

MARCATORI TUMORALI BIOCHIMICI

Uso consolidato e affinamento diagnostico nell'interpretazione clinica

A. LAMANNA* - M. SARDELLA** - G. FERRARA* -

*AOU Policlinico Consorziale di Bari - ** Ministero della Pubblica Istruzione

INTRODUZIONE

A fronte di un utilizzo sempre più diffuso delle nuove metodiche di biologia molecolare e genetica, che hanno rappresentato una vera e propria rivoluzione in oncologia aprendo le porte alla medicina di precisione, i marcatori tumorali biochimici tradizionali continuano a svolgere un ruolo importante nella pratica clinica, in particolare nel monitoraggio della malattia. Per superare i loro limiti intrinseci di sensibilità e specificità sono stati sviluppati e continuano ad essere studiati diversi "raffinamenti diagnostici" nel loro uso e interpretazione clinica.

I marcatori Tumorali di Uso Consolidato

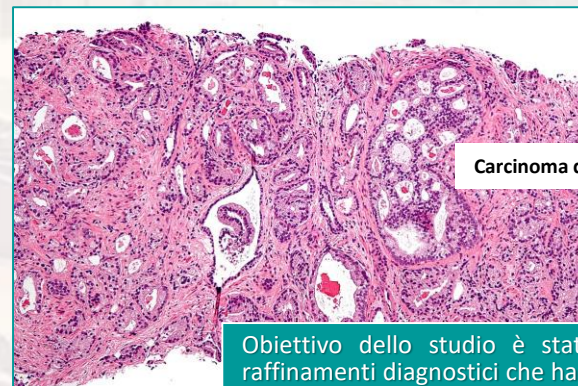
I marcatori tumorali tradizionali sono sostanze (proteine, enzimi, ormoni, ecc.) prodotte dalle cellule tumorali o dal corpo in risposta alla presenza di un tumore, misurabili nel sangue o in altri fluidi biologici.

Vantaggi

- **Accessibilità e Costo:** dosabili nei vari fluidi biologici, la loro determinazione non è particolarmente costosa ed è eseguibile in laboratori analisi non specialistici.
- **Monitoraggio della Terapia e Recidiva:** ampiamente utilizzati per monitorare la risposta alla terapia e per rilevare precocemente le recidive dopo il trattamento. La diminuzione dei loro livelli indica l'efficacia del trattamento, mentre un aumento può suggerire una progressione o una recidiva della malattia.
- **Guida alla Gestione Post-operatoria:** Livelli elevati dopo l'intervento chirurgico possono indicare una resezione incompleta o la presenza di metastasi.

Svantaggi

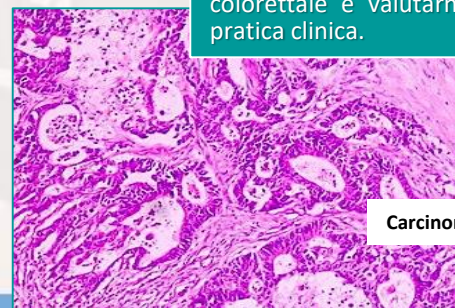
- **Sensibilità e specificità limitate:**
 - **bassa sensibilità (falsi negativi):** molti marcatori non sono in grado di rilevare il tumore nelle fasi iniziali, quando la massa tumorale è piccola e produce scarse quantità di marcatore. Un valore normale non esclude la presenza di tumore;
 - **bassa specificità (falsi positivi):** possono aumentare anche in presenza di condizioni benigne non tumorali (infiammazioni, infezioni, patologie croniche). Questo può portare a ansia inutile e a indagini diagnostiche non necessarie.
- **Non idonei per lo screening di massa:** a causa della loro bassa sensibilità e specificità, non sono raccomandati per lo screening della popolazione generale asintomatica per la diagnosi precoce dei tumori.
- **Eterogeneità tumorale:** Non tutti i tumori dello stesso tipo producono lo stesso marcatore o lo producono in quantità sufficienti per essere rilevabili.



