prima della cistoscopia di controllo)	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	CA19.9	C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* solo se il marcatore è positivo (>37 U/mL) alla presentazione

- e) confermare sempre con un successivo dosaggio un valore considerato anormale, prima di eventuali decisioni cliniche.

Conoscere la condizione morbosa indagata (appropriatezza della richiesta):

- La determinazione dell'antigene prostatico specifico (PSA) non deve mai essere richiesta nelle donne.
- La determinazione del CA125 e del CA15.3 non deve mai essere richiesta nei maschi (ad eccezione dei rari casi di tumore mammario nell'uomo).
- La determinazione del CA125 non deve essere eseguita durante il periodo mestruale o nei primi sei mesi di gravidanza.

Conoscere le terapie in corso o precedenti:

- Si può verificare un aumento transitorio nelle concentrazioni dei biomarcatori in

Tabella 12
Carcinoma dell'ovaio

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	CA125 (adenoca. sieroso) hCG (corionca.)	B* C	-	livello decisionale (CA125 >95 U/mL**; hCG >10 U/L)
Bilancio di base ("staging") Prognosi	CA125 (adenoca. sieroso) hCG (corionca.) CA19.9 (adenoca. mucinoso)	B B C	prima della terapia	livello decisionale (CA125 >65 U/mL; hCG >10 U/L; CA19.9 >37 U/mL)
Risposta al trattamento	CA125 (adenoca. sieroso) hCG (corionca.)	B B	*** un mese dalla terapia	*** variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	CA125 (adenoca. sieroso) hCG (corionca.) CA19.9 (adenoca. mucinoso)	C B C	ogni 3 mesi (per un follow-up di 2 anni)	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)****
Monitoraggio terapia malattia metastatica	CA125 (adenoca. sieroso) hCG (corionca.) CA19.9 (adenoca. mucinoso)	B B B	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)****

* solo nelle donne in post-menopausa

** valore predittivo positivo 95%.

*** Criterio indicatore di risposta al trattamento (applicabile solo con valori di CA125 ≥ 40 U/mL): riduzione $\geq 50\%$ in una determinazione eseguita dopo un mese rispetto al valore pretrattamento, confermata in un'ulteriore determinazione eseguita dopo un altro mese

Criterio indicatore di non risposta al trattamento: incremento $\geq 25\%$ fra tre campioni successivi (pretrattamento, a 1 e 2 mesi) oppure (applicabile solo con CA125 ≥ 100 U/ml) riduzione $< 50\%$ in un periodo di 2 mesi

**** per hCG non si conosce la differenza critica

Tabella 13
Carcinoma dell'utero

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	hCG (mola vescicolare)	B	-	livello decisionale (>10 U/L)
Bilancio di base ("staging") Prognosi	hCG (mola vescicolare) SCC (ca. squamoso) CA125 (adenoca.)	B B C	prima della terapia	livello decisionale (hCG >10 U/L; SCC >10 μ g/L; CA125 >65 U/mL)
Risposta al trattamento	hCG (mola vescicolare) SCC (ca. squamoso)* CA125 (adenoca.)*	B C C	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	hCG (mola vescicolare) SCC (ca. squamoso) CA125 (adenoca.)	B C C	2 mesi	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)**
Monitoraggio terapia malattia metastatica	hCG (mola vescicolare) SCC (ca. squamoso) CA125 (adenoca.)	B C C	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)**

* solo se il marcatore è positivo (SCC >5 μ g/L; CA125 >35 U/mL) alla presentazione

** la differenza critica per SCC non è definita con certezza, ma pare molto ampia. Di hCG non si conosce la differenza critica

