

**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale**  
**Sezione di Medicina Interna II**  
(Direttore prof. R.Fellin)

MEETING n° 255 (10/02/2004)

# **Neoplasia occulta: utilità e limiti dei marcatori**

Relatori: Dott.ssa M. Catellani, Dott. V. Abbasciano

Consulenti: Dott. Lelli, Dott. Galeotti

# Anamnesi patologica prossima

- Il paziente, di anni 52, due mesi prima del ricovero presentava tromboflebite superficiale all'arto inferiore sinistro e manifestazione cutanea di tipo orticarioide
- Da un mese lamentava intenso dolore al rachide lombare con difficoltà alla deambulazione per cui eseguiva Rx rachide L-S e RM lombare con riscontro di lesioni sostitutive a carico di L1 e L2.

# Esami strumentali

- **Rx rachide lombare:** il corpo di L2 appare con discreta eburnizzazione ed aspetto sfumato delle limitanti corticali (lesione sostitutiva?)
- **RM lombare:** ipolucenza del corpo vertebrale di L2 in relazione a processo sostitutivo che si estende ad interessare l'arco posteriore; analogo reperto a carico di L1.
- **Ecografia addominale:** fegato di dimensioni regolari con formazione ovalare di 18x14 mm tra III e IV segmento di verosimile natura replicativa; pancreas, reni, vescica nei limiti, non linfadenomegalie; prostata nei limiti, disomogenea con piccola nodularità mediana

# Anamnesi familiare

- Padre deceduto per Ca polmonare
- Madre ed una sorella in buone condizioni di salute

# Anamnesi fisiologica

- V elementare, lavora come rappresentante
- beve vino saltuariamente
- 40 sigarette dall'età di 13 anni

# Anamnesi patologica remota

- A 40 anni colecistectomia per colelitiasi
- Artrosi cervicale
  
- Terapia a domicilio: Toradol 1 fl i.m./die e Clexane 1 fl s.c.

# Esame Obiettivo

- **Aspetto non sofferente**
- **PA 150/90**, Fq Cardiaca 90 R
- **Vigile, collaborante, orientato nel tempo e nello spazio**
- **Toni cardiaci validi, ritmici**
- **Torace: MV ridotto su tutto l'ambito, non rumori aggiunti**
- **Addome trattabile non dolente, fegato all'arcata costale**

# Esami di laboratorio - 1

	I° giorno		I° giorno
GR/mmc	4.300.000	Glic (mg/dl)	67
Hb (g/dl)	13	ALT (U/L)	14
Hct (%)	38.5	TBilir(mg/dl)	0.8
MCV (fl)	89	Creat (mg/dl)	1.0
MCH (µg)	33.7	ALP (mg/dl)	200
GB/mmc	8.900	FT4 (pg/ml)	1.0
PLT/mmc	217.000	TSH (xUI/ml)	1.47
N(%)	61.4	Fibrin (mg/dl)	352
L (%)	25.5	VES(mm/h)	10

# Esami di laboratorio-2

	1° giorno		1° giorno
Prot. tot(g/dl)	6.8	$\beta$ 2-microg(mg/l)	1.5
Albumina %	59.6	TPA (U/l)	<75
Globuline- $\alpha$ 1%	3.4	NSE (ng/ml)	10.5
Globuline- $\alpha$ 2%	9.6	CEA (ng/ml)	316.3
Globuline- $\beta$ %	8	Ca19.9 (U/l)	4.505
Globuline- $\gamma$ %	14.4	PSA (ng/ml)	0.6
Amilasi (U/l)	143	$\alpha$ Fetopr(ng/lm)	5.8

# Esami di laboratorio-3

Esame urine	1° giorno		1° giorno
Colore	Giallo oro	Bilirubina (mg/dl)	0
Trasparenza	limpido	Urobilin. (EU/dl)	1
pH	5.5	Chetoni (mg/dl)	0
Peso specifico	1025	Emoglobina (mg/dl)	0.20
Proteine (mg/dl)	10	Sedimento	alcuni leucociti, emazie e batteri
Glucosio(mg/dl)	0		

