23. Storia naturale delle neoplasie

III edizione ebook
Luigi Barbieri, Annalisa Pession, Gianandrea Pasquinelli

(vedi singoli sotto-capitoli)

23. Storia naturale delle neoplasie....713
23.1. Genetica e tumori 715
23.1.1. Multifasicità della trasformazione neoplastica....715
23.1.2. Ereditarietà delle neoplasie....715
23.1.3. Origine monoclonale....716
23.2. Cellule staminali neoplastiche 717
23.2.1. Cellule staminali neoplastiche: resistenza e metastasi....718
23.3. Accrescimento delle neoplasie 719
23.3.1. Velocità di accrescimento del tessuto neoplastico: variabilità....719
23.3.2. Fattori legati all'ospite....720
23.3.3. Lesioni in situ....721
23.3.4. Meccanismi di invasione neoplastica e metastatizzazione....722
23.3.5. Metastatizzazione....723
23.3.6. Cascata di eventi nel processo della metastatizzazione ematogena....724
23.4. Il dolore neoplastico 725
23.4.1. Generazione e trasmissione del dolore neoplastico....726
23.5. Perché si muore di tumore? 729
23.6. Valutazione clinica della neoplasia 730
23.6.1. Staging (stadiazione)....730
23.6.2. Staging (stadiazione) del carcinoma polmonare....731
23.6.3. Grading (graduazione)....732
23.7. Metodologie diagnostiche per le neoplasie 733
23.8. Marcatori tumorali 734
23.8.1. La storia....734
23.8.2. Classificazione....735
23.9. Marcatori prodotti dalle neoplasie 737
23.9.1. Prodotti onco-fetali....737
23.9.2. Enzimi....739
23.9.3. Ormoni e loro metaboliti....740
23.9.4. Proteine plasmatiche....742
23.9.5. Antigeni tumore-associati....743
23.10. Marcatori prodotti dall'ospite 744

23.10.1. Utilizzo dei marcatori tumorali in patologia umana....744
23.10.2. Diagnosi genomica e proteomica....746
23.10.3. Sensibilità e specificità dei marcatori tumorali....747
23.10.4. Associazioni di marcatori con provata validità diagnostica....748
23.10.5. Esempi di impiego dei marcatori tumorali per lo screening in gruppi di pazienti selezionati....749
23.10.6. I marcatori tumorali nel management del paziente neoplastico....749
23.10.7. Quando devono essere dosati marcatori tumorali?....750
23.11. Principali fonti utilizzate 751

23.1. Genetica e tumori

23.1.1. Multifasicità della trasformazione neoplastica

Tabella 23.1. Multifasicità della trasformazione neoplastica

	effetto	causa
iniziazione	alterazione iniziale con svincolo dal controllo di replicazione e apoptosi	agente iniziante, cancerogeno primario, causa genetica
promozione	induzione alla proliferazione	co-cancerogeno
progressione	eterogeneità e selezione progressiva di cloni meglio adattati, più maligni	instabilità genetica

23.1.2. Ereditarietà delle neoplasie

☞ La maggior parte delle neoplasie deriva da un evento sporadico, nella cui genesi la predisposizione genetica può essere o assente o assai poco influente

In alcuni casi, tuttavia abbiamo una distribuzione familiare

La predisposizione ereditaria alle neoplasie può essere:

- autosomica dominante: è di solito legata ad una mutazione in un gene TS (tumour suppressor)
- autosomica recessiva: è per lo più legata a difetti nei sistemi di riparazione del DNA

Le neoplasie con distribuzione familiare tendono ad essere bilaterali ed a sorgere più precocemente nel corso della vita rispetto alle analoghe neoplasie ad insorgenza sporadica

23.1.3. Origine monoclonale

☞ La maggioranza dei tumori ha origine monoclonale, cioè insorge da una singola cellula

L'origine monoclonale è ben esemplificata da due fenomeni

- *i mielomi multipli*
  - i mielomi multipli sono neoplasie maligne delle plasmacellule. Tutti questi tumori sintetizzano una singola specifica immunoglobulina od un frammento immunoglobulinico, indicando così che tutte le plasmacellule hanno identica programmazione genetica e sono derivate da un unico precursore
- *il cariotipo femminile*
  - cariotipicamente le donne sono mosaici di geni legati alla X; esiste una casuale inattivazione di un cromosoma X in tutte le cellule dell'embrione a circa 16 giorni di sviluppo
  - così nella femmina esistono due popolazioni di cellule rispetto al cromosoma X; ciascuna di esse esprimente i prodotti genetici di un solo cromosoma X attivo, dei due di origine materna o paterna
  - nelle donne sono comuni forme varianti dell'enzima glucoso-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), che è governato da un gene legato all’X. In queste donne si può dimostrare che la maggioranza delle neoplasie possiedono una sola variante G6PD. Se le neoplasie fossero originariamente policlonali, la sorte imporrebbe due forme varianti di G6PD

23.2. Cellule staminali neoplastiche

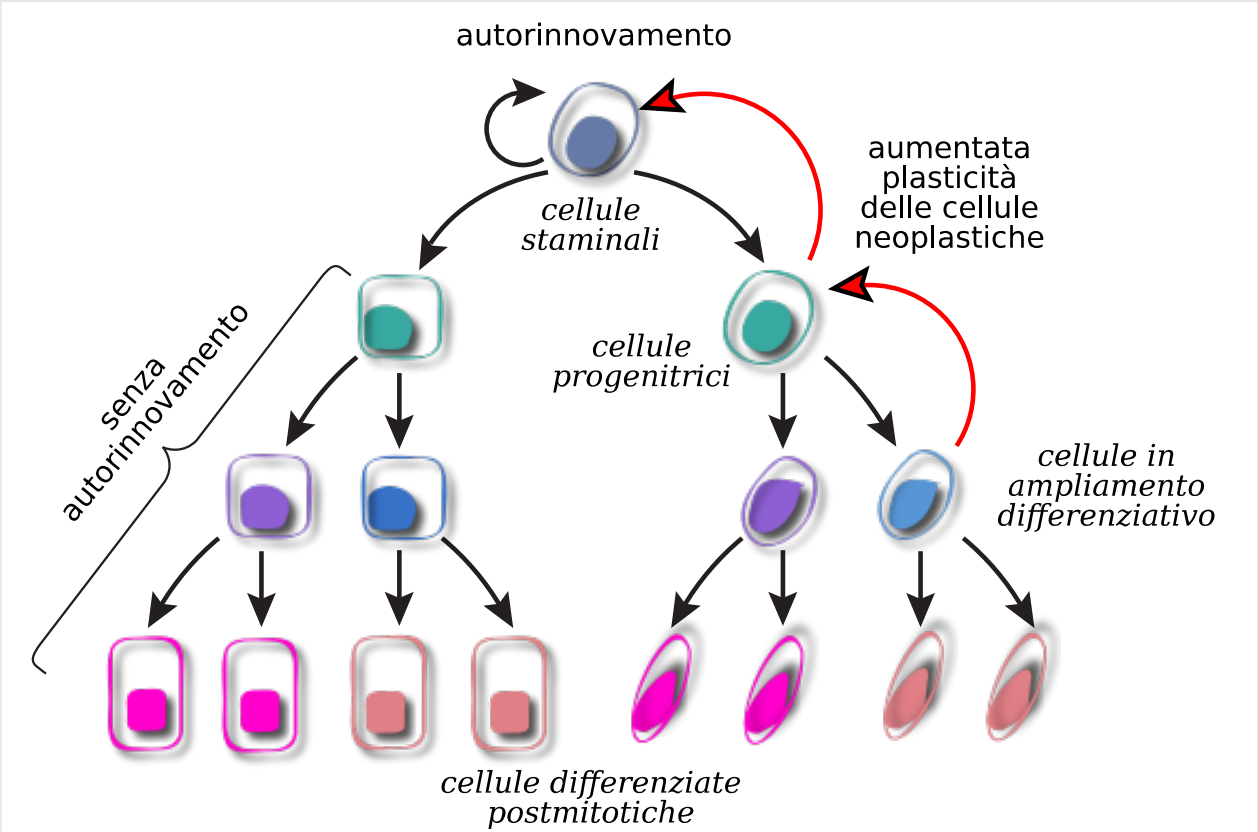


Figura 23.1. Cellule staminali neoplastiche

I tumori hanno un compartimento germinativo, anche se meno definito rispetto ai tessuti normali. Ne deriva che:

- *per bloccare la crescita neoplastica è necessario eliminare le cellule staminali: l'eliminazione delle cellule differenziate post-mitotiche non porta al blocco*

Il tessuto normale si forma a partire da una cellula staminale che cresce e si differenzia a creare popolazioni cellulari progenitrici intermedie e popolazioni cellulari mature. Le proprietà chiave delle cellule staminali normali sono:

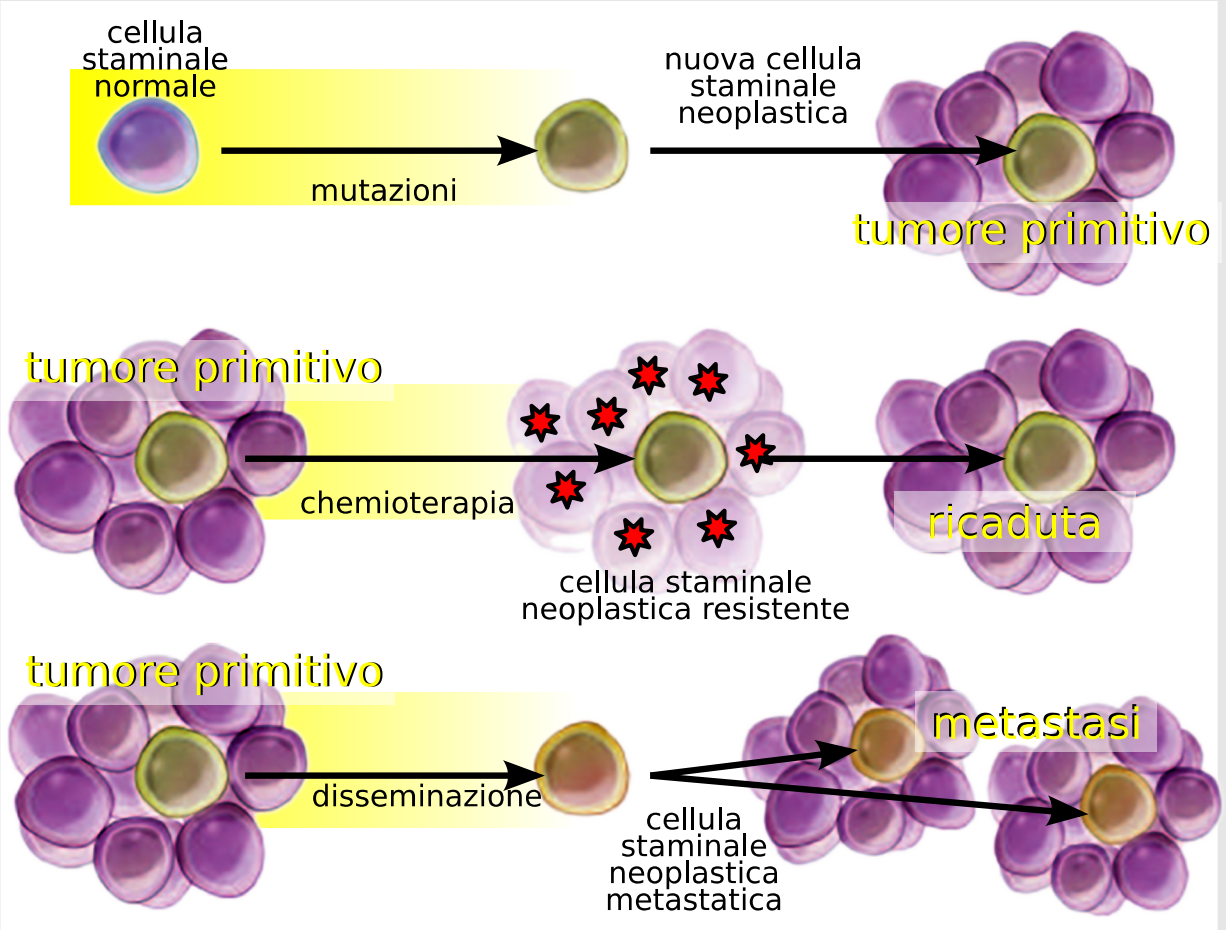
- la capacità di auto rinnovamento
- la potenzialità di dare origine a cellule di linee diverse (vedi diversi colori nella figura)
- la grande capacità proliferativa

Le cellule staminali neoplastiche provengono da mutazioni nelle cellule staminali o nelle cellule progenitrici intermedie e successivamente crescono a formare tumori primari

Come le cellule staminali normali, le cellule cancerose possono

- auto rinnovarsi
- dare origine a popolazioni eterogenee di cellule figlie
- proliferare estensivamente

23.2.1. Cellule staminali neoplastiche: resistenza e metastasi



Nella storia naturale di una neoplasia le cellule staminali neoplastiche possono essere all'origine di almeno tre scenari:

- la mutazione di una cellula staminale normale può creare una cellula staminale neoplastica che a sua volta genera un tumore primitivo
- durante il trattamento con chemioterapia la maggior parte delle cellule di un tumore primario può venire distrutta, ma se non vengono eradicate le cellule staminali neoplastiche, il tumore darà origine ad una recidiva
- cellule staminali neoplastiche di un tumore primitivo possono migrare a distanza e dare origine a metastasi

Figura 23.2. Scenari coinvolgenti le cellule staminali neoplastiche. Liberamente tratto da Jordan (2006)

23.3. Accrescimento delle neoplasie

☞ La velocità a cui le neoplasie aumentano di volume implica fattori correlati sia al tumore che all'ospite

L'accumulo di cellule può dipendere da uno dei seguenti tre fenomeni:

- un'espansione della quota di cellule in replicazione
- una riduzione dell'intervallo tra una duplicazione e l'altra
- un prolungamento del tempo di sopravvivenza delle cellule (inibizione dell'apoptosi)

23.3.1. Velocità di accrescimento del tessuto neoplastico: variabilità

☞ L'accrescimento dei tumori maligni è assai vario e imprevedibile

- molti vanno progressivamente aumentando di dimensioni
- alcuni possono improvvisamente ridursi di volume, perché essendo cresciuti troppo in fretta rispetto al rifornimento sanguigno (neo-angiogenesi tumorale) e vanno incontro a necrosi ischemica
- altri ancora possono andare incontro a fasi di espansione esplosiva

☞ La velocità di crescita di una neoplasia, è di solito inversamente proporzionale al livello di differenziamento parenchimale

☞ La velocità di accrescimento di un tessuto neoplastico non raggiunge mai la velocità di accrescimento del tessuto normale di origine, perché la cellula neoplastica è comunque una cellula con genoma mutato, non certo ottimale, ma è caratterizzata da una crescita continua

- es.: nessun epatoma o epato-carcinoma cresce con la stessa velocità del fegato rigenerante

23.3.2. Fattori legati all'ospite

☞ Alcuni fattori legati all'individuo ospite influenzano la velocità di crescita delle neoplasie:

rifornimento sanguigno

- es.: la lenta crescita espansiva della massa del leiomioma uterino (neoplasia benigna della muscolatura liscia che è assai comune durante la vita fertile) comprime il rifornimento vascolare nel circostante miometrio e ciò può essere responsabile dell'apparente arresto della crescita dei leiomiomi stessi

- *nutrizione*
- *vulnerabilità verso le difese immunitarie*
- *influenze endocrine*

- es.: il leiomioma uterino può lentamente crescere di volume in un arco di tempo di anni o decenni, e, dopo la menopausa, può subire una parziale regressione

durante la gravidanza, queste masse possono improvvisamente aumentare di volume e per converso dopo la menopausa, quando si ha una caduta del livello ormonale steroideo, esse possono coartarsi ed andare incontro ad una atrofia

- es.: molti carcinomi mammari sono composti di cellule provviste di recettori steroidei. Tali tumori possono essere stimolati a rapida crescita quando i livelli di estrogeni aumentano, come si verifica in gravidanza, mentre al contrario possono essere frenati nella loro crescita da ovariectomia in età fertile e da surrenectomia

23.3.3. Lesioni *in situ*

☞ Tutte le neoplasie iniziano come lesioni microscopiche

- *Le lesioni microscopiche che non hanno ancora superato la membrana basale sono dette* in situ

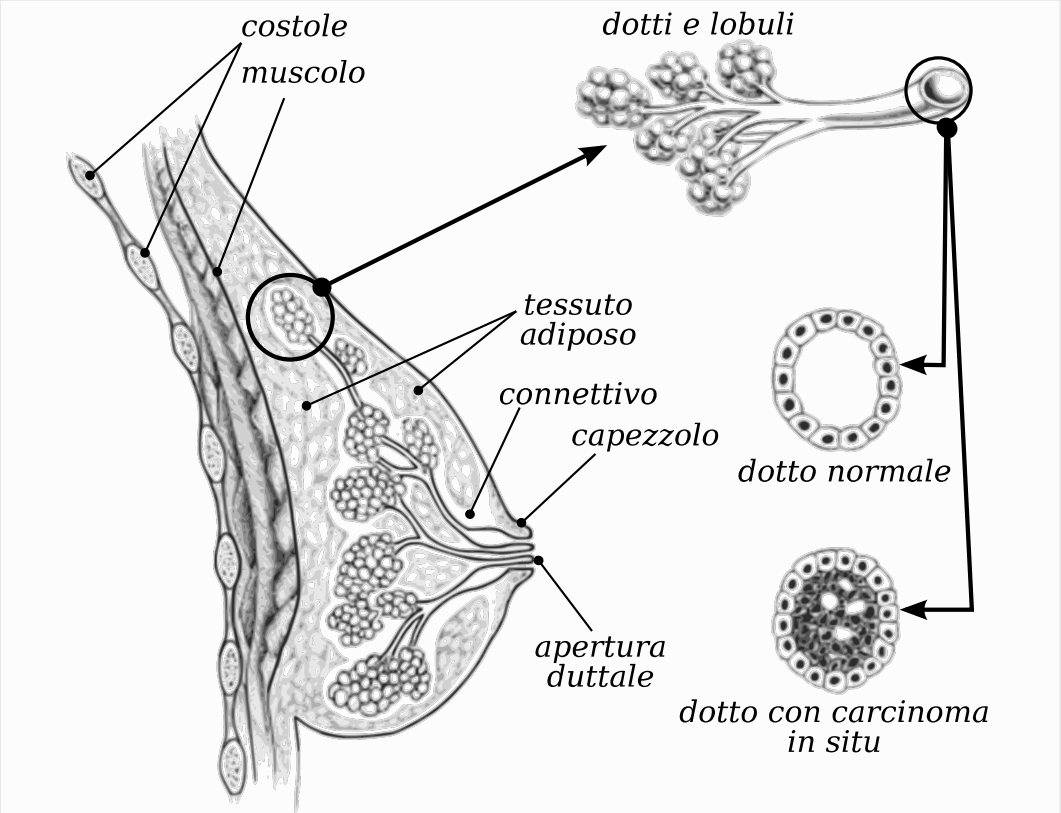


Figura 23.3. Carcinoma alveolare in situ. *Liberamente tratto da Modena (2006) e www.nevdgp.org.au*

23.3.4. Meccanismi di invasione neoplastica e metastatizzazione

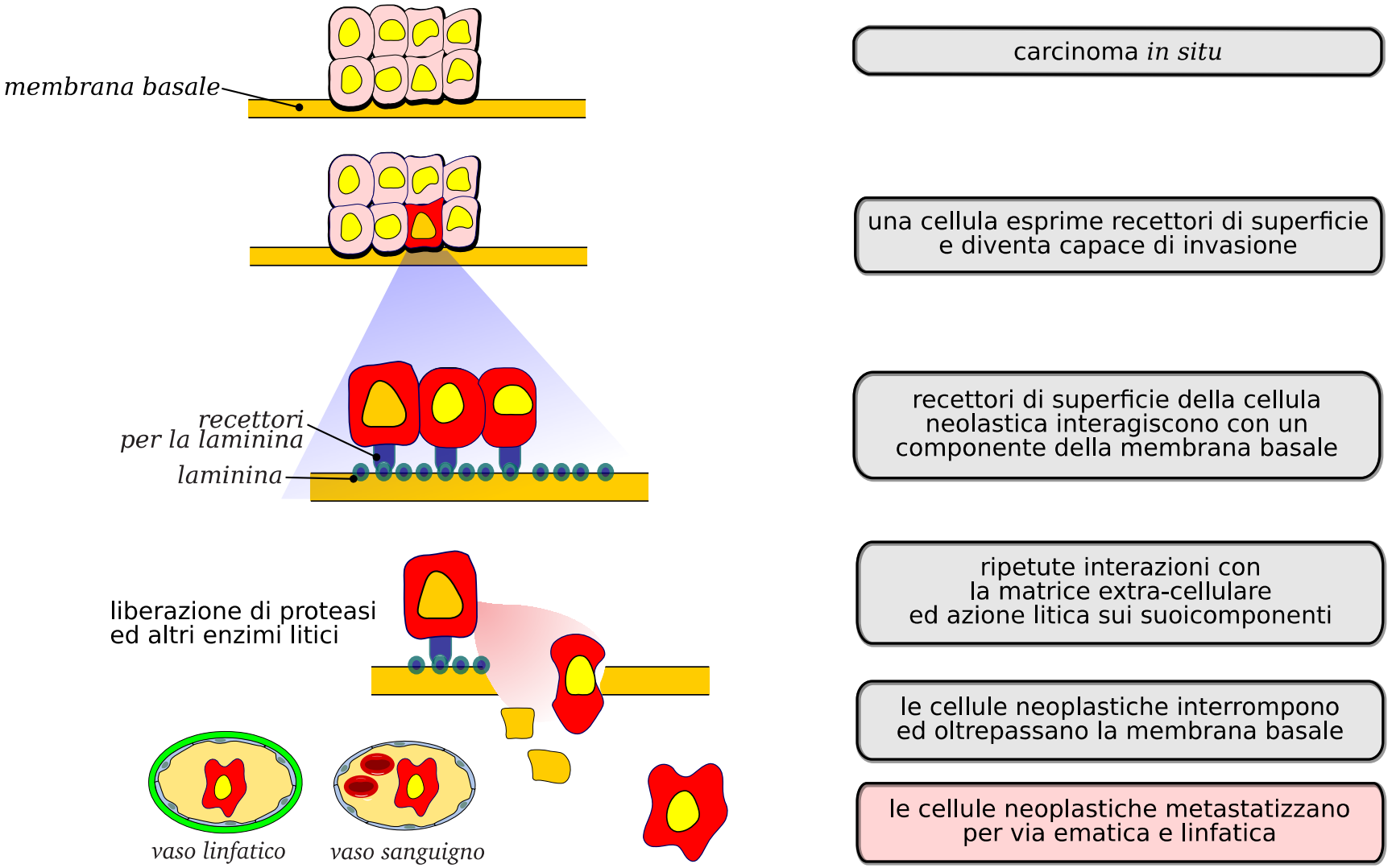


Figura 23.4. Metastatizzazione: processo di invasione e disseminazione. Liberamente tratto da Rubin (1994)

23.3.5. Metastatizzazione

Tabella 23.2. Fasi della genesi delle metastasi

fase	
distacco	• minore coesività e maggiore mobilità • secrezione di proteasi e di attivatore del plasminogeno • recettori per la laminina
disseminazione	• per via ematica (sarcomi e carcinomi) • per via linfatica (carcinomi) • per contiguità • intra-cavitaria • iatrogena
impianto	• fegato (filtro capillare dell'area splancnica) • polmone (filtro capillare sistemico) • rene (filtro capillare sistemico) • linfonodi (filtro linfatico) • cervello, midollo osseo, etc.

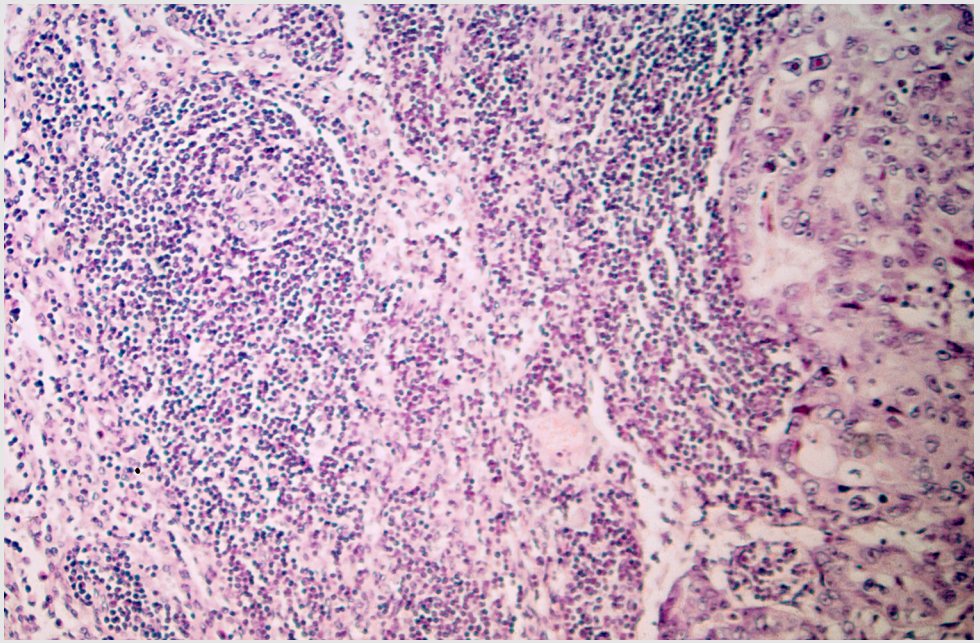


Figura.23.5. Metastasi di carcinoma in un linfonodo. Si osservino le cellule epiteliali sulla dx. che non possono essere native di un linfonodo, e perciò sono necessariamente dovute ad una invasione metastatica

Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

23.3.6. Cascata di eventi nel processo della metastatizzazione ematogena