Tabella 14
Tumori del testicolo

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	AFP, hCG	A	prima della biopsia	livello decisionale (AFP >20 µg/L; hCG >5 U/L)*
Bilancio di base ("staging") Prognosi	AFP, hCG, LDH	A**	prima della terapia	livello decisionale (AFP >1000 µg/L; hCG >5000 U/L; LDH >330 U/L)**
Risposta al trattamento****	AFP (NSGCT) hCG	A	*****	*****
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	AFP (NSGCT) hCG, LDH	A	ogni 2-3 mesi (per un follow-up di 2 anni) – poi ogni 4-6 mesi per altri 3 anni e una volta all'anno per altri 5 anni	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)*****
Monitoraggio terapia malattia metastatica	AFP (NSGCT) hCG, LDH	A	una volta alla settimana per 2 mesi	variazioni rispetto al valore precedente*****

* valori di AFP >20 µg/L e/o hCG >300 U/L depongono per neoplasia non-seminomatosa (NSGCT). La presenza di AFP aumentata è diagnostica di NSGCT. La sensibilità dei due biomarcatori per questo tipo di neoplasia è 45% (aumento di entrambi), 25% (solo AFP), 10% solo hCG. La sensibilità della hCG per la diagnosi di seminoma è altrettanto bassa (~20%)

** solo per NSGCT

*** per valori inferiori (anche con metastasi polmonari) la sopravvivenza a 5 anni è >90%

**** solo se il marcatore è positivo (AFP >20 µg/L, hCG >5 U/L) alla presentazione

***** in caso di chirurgia radicale: hCG una determinazione al giorno per 10 g e AFP una determinazione ogni 3 g per 21 g. Un tempo di dimezzamento dei livelli ematici >3 g per hCG e >7 g per AFP suggerisce la presenza di malattia residua

***** di hCG non si conosce la differenza critica

***** un tempo di dimezzamento dei livelli ematici >3 g per hCG e >7 g per AFP suggerisce la necessità di un trattamento più aggressivo

Tabella 15
Carcinoma della mammella

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	CA15.3 HER2*	C	prima della terapia	livello decisionale (CA15.3 >30 U/mL; HER2 >15 µg/L)
Risposta al trattamento	CEA**	C	un mese dalla terapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	CA15.3	C	?	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	CA15.3 CEA	B	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* serve anche per selezionare la chemioterapia adiuvante (con o senza antracicline) e per predire una risposta al trattamento con trastuzumab (Herceptin®) nella malattia metastatica (livello di evidenza A)

** solo se il marcatore è positivo (>5 µg/L) alla presentazione

Tabella 16
Carcinoma della prostata

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	PSA totale, PSA libero/totale*	A	prima dell'esplorazione rettale o della biopsia	livello decisionale (PSA totale >4 µg/L; %PSA libero <20%)
Bilancio di base ("staging") Prognosi	PSA totale CgA**	A C	prima della terapia	livello decisionale (PSA totale >10 µg/L***; CgA >18 U/L)
Risposta al trattamento	PSA totale CgA**	A C	un mese dalla chirurgia; 6,12,18 e 24 mesi dalla radioterapia	variazioni rispetto al valore pretrattamento****
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	PSA totale	B*****	ogni 6 mesi (per un follow-up di 10 anni)	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)
Monitoraggio terapia malattia metastatica	PSA totale	B	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* da utilizzare solo se il PSA totale è compreso fra 4 e 10 µg/L e l'esplorazione rettale negativa.

** nelle neoplasie neuroendocrine.

*** se il PSA totale pretrattamento è ≤10 µg/L, la probabilità di presenza di metastasi ossee è ≤1%.

**** in caso di radicalità chirurgica, ad un mese dall'intervento il PSA deve essere indosabile; in caso di radioterapia con intenti curativi, hanno valore predittivo favorevole una concentrazione di PSA al nadir ≤1.0 µg/L ed un tempo prolungato di raggiungimento del valore di nadir (in media un anno nei non responsivi e 2 anni nei responsivi).