Carcinoma della prostata

OBIETTIVI

Obiettivo dello studio è stato esaminare i raffinamenti diagnostici che hanno interessato i marcatori tumorali di uso consolidato di due delle più diffuse neoplasie maligne che si originano da cellule ghiandolari: l'adenocarcinoma prostatico e l'adenocarcinoma colorettale e valutarne l'attuale utilità nella pratica clinica.



Carcinoma del colon-retto

MATERIALI E METODI

Attraverso una disamina attenta della letteratura disponibile si è inteso descrivere e valutare l'efficacia dei principali raffinamenti diagnostici di cui sono stati oggetto PSA, CEA e CA19-9.

In generale i **raffinamenti diagnostici** riguardano:

1. Valutazione dinamica dei livelli dei marcatori (andamento temporale)

Un singolo valore di un marcatore tumorale può essere fuorviante. L'interpretazione più utile deriva dall'analisi dell'andamento nel tempo. Un aumento progressivo e significativo dei livelli, rispetto a valori precedenti (trend ascendente), è molto più indicativo di progressione della malattia o di recidiva rispetto a un valore isolato al di sopra del limite di riferimento.

2. Combinazione di più marcatori (pannelli di marcatori)

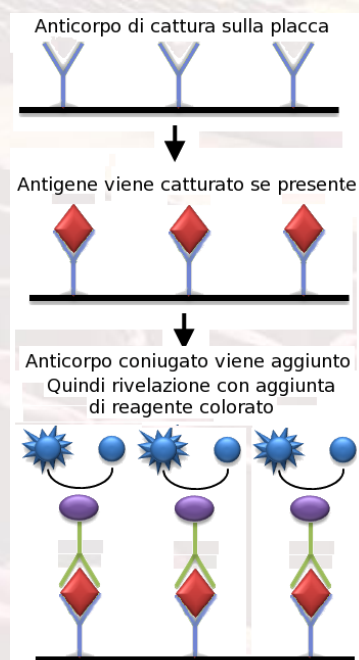
L'uso combinato di diversi marcatori può aumentare la sensibilità e la specificità diagnostica, compensando i limiti del singolo marcatore.

3. Integrazione con dati clinici e strumentali (imaging)

I marcatori tumorali non vanno mai interpretati isolatamente, ma sempre nel contesto della storia clinica del paziente, dell'esame fisico, degli esami strumentali (TAC, RMN, PET, ecografia) e delle altre indagini di laboratorio.

4. Utilizzo di rapporti tra marcatori o forme molecolari specifiche

In alcuni casi, non è il valore assoluto del marcatore a essere più informativo, ma il rapporto tra diverse forme dello stesso marcatore o tra marcatori diversi.



5. Valutazione dell'emivita del marcatore

Dopo un intervento chirurgico o l'inizio di una terapia efficace, i livelli dei marcatori tumorali dovrebbero diminuire con una velocità prevedibile (emivita). Se il marcatore non diminuisce come atteso, può indicare la presenza di malattia residua o una risposta insufficiente alla terapia.

6. Marcatori nel contesto della malattia residua minima (MRM)

Sebbene le metodiche molecolari siano più precise per la MRM, in alcuni casi anche i marcatori tradizionali, se molto sensibili per un dato tumore, possono dare un'indicazione di malattia residua a livello sierico, anche se non sufficiente per una diagnosi definitiva. L'obiettivo è rilevare tracce minime di malattia dopo il trattamento primario.

7. Nuove soglie di cut-off e algoritmi interpretativi

Gli intervalli di riferimento per i marcatori tumorali sono spesso definiti per la popolazione generale e possono non essere ottimali in specifici contesti clinici. La ricerca continua a definire nuove soglie di cut-off o algoritmi predittivi che incorporano più variabili (età, sesso, comorbidità, altri esami) per migliorare la performance diagnostica.

8. Considerazione di fattori confondenti

La conoscenza dei fattori che possono influenzare i livelli dei marcatori tumorali è fondamentale per una corretta interpretazione e per evitare falsi positivi.



III Convegno Nazionale SITLaB 7 - 8 giugno 2025 - Chieti

SITLaB
Società Scientifica Italiana dei TSLB



RISULTATI

Il nostro studio, focalizzato su due delle neoplasie maligne di maggiore diffusione, l'adenocarcinoma prostatico e l'adenocarcinoma coloretale, descrive come tali aggiustamenti diagnostici si applichino ai marcatori tumorali d'uso più consolidato nello studio delle due patologie e dimostra il guadagno in termini di efficacia clinica che essi hanno determinato.

Poiché mirati a migliorarne sensibilità e specificità, gli aggiustamenti diagnostici già introdotti nell'uso dei marcatori tumorali biochimici e quelli ancora allo studio, sono pensati, in linea con gli obiettivi propri della "slow medicine", laddove non trovino efficace impiego nello screening delle popolazioni a rischio, per adattare alle esigenze individuali del paziente frequenza dei controlli e intensità del follow-up, ridurre il rischio di falsi allarmi ed evitare, quando possibile, il ricorso a indagini più invasive offrendo così supporto ancora più rilevante alla Decisione Condivisa nel contesto clinico globale del paziente.

MARCATORI TUMORALI DELL'ADENOCARCINOMA PROSTATICO NEI LIQUIDI BIOLOGICI



Limitazioni cliniche

- specificità limitata: elevato in IPB, prostatite, manipolazione prostatica
- sovradiagnosi: rilevazione di tumori indolenti
- zone grigie: range 4-10 ng/ml difficilmente interpretabile
- produzione: cellule epiteliali prostatiche, principalmente secrezione

Raffinamenti diagnostici

- rapporto PSA libero/totale:
 - ✓ <15%: aumenta la probabilità di carcinoma
 - ✓ 25%: suggestivo di patologia benigna
 - ✓ migliora la specificità nel range 4-10 ng/ml
- densità del PSA (PSA/volume prostatico):
 - 0,15 ng/ml/cc: Aumenta la probabilità di carcinoma
 - utile nei casi borderline e nella sorveglianza attiva
- velocità del PSA:
 - 0,75 ng/ml/anno: associata a maggior rischio di carcinoma
 - valore predittivo negli screening ripetuti
- tempo di raddoppio del PSA:
 - >10 mesi post-prostatectomia: suggestivo di recidiva sistematica
 - predittivo di metastasi e sopravvivenza cancro-specifica

MARCATORI TUMORALI DELL'ADENOCARCINOMA PROSTATICO NEI LIQUIDI BIOLOGICI

PHI (Indice di salute della prostata)

Formula e composizione

- Calcolo: $(p2PSA/PSA) \times \sqrt{PSA}$
- Componenti: PSA totale, libero e isoforma [-2]proPSA

Utilità clinica

- Range decisionale: PSA tra 2-10 ng/ml
- Performance: AUC 0,70-0,77 per predire un carcinoma clinicamente significativo
- Vantaggi:
 - riduzione di biopsia non necessaria (~30%)
 - correlazione con aggressività tumorale (Gleason ≥7)
- Cut-off: >35 associato a un maggior rischio di carcinoma significativo

4Kscore

Componenti

- Panel di 4 caliceine: PSA totale, PSA libero, PSA intatto, hK2 (caliceinina umana 2)
- Algoritmo: integra età, DRE, precedenti biopsie
- Applicazioni:
 - Predizione: rischio di carcinoma di alto grado (Gleason ≥7)
 - Riduzione biopsie: potenziale riduzione del 30-50% delle biopsie non necessarie
 - Vantaggio: stratificazione dei tumori per clinica e nello screening

Importanza nella pratica clinica

Screening e diagnosi precoce

- Protocolli attuali: screening PSA individualizzato per età e rischio
- Tendenze: integrazione di PSA con PHI o 4Kscore per migliorare la specificità

Beneficio: riduzione di biopsie non necessarie e sovradiagnosi

- Decisione terapeutica: combinazione di marcatori (PSA, PHI) co-punteggio di Gleason e stadio clinico

Selezione per sorveglianza attiva: utilizzo di PSA densità, PHI, PCA3

- Personalizzazione: panel genico tissutali per tumori intermi (Gleason 3-4)

Monitoraggio post-trattamento

Definizione biochimica recidiva

- ✓ Post-prostatectomia: PSA >0,2 ng/ml confermato
- ✓ Post-radioterapia: PSA nadir +2 ng/ml (criterio Phoenix)

Previsione progressione

- tempo di raddoppio PSA
- velocità di incremento PSA

Malattia avanzata e resistente alla castrazione

- Risposta terapeutica: declino PSA >50% associato alla miglior sopravvivenza

Progressione

- incremento PSA confermato del 25% durante la terapia
- Resistenza: CTC e ctDNA per identificare meccanismi di resistenza

- Trattamenti target: biomarcatori predittivi per terapie specifiche (es. PARP-inibitori)

PSA	Free	hK2	hK2	hK2	hK2
1-10	0-25	0-25	0-25	0-25	0-25

PSA (Antigene Prostatico Specifico)

Caratteristiche biochimiche

- natura: glicoproteina della famiglia delle caliceine (KLK3)
- produzione: cellule epiteliali prostatiche, principalmente secrezione
- funzione fisiologica: proteasi fluidificante il liquido seminale

Forme rilevabili in circolo

- PSA libero (5-35%)
- PSA complesso con inibitori della proteasi (65-95%)

Applicazioni cliniche primarie

- screening: valore soglia tradizionale di 4 ng/ml, oggi personalizzato per età
- diagnosi guida alla biopsia prostatica
- stadiazione: correlazione approssimativa con volume tumorale
- monitoraggio post-trattamento: identificazione di recidiva biochimica

L'uso dei marcatori tumorali tradizionali è stato affinato non tanto attraverso lo sviluppo di nuovi marcatori della stessa categoria (che sono stati per lo più superati dalle metodiche molecolari), quanto piuttosto attraverso un'interpretazione più sofisticata e integrata dei loro valori. Questo approccio basato sul trend, sulla combinazione, sull'integrazione clinica e sulla conoscenza dei fattori confondenti, massimizza il loro valore nel monitoraggio e nella gestione del paziente oncologico, pur riconoscendo i loro limiti intrinseci nella diagnosi precoce e nello screening.

CONCLUSIONI

- Sturgeon, C. M., Lai, L. C., & Duffy, M. J. (2009). Serum tumour markers: how to order and interpret them. *BMJ*, 339, b3527
- Duffy, M. J. (2010). Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(5), 305-325.
- Carcinoembryonic Antigen, Carbohydrate Antigen 19-9, Cancer Antigen 125, Prostate-Specific Antigen and Other Cancer Markers: A Primer on Commonly Used Cancer Markers. (2023). PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC990734/>

MARCATORI TUMORALI DELL'ADENOCARCINOMA COLORETTALE NEI LIQUIDI BIOLOGICI

Antigene Carcinoembrionario (CEA)

- Natura: glicoproteina di membrana
- Utilizzo: monitoraggio post-trattamento e sorveglianza per recidive
- Sensibilità: bassa per malattia precoce (25-40%), alta per malattia avanzata (>80%)
- Specificità: limitata (può aumentare in patologie benigne, fumo)
- Limitazioni: non raccomandato per screening
- Valori normali: <5 ng/ml (alcuni laboratori utilizzano un cut-off di 2,5-3 ng/ml)
- Emivita: 3-5 giorni nel circolo ematico

Applicazioni Cliniche

1. Valore Preoperatorio

- importante determinazione della baseline prima dell'intervento
- valori >5 ng/ml correlati con stadi più avanzati
- valori >10 ng/ml suggestivi di possibile malattia metastatica
- valore prognostico indipendente: livelli elevati associati a prognosi peggiore

2. Monitoraggio Post-chirurgico

- normalizzazione attesa entro 4-6 settimane dopo chirurgia
- persistenza di valori elevati suggestivi di:
 - ✓ resezione incompleta
 - ✓ malattia metastatica occulta
- incrementi progressivi (>30%) nelle due misurazioni consecutive altamente sospetti per recidiva



3. Sorveglianza per Recidive:

- misurazione: ogni 3-6 mesi per 2-3 anni, poi semestrale fino a 5 anni
- sensibilità alla recidiva: 60-80%
- anticipo diagnostico: 3-6 mesi rispetto alla clinica o all'imaging
- maggiore utilità nei tumori del colon sinistro e retto rispetto al colon destro

4. Monitoraggio della Terapia in Malattia Avanzata:

- riduzione >50% correlata alla risposta terapeutica
- incremento progressivo indicativo della progressione della malattia

Limitazioni Cliniche

Falsi positivi:

- condizioni benigne: patologie epatiche, pancreatiche, MCI, polmoniti
- altre neoplasie: pancreas, stomaco, polmone, mammella
- fattori interferenti: fumo (aumento fino a 2-3 ng/ml)

Falsi negativi:

- <15-20% dei tumori coloretali non secernono CEA
- scarsa sensibilità negli stadi precoci (30-40% negli stadi I-II)

MARCATORI TUMORALI DELL'ADENOCARCINOMA COLORETTALE NEI LIQUIDI BIOLOGICI

CA 19-9

- Natura: antigene carboidratico
- Utilizzo: complementare al CEA, utile in tumori CEA-negativi
- Sensibilità: inferiore al CEA per il CRC
- Valori normali: <37 U/ml

Applicazioni Cliniche

1. Valore in Tumori CEA-negativi

- utile nel 20-30% dei casi CEA negativi
- particolarmente rilevante nei tumori mucinosi

2. Monitoraggio post-operatorio

- meno sensibile del CEA per la rilevazione di recidiva
- può anticipare la recidiva di 2-3 mesi

3. Significatività Prognostica

- valori molto elevati (>1000 U/ml) associati a malattia avanzata
- incremento combinato con CEA particolarmente indicativo di prognosi sfavorevole

Limitazioni Cliniche

Bassa specificità

- ✓ elevato in patologie benigne: epatiti, cirrosi, pancreatiti, colecistiti
- ✓ elevato in altre neoplasie: pancreas (più comune), stomaco, vie biliari

Variazioni genetiche

- circa il 5-10% della popolazione (Lewis-negativa) non esprime CA 19-9
- false elevazioni in caso di ostruzione biliare



Strategie di utilizzo clinico Marcatori Tumorali Ematici

Approccio Combinato

- CEA+CA 19-9: incremento la sensibilità diagnostica del 40% all'80%
- Algoritmo decisionale: un incremento confermato del CEA >30% in due determinazioni consecutive richiede approfondimento diagnostico strumentale

Raccomandazioni Cliniche

- Linee guida ASCO: raccomandano CEA preoperatorio e nel follow-up
- Linee guida NCCN: suggeriscono CEA ogni 3-6 mesi per 2 anni poi ogni 6 mesi fino a 5 anni
- Soglia di azione: incremento progressivo >30% nelle due misurazioni consecutive

Valore Decisionale

- Chirurgia delle recidive: il CEA può guidare la decisione chirurgica in casi selezionati
- Cambio di terapia: in malattia metastatica, un incremento progressivo può giustificare un cambio di strategia terapeutica anche in assenza di evidenza radiologica di progressione

BIBLIOGRAFIA