# Esami strumentali in D.H.

- **Rx bacino e ossa lunghe:** negative per alterazioni focali
- **Scintigrafia ossea:** numerose aree ipercaptanti in corrispondenza del rachide dorso-lombare, di numerose coste, del bacino e delle epifisi prossimali di entrambi i femori
- **Rx torace:** aderenze pleuriche alla base polmonare sinistra
- **Colonscopia:** eseguito fino al colon discendente, negativa

## Esami strumentali - 2

- **TC addome e torace con m. di c.:** formazione nodulare solida di 25 mm con margini irregolari, all'apice polmonare sinistro, in contatto con sottili tralci iperdensi al piano pleurico, piccolo versamento pleurico omolaterale, non linfadenomegalie ilari né mediastiniche.

Non alterazioni a carico del fegato, milza, pancreas, reni e surreni; non linfadenomegalie addominali. In corrispondenza del bassofondo vescicale difetto di riempimento come da ispessimento parietale, possibile espressione di lesione vegetante.

Disomogeneo e addensato il corpo di L1 ed L2

# Esami strumentali/istologici

- **Citologia urinaria:** cellule uroteliali regressive, coesistono cellule squamose, granulociti ed eritrociti
- **Cistoscopia:** negativa
- **Citologico escreato:** metaplasia squamosa di basso grado, flogosi granulocitaria e linfomonocitaria

# Esami strumentali/istologici

- **Toracentesi ecoguidata:** puntura esplorativa per esame citologico del versamento pleurico sinistro
- **Citologia versamento:** metastasi di adenocarcinoma
- **Biopsia ossea (spina iliaca postero-superiore sn):** materiale ematico con frammento di tessuto fibroso

# Terapia

- **In considerazione dello stadio clinico il paziente viene inviato al Servizio di Oncologia di Rovigo per chemioterapia.**
- **Ulteriori indagini effettuate presso il D.H. Oncologico non hanno definito la sede primitiva della neoplasia**

# I marcatori

- **Marcatori nucleari:** comprendono gli oncogeni ed i loro prodotti
- **Marcatori citoplasmatici, metabolici e di differenziazione:** comprendono enzimi e isoenzimi, ormoni eutopici ed ectopici, poliamine, antigeni oncofetali, prodotti rilasciati dalle cellule in replicazione, ecc
- **Marcatori di membrana:** comprendono glicoproteine, fibronectina, antigeni di membrana tumore associati, ecc

### *Caratteristiche del marcatore ideale*

- Estrema sensibilità nell'identificare la presenza di un numero minimo di cellule tumorali
- Specificità per una determinata neoplasia
- La sua determinazione (livelli) deve fornire informazioni correlabili con il numero di cellule tumorali presenti
- La tecnica deve essere semplice ed economica.

### *Cosa desiderano i clinici da un marcatore*

- Che sia utile per la diagnosi precoce di neoplasia, cioè prima della sua diffusione
- Che abbia valore prognostico, cioè sia in grado di predire una recidiva in fase preclinica;
- Che segnali la presenza di un numero minimo di cellule tumorali
- Che sia utile nel monitorizzare le varie fasi del trattamento.

## Requisiti dei biomarcatori circolanti

## *Antigeni Tumore-Associati*

1. Sostanze con struttura generalmente nota dal punto di vista biochimico, caratterizzate e storicamente identificate mediante antisieri eterologhi anti-tumore:
  - Antigene carcinoembrionale (CEA)
  - Alfafetoproteina (AFP)
  - Antigene polipetidico tessutale (TPA).
  - Antigene prostatico specifico (PSA)
  - Antigene del carcinoma squamoso (SCC).
2. Marcatori mucinici, eterogenei per distribuzione e peso molecolare, raggruppabili come marcatori di recente generazione, identificati da anticorpi monoclonali e differenziabili immunologicamente per i diversi epitopi veicolati: CA 125, CA 19.9, CA 15.3, MCA, CA 195, CA 50, TAG 72, CA 594, BCM, MAM 26, MAM 29,

*Ormoni e subunità ormonali*

*Enzimi e isoenzimi*

*Altri prodotti del metabolismo normale, di varia natura e significato.*

**Classificazione  
delle sostanze  
circolanti utilizzate  
come marcatori  
tumoriali**

# I marcatori

- **CEA: antigene carcinoembrionario**
- **$\alpha$ FP: alfa-fetoproteina**
- **TPA: antigene polipeptidico tissutale**
- **TPS: antigene polipeptidico tissutale specifico**
- **CYFRA 21.1**
- **Ca 125**
- **Ca 19.9 (GICA): gastrointestinal cancer antigen**
- **Ca 50**
- **Ca 72.4**
- **Ca 15.5**
- **Ca 27.29**
- **MCA**
- **Ca 549**
- **SCC: squamous cell carcinoma associated antigen**

# I marcatori

- **hCG e  $\beta$ -hCG:** gonadotropina corionica umana e subunità  $\beta$
- **hTG:** tireoglobulina
- **HCT:** calcitonina
- **PAP:** fosfatasi acida prostatica
- **PSA :** antigene prostatico specifico
- **NSE:** enolasi neurone specifica
- **Cromogranina A**
- **Ferritina**
- **S-100**
- **MIA:** melanoma inhibiting activity
- **BTA**
- **NMP 22**
- **erbB-2/neu:** neu related protein

## Cause non oncologiche di variazione dei livelli dei biomarcatori: eventi fisiologici e abitudini voluttuarie

Condizione	Biomarcatore
- Gravidanza	AFP, hGC, MCA, CA125, TPA, TG
- Ciclo mestruale	CA125
- Attività sessuale	PSA*
- Fumo	CEA, TPA, TG, SCC
- Alcool	CEA, TPA, Ferritina, SCC
- Attività fisica pesante	PSA
- Uso della bicicletta	PSA

\*L'effetto dell'eiaculazione sul PSA rimane ancora controversa (aumento del PSA nei soggetti anziani, riduzione nei giovani)

# Malattie non oncologiche: biomarcatori (1)

Condizione morbosa	Biomarcatore
- Epatopatia cronica / cirrosi epatica	CEA, TPA, TPS, Cyfra21.1, CA19.9, CA50, CA15.3, CA27.29, CA125, MCA
- Epatite acuta	CA19.9, CA125, CA15.3
- Colelitiasi	CA19.9
- Pancreatite acuta	CA19.9, CA50, CA125
- Pancreatite cronica	CA19.9, CA50
- Malattie benigne della tiroide	hTG
- Ipertrofia prostatica benigna	PSA, PAP
- Prostatite	PSA, PAP
- Ritenzione urinaria acuta	PSA, PAP
- Cistite	NMP-22, BTA
- Urolitiasi	BTA
- Ascite, flogosi peritoneale	CA125
- Polmonite	CA125
- Pleurite	CA125
- Infarto cerebrale	NSE
- Danni del sistema nervoso centrale	S100
- Psoriasi	SCC

Condizioni quali peritonite, pancreatite e psoriasi possono essere responsabili di incrementi dei livelli dei biomarcatori compatibili con una neoplasia avanzata

## Malattie non oncologiche: biomarcatori (2)

Condizione morbosa	Biomarcatori
- Ittero	CEA, TPA, Ferritina, CA15.3, CA19.9*, CA50, CA125, MCA, Cyfra21.1
- Malattie respiratorie croniche	CEA, TPA, Cyfra21.1
- Insufficienza renale cronica	CEA, CA50, SCC, CA125, TPA, TG, NSE
- Malattie reumatiche e autoimmuni	CA19.9 (e altri biomarcatori mucinici)
- Diabete	CA19.9, CA50
- Ipertensione essenziale	Cromogranina A
- Insufficienza cardiaca congestizia	CA125

\* In caso di ittero si possono verificare incrementi dei livelli del CA19.9 dell'ordine di centinaia o migliaia, compatibili quindi con una neoplasia avanzata

## Condizioni in cui i biomarcatori sono possibili indicatori per il monitoraggio di malattie non oncologiche

Malattia	Biomarcatore
- Endometriosi	CA125
- Psoriasi	SCC
- Prostatite	PSA
- Ipertrofia prostatica benigna	PSA
- Fibrosi cistica	CA19.9
- Sofferenza cerebrale dopo cardiocirurgia	S100

## Manovre diagnostiche o invasive responsabili di possibili variazioni dei biomarcatori

Manovra	Biomarcatore	Variazione
- Esplorazione rettale	PAP (PSA)	No ↑
- Cateterismo vescicale	PSA, PAP	No ↑
- Agobiopsia prostatica	PSA, PAP	↑↑
- Agobiopsia tiroidea	hTG	↑
- Traumatismo chirurgico	TPA	↑
- Traumatismo chirurgico sul peritoneo	CA125	No ↑
- Cistoscopia	BTA	↑
- Tossicità epatica da chemioterapia	Biomarcatori diversi	↑
- Trattamento con Finasteride	PSA	↓ (~ 50%)
- Trattamento intravescicale con BCG	BTA	↑
- Ospedalizzazione	PSA	↓
- Cardio-chirurgia con circolazione extra corporea	PSA	↑
- Interferone	CA125	↑

## CARCINOMA SQUAMOSO DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	nessuno	SCC	prima della chirurgia o radioterapia o chemioterapia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	nessuno	SCC (1)	—	—
riconoscimento precoce della progressione	nessuno	SCC	—	—
monitoraggio terapia malattia avanzata	nessuno	SCC TPA (A!)	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

(1) Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DELLA TIROIDE

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di Interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	hCT (solo ca. midollare) (1)	nessuno	prima della biopsia	livelli decisionali
bilancio di base (estensione, prognosi)	hCT (ca. midollare) hTG (ca. differenziato) CEA (ca. indifferenziato)	nessuno	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	hCT (ca. midollare) hTG (ca. differenziato) (2) CEA (ca. indifferenziato) (3)	nessuno	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	hCT (ca. midollare) TG (ca. differenziato) CEA (ca. indifferenziato)	nessuno	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	hCT (ca. midollare) hTG (ca. differenziato) CEA (ca. indifferenziato) TPA (ca. indifferenziato) (A!)	nessuno	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Utile anche nello screening dei consanguinei di pazienti portatori di ca. midollare multifocale bilaterale (valore di base più eventuale stimolo con pentagastrina)
2. Utilizzabile solo se viene praticata la tiroidectomia totale
3. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DEL POLMONE

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di Interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	NSE (microcitoma)	nessuno	prima della fibrobroncoscopia o della biopsia	livelli decisionali
bilancio di base (estensione, prognosi)	LDH (microcitoma)	NSE (microcitoma)	prima della chirurgia o radioterapia o chemioterapia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	CYFRA21.1 (squamoso) (1) CEA (adenoca.) (1)	nessuno	—	—
riconoscimento precoce della progressione	NSE (microcitoma)	nessuno	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	NSE (microcitoma) CYFRA21.1 (squamoso) (A!) CEA (adenoca.)	nessuno	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DELL'ESOFAGO

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di Interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	livelli decisionali
bilancio di base (estensione)	nessuno	SCC TPA (A!) CEA (adenoca.)	prima della chirurgia o radioterapia prechirurgica o chemioterapia prechirurgica	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	nessuno	SCC (1)	—	—
riconoscimento precoce della progressione	nessuno	SCC TPA (A!) CEA (adenoca.)	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	nessuno	SCC TPA (A!) CEA (adenoca.)	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DELLO STOMACO

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di Interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	CA19.9 (A!) CA72.4	CEA	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	nessuno	CA19.9 (A!) (1) o CA72.4 (1) o CEA (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	nessuno	CA19.9 (A!) o CA72.4 o CEA	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	CA19.9 (A!) CA72.4	CEA	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DEL COLON-RETTO

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di Interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione, prognosi)	CEA	CA19.9 (A!)	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	CEA (1)	CA19.9 (A!) (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	CEA	CA19.9 (A!)	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo) (2) (3)	variazioni rispetto al valore precedente (4)
monitoraggio terapia malattia avanzata	CEA	CA19.9 (A!)	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)
2. Raccomandato solo nei casi con stadio iniziale Dukes B, C, D
3. Raccomandato solo nei primi 5 anni di follow-up
4. Alcuni autori suggeriscono di dosare il CEA ogni 2 mesi; questo schema permetterebbe un'alta curabilità della ricaduta purché questa venga riconosciuta quando i livelli di CEA sono relativamente bassi (inferiori a 10 ng/ml)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DEL PANCREAS

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	CA19.9 (A!)	CEA	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	CA19.9 (A!) (1)	CEA (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	CA19.9 (A!)	CEA	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	CA19.9 (A!)	CEA	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DEL FEGATO

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	AFP	nessuno	a distanza dalla biopsia	livelli decisionali
bilancio di base (estensione, prognosi)	AFP	ferritina	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	AFP	ferritina	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	AFP	ferritina	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	AFP	ferritina	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

## CARCINOMA DELLE VIE BILIARI

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	CA19.9 (A!)	CEA	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	CA19.9 (A!) (1)	CEA (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	CA19.9 (A!)	CEA	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	CA19.9 (A!)	CEA	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DELLE VIE BILIARI

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	CA19.9 (A!)	CEA	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	CA19.9 (A!) (1)	CEA (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	CA19.9 (A!)	CEA	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	CA19.9 (A!)	CEA	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DEL RENE

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	nessuno	MCA (A!)	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	nessuno	MCA (A!) (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	nessuno	MCA (A!)	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	nessuno	MCA (A!)	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DELLA VESCICA

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	nessuno	TPA (A!) CA19.9	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	nessuno	TPA (A!) (1) CA19.9 (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	BTA (2) NMP22 (2)	TPA (A!) CA19.9	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo e prima della cistoscopia )	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	nessuno	TPA (A!) CA19.9	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

2. Nelle urine

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## CARCINOMA DELL'OVAIO

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	AFP (ca. a cellule germinali) hCG (corioca., ca. a cellule germinali)	nessuno	contemporaneamente alla ecografia	livelli decisionali
bilancio di base (estensione, prognosi)	AFP (ca. a cellule germinali) hCG (corioca., ca. a cellule germinali) CA125 (adenoca. sieroso) CA19.9 (adenoca. mucinoso)	nessuno	prima della chirurgia o chemioterapia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	AFP (ca. a cellule germinali) hCG (corioca., ca. a cellule germinali)  CA125 (adenoca. sieroso)	nessuno	a un mese dalla chirurgia (AFP e hCG)	variazioni rispetto ai valori precedenti
			durante la chemioterapia adiuvante (CA125)	(1) (2)
riconoscimento precoce della recidiva	AFP (ca. a cellule germinali) hCG (corioca., ca. a cellule germinali) CA125 (adenoca. sieroso) CA19.9 (adenoca. mucinoso)	nessuno	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	AFP (ca. a cellule germinali) hCG (corioca., ca. a cellule germinali) CA125 (adenoca. sieroso) CA19.9 (adenoca. mucinoso)	nessuno	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto ai valori precedenti (1) (2)

1. Criteri indicatori di risposta (applicabili solo con CA125  $\geq$  40 U/ml)
  - 1.1. riduzione  $\geq$  50% rispetto a due valori di partenza, confermata da un quarto prelievo eseguito 28 giorni dopo il terzo
  - 1.2. riduzione  $\geq$  75% fra tre campioni consecutivi, di cui il terzo eseguito 28 giorni dopo il secondo
2. Criteri indicatori di non risposta (CA 125)
  - 2.1. incremento  $\geq$  25% fra tre campioni consecutivi
  - 2.2. riduzione  $<$  50% in un periodo di 56 giorni (applicabile solo con CA125  $\geq$  100 U/ml)

## CARCINOMA DELL'UTERO

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	hCG (mola vescicolare)	nessuno	prima della revisione di cavità	livelli decisionali
bilancio di base (estensione, prognosi)	SCC (ca. squamoso) hCG (mola vescicolare) CA125 (adenoca.)	CEA (adenoca.)	prima della chirurgia o radioterapia o endocrinoterapia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	SCC (ca. squamoso) (1) hCG (mola vescicolare) CA125 (adenoca.) (1)	CEA (adenoca) (1)	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	SCC (ca. squamoso) hCG (mola vescicolare) CA125 (adenoca.)	CEA (adenoca.)	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	SCC (ca. squamoso) hCG (mola vescicolare) CA125 (adenoca.)	CEA (adenoca.)	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)

## TUMORI GERMINALI DEL TESTICOLO

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	AFP (non-seminomi) hCG (non seminomi) (seminomi) (1)	nessuno	prima della biopsia	livelli decisionali
bilancio di base (estensione, prognosi)	AFP (non-seminomi) hCG (non seminomi) (seminomi) (1) LDH	nessuno	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	AFP (non-seminomi) hCG (non seminomi) (seminomi) (1)	nessuno	(2)	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della recidiva	AFP (non-seminomi) hCG (non seminomi) (seminomi) (1)	nessuno	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente (3)
monitoraggio terapia malattia avanzata	AFP (non-seminomi) hCG (non seminomi) (seminomi) (1)	nessuno	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

LDH: lattico deidrogenasi

1. Positivo solo nel 25-30% dei casi. In ogni caso valori superiori a 200 U/ml sono molto improbabili nel seminoma puro
2. In caso di chirurgia radicale: hCG un prelievo al giorno per 10 gg; AFP un prelievo ogni 3 giorni per 21 giorni. Un tempo di dimezzamento superiore a 18-24 ore per hCG e 5-6 giorni per AFP, suggerisce la presenza di malattia residua.
3. Durante il trattamento con chemioterapia un tempo di dimezzamento dei livelli ematici superiore a 7 gg per AFP ed a 3 per HCG avrebbe significato prognostico sfavorevole

## CARCINOMA DELLA PROSTATA

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	PSA Totale PSA Libero/Totale	nessuno	prima dell'ispezione rettale o della biopsia	livelli decisionali
bilancio di base (estensione, prognosi)	PSA Totale	cromogranina A	prima della chirurgia o radioterapia o endocrinoterapia	livelli decisionali
Risposta al trattamento primario	PSA Totale	cromogranina A	entro 1-2 mesi dalla chirurgia a 6, 12, 18 e 24 mesi dalla radioterapia	variazioni rispetto al valore di base
Riconoscimento precoce della recidiva	PSA Totale	cromogranina A	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
Monitoraggio terapia malattia avanzata	PSA Totale	cromogranina A	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

## CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Biomarcatori da usare				
Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione, prognosi)	CA15.3 (A!)	CEA	prima della chirurgia o radioterapia prechirurgica o chemioterapia neoadiuvante	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	nessuno	CEA	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della recidiva	CA15.3 (A!)	CEA erbB2 (2)	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo) (3)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	CA15.3 (A!)	CEA TPS (A!)	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

1. Solo se il marcatore è positivo alla presentazione (indicazione comunque approssimativa)
2. In caso di ricaduta, livelli ematici elevati sono associati ad una minor probabilità di risposta alla terapia endocrina
3. Valore predittivo positivo accettabile solo nei casi con prognosi meno favorevole (es. N+, malattia biologicamente aggressiva) e nei primi anni di follow-up

(A!): possibile l'utilizzo alternativo di biomarcatori affini

## MELANOMA

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	nessuno	nessuno	—	—
bilancio di base (estensione)	LDH S-100 MIA	nessuno	prima della chirurgia o radioterapia o chemioterapia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	Nessuno	nessuno	—	—
riconoscimento precoce della progressione	LDH S-100 MIA	nessuno	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	S-100 MIA	nessuno	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

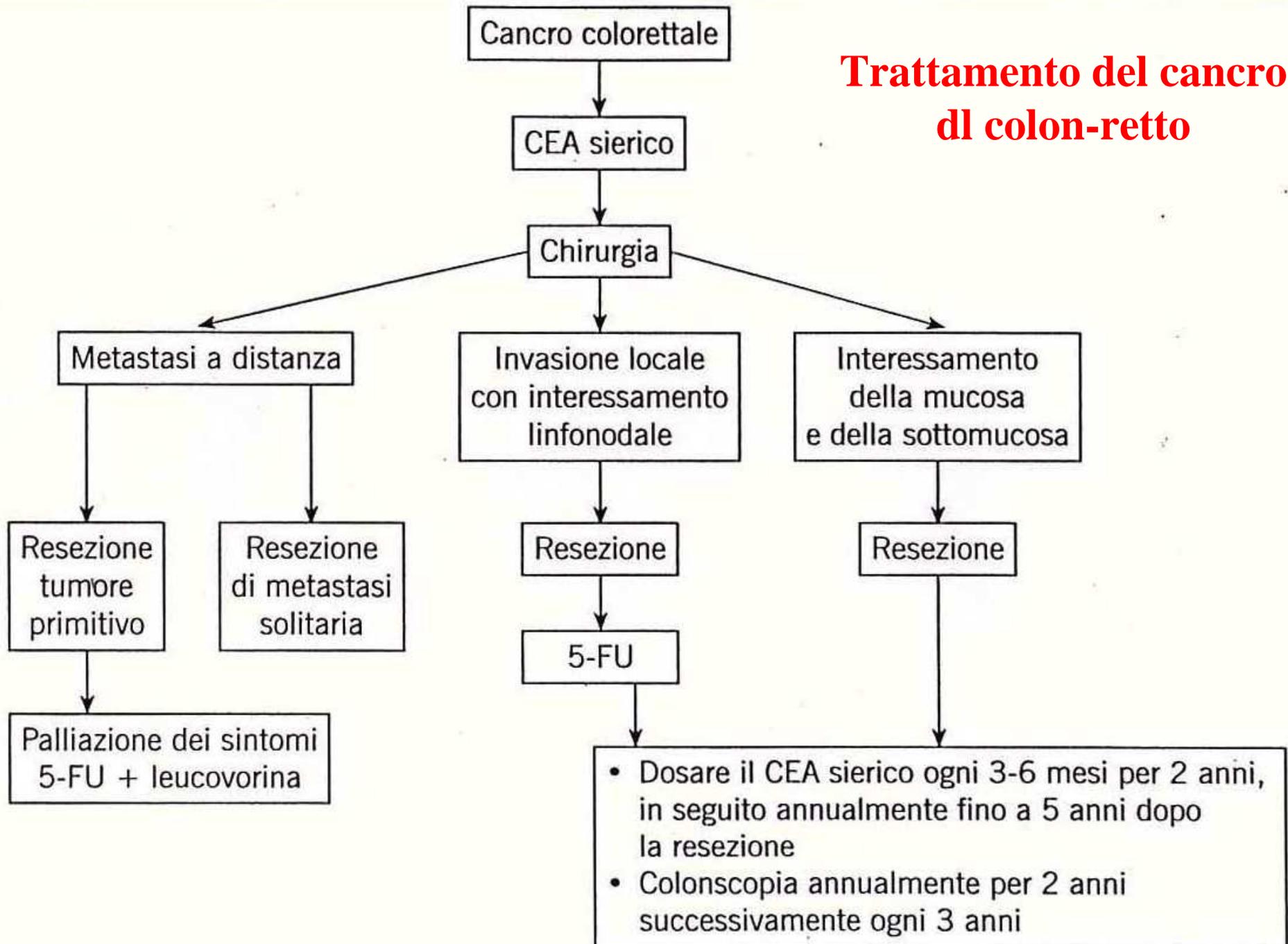
LDH: lattico deidrogenasi

## CARCINOIDE

### Biomarcatori da usare

Obiettivo clinico	Prima scelta	Seconda scelta	Tempi	Criterio di interpretazione
diagnosi differenziale con malattia benigna	5-HIAA (urine 24 ore) 5-HTP (sangue, urine 24 ore) 5-HT (sangue, urine 24 ore)	cromogranina A	—	—
bilancio di base (estensione)	5-HIAA (urine 24 ore) 5-HTP (sangue, urine 24 ore) 5-HT (sangue, urine 24 ore)	cromogranina A	prima della chirurgia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	5-HIAA (urine 24 ore) 5-HTP (sangue, urine 24 ore) 5-HT (sangue, urine 24 ore)	cromogranina A	a un mese dal trattamento primario (5)	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	5-HIAA (urine 24 ore) 5-HTP (sangue, urine 24 ore) 5-HT (sangue, urine 24 ore)	cromogranina A	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	5-HIAA (urine 24 ore) 5-HTP (sangue, urine 24 ore) 5-HT (sangue, urine 24 ore)	cromogranina A	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

## Trattamento del cancro di colon-retto



*Livelli elevati di CA 19.9 nel siero di diversi gruppi di soggetti studiati.*

	<i>Totale pazienti</i>	<i>N. soggetti con CA 19.9 &gt; 37 U/ml</i>	<i>%</i>
<b>Carcinomi</b>			
● pancreas	80	63	79
● stomaco	24	12	50
● colon-retto Dukes A e B	25	2	8
<b>Malattie benigne</b>			
● pancreas	21	0	0
● coliti	56	1	2
● polipi	27	0	0
● varie	219	4	2
<b>Popolazione normale</b>	1020	6	0.6

*Livelli di  $\beta$ HCG in pazienti portatori di seminomi in funzione dello stadio clinico e del momento del prelievo.*

<i>Stadio clinico</i>	<i>N. casi</i>	<i>Livelli elevati di <math>\beta</math>HCG<sup>1</sup></i>		<i>Valori di <math>\beta</math>HCG in mUI/ml</i>	
		<i>N.</i>	<i>%</i>	<i>Mediana</i>	<i>Range</i>
<i>Casi clinicamente non avanzati (prelievo pre-orchietomia)</i>					
I	53	12	22,6	9	6,6-144
II A-B	13	6	46,2	65	12,3-290
<i>Tutti i casi (prelievo post-orchietomia)</i>					
I	166	—	—	—	—
II A-B	42	2	4,8	7,2	17-58
II C	31	13	41,9	11,0	7-140
III	16	5	31,2	18,5	7-175

# Utilizzazione del dosaggio di AFP e $\beta$ HCG nei tumori del testicolo

## *Ritmo delle determinazioni*

- Al momento del primo esame clinico del paziente
- Immediatamente prima di ogni atto terapeutico (intervento chirurgico, ciclo di radioterapia o chemioterapia)
- 10 giorni dopo l'intervento chirurgico o al termine della radioterapia o della chemioterapia
- Durante il decorso post-terapia.

## *Tempi delle determinazioni nel follow-up*

- Durante il 1° anno: ogni 2 mesi
- Durante il 2° e 3° anno: ogni 4 mesi
- Durante il 4° e 5° anno: ogni 6 mesi
- Tutte le volte che clinicamente o radiologicamente si sospetti o si accerti una ripresa della malattia.