***** la ricaduta biochimica può non associarsi ad una ricaduta clinica. Un tempo di duplicazione del PSA ≤10 mesi è associato ad un maggior rischio di ricaduta clinica

Tabella 17
Melanoma

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	-	-	-
Bilancio di base ("staging") Prognosi	LDH S-100	C	prima della terapia	livello decisionale (LDH >220 U/L)
Risposta al trattamento	nessuno	-	-	-
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	LDH	C	?	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

seguito alla somministrazione di chemioterapici.

- Un trattamento con inibitori della 5α-riduttasi (finasteride/dutasteride) causa una diminuzione media delle concentrazioni di PSA del 50%.
- L'assunzione di cannabis può transitoriamente aumentare le concentrazioni di gonadotropina corionica umana (hCG).
- Il fumo può moderatamente aumentare le concentrazioni di antigene carcinoembrionario (CEA).

Eeguire una valutazione pretrattamento:

- Data l'intrinseca variabilità biologica del marcatore, per una corretta stima del valo-

Tabella 18
Mieloma multiplo

Obiettivo clinico	Marcatore	Livello di evidenza	Tempi	Criterio interpretativo
Diagnosi	CM (siero/urine), catene leggere libere*	A	-	presenza (CM); catene leggere libere: rapporto κ/λ <0.26 o >1.65
Bilancio di base ("staging") Prognosi	CM (siero), β_2 -microglobulina	A	prima della terapia	** livello decisionale (>4.0 mg/L)
Risposta al trattamento	CM (siero/urine), catene leggere libere*	A	ogni 3-6 mesi	variazioni rispetto al valore pretrattamento ***
Riconoscimento precoce della progressione ("detecting recurrence")	immunoglobuline (G, A o M), catene leggere libere*	A	ogni 3-6 mesi	variazioni rispetto al valore precedente (differenza critica)

* nel mieloma "non-secretorio" ed amiloidosi

** la concentrazione della CM è direttamente correlata con l'entità della neoplasia

*** una risposta parziale è definita come una diminuzione della concentrazione della CM >50%. Una risposta completa è definita dalla scomparsa della CM

re basale è consigliabile l'effettuazione di due determinazioni a distanza di almeno una settimana e l'impiego, del valore medio ottenuto dai due risultati per il confronto con i dati successivi ottenuti dopo l'inizio del trattamento.

Conoscere l'esistenza di possibili cause non neoplastiche di incremento del biomarcatore*:

La specificità dell'informazione fornita non è mai assoluta, né per un dato istotipo tumorale, né per la condizione neoplastica in genere, potendo il biomarcatore essere associato (seppur spesso con minore frequenza ed a concentrazioni inferiori**) anche a patologie non neoplastiche:

- Infezioni del tratto urinario e prostatiti possono aumentare le concentrazioni di PSA.
- Insufficienza renale o epatica possono causare aumenti del CEA.
- Colestasi e colecistiti possono aumentare le concentrazioni di CA19.9 (in caso di ittero si possono verificare incrementi dell'ordine di 100-1000 volte, compatibili con una neoplasia in stato avanzato).
- Malattie infiammatorie intestinali possono aumentare le concentrazioni di CEA e CA15.3.
- L'endometriosi e la presenza di ascite di origine benigna possono aumentare le concentrazioni di CA125.

*Un elenco completo delle cause non oncologiche di variazioni delle concentrazioni dei biomarcatori è riportato in M. Gion, Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia. Biomedica Ed. 2002

**Condizioni quali peritonite, pancreatite e psoriasi possono essere responsabili di incrementi compatibili con una neoplasia in stato avanzato

RICERCA DELLA SEDE DI ORIGINE DI METASTASI A PARTENZA IGNOTA

L'impiego di alcuni biomarcatori può essere utile per identificare il tumore di partenza nel caso di metastasi che originano da neoplasia per le quali esistono marcatori con particolare specificità tissutale:

Biomarcatore	Organo o tessuto
hTG	Tiroide
PSA	Prostata
hCG	Sinciziotrofoblasto

Marcatori specifici per certi tipi cellulari, anche se non per un particolare organo, possono fornire informazioni utili ad identificare la tipologia del tumore. Pur non fornendo una precisa indicazione di sede, la loro determinazione può essere utile per orientare l'iter diagnostico verso un particolare apparato:

Biomarcatore	Tipo cellulare
hCT	Carcinoma midollare della tiroide Neoplasie endocrine del tubo digerente Microcitoma polmonare
NSE	Microcitoma polmonare Neoplasie neuroendocrine Neuroblastoma
CgA	Neoplasie neuroendocrine

Va invece rimarcata la **non specificità** dei marcatori mucinici (CA19.9, CA125, CA15.3) per l'identificazione del tumore primitivo nel caso di metastasi a partenza ignota. Per questo particolare uso, la loro determinazione è quindi da proscrivere.

BIOMARCATORI IN MATERIALI BIOLOGICI DIVERSI DAL SANGUE

Numerosi biomarcatori sono stati misurati, oltre che nel sangue, in altri materiali biologici. In particolare, le concentrazioni di alcuni biomarcatori sono state determinate nel liquido di lavaggio broncoalveolare, nei versamenti pleurici e ascitici, nel succo gastrico, nelle feci e nella saliva. A dispetto dei risultati preliminari interessanti che sono stati a volte pubblicati, non è stato raggiunto alcun consenso che raccomandi l'impiego routinario della determinazione dei biomarcatori in tali materiali biologici. La difficoltà di messa a punto delle metodiche di dosaggio in materiali diversi dal siero e le difficoltà di interpretazione dei risultati consigliano di limitare questo modo di valutazione dei biomarcatori esclusivamente nell'ambito di studi clinici.

APPENDICE 1

Tempo di dimezzamento (emivita) dei biomarcatori citati nel testo

Marcatore	Tempo di dimezzamento
AFP	5 g
CA125	5-10 g
CA15.3	?
CA19.9	?
CEA	3-11 g
CgA	?
CYFRA 21.1	?
hCT	<15 min
hTG	?
hCG	1-2 g
HER2	?
LDH (isoenzima 1)	4 g
NSE	?
PSA totale	1-3 g
PSA libero	1-2 h
S-100	?
SCC	<1 g

APPENDICE 2

Differenze critiche medie per i biomarcatori riportati*

Marcatore	Differenza critica ("Reference change value")
AFP	40%
CA125	80%
CA15.3	20%
CA19.9	70%
CEA	40%
CgA	?**
CYFRA 21.1	70%***
hCT	?
hTG	40%***
hCG	?
IgG	18%
IgA	16%
IgM	22%
Catene leggere libere ?	? (totali, 15%)
Catene leggere libere ?	? (totali, 15%)
LDH	25%
NSE	?
PSA totale	40%
S-100	?
SCC	?

* dove non altrimenti segnalato, le differenze critiche qui riportate sono state calcolate sulla base dei dati di variabilità analitica (CV_A) media ottenuti nell'U.O. Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, A.O. L. Sacco, Milano e dei dati di variabilità biologica intraindividuale (CV_I) media riportati nel database consultabile su www.westgard.com/guest26.htm.

** dato non disponibile

*** dato derivato da Ricos C et al., Scand J Clin Lab Invest 2004;64:175

BIBLIOGRAFIA

- Sturgeon CM. Tumor markers in the laboratory: closing the guideline-practice gap. Clin Biochem 2001; 34:353-9.
- Basuyau JP, Leroy M, Brunelle P. Determination of tumor markers in serum. Pitfalls and good practice. Clin Chem Lab Med 2001; 39:1227-33.
- Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem 2002;48:1151-9.
- Dorizzi RM, Giavarina D, Fosser V, et al. Appunti per linee guida evidence-based per la richiesta. l'esecuzione, la refertazione degli indicatori biochimici di cancro (marcatori tumorali, biomarcatori). Riv Med Lab – JLM 2004;5:219-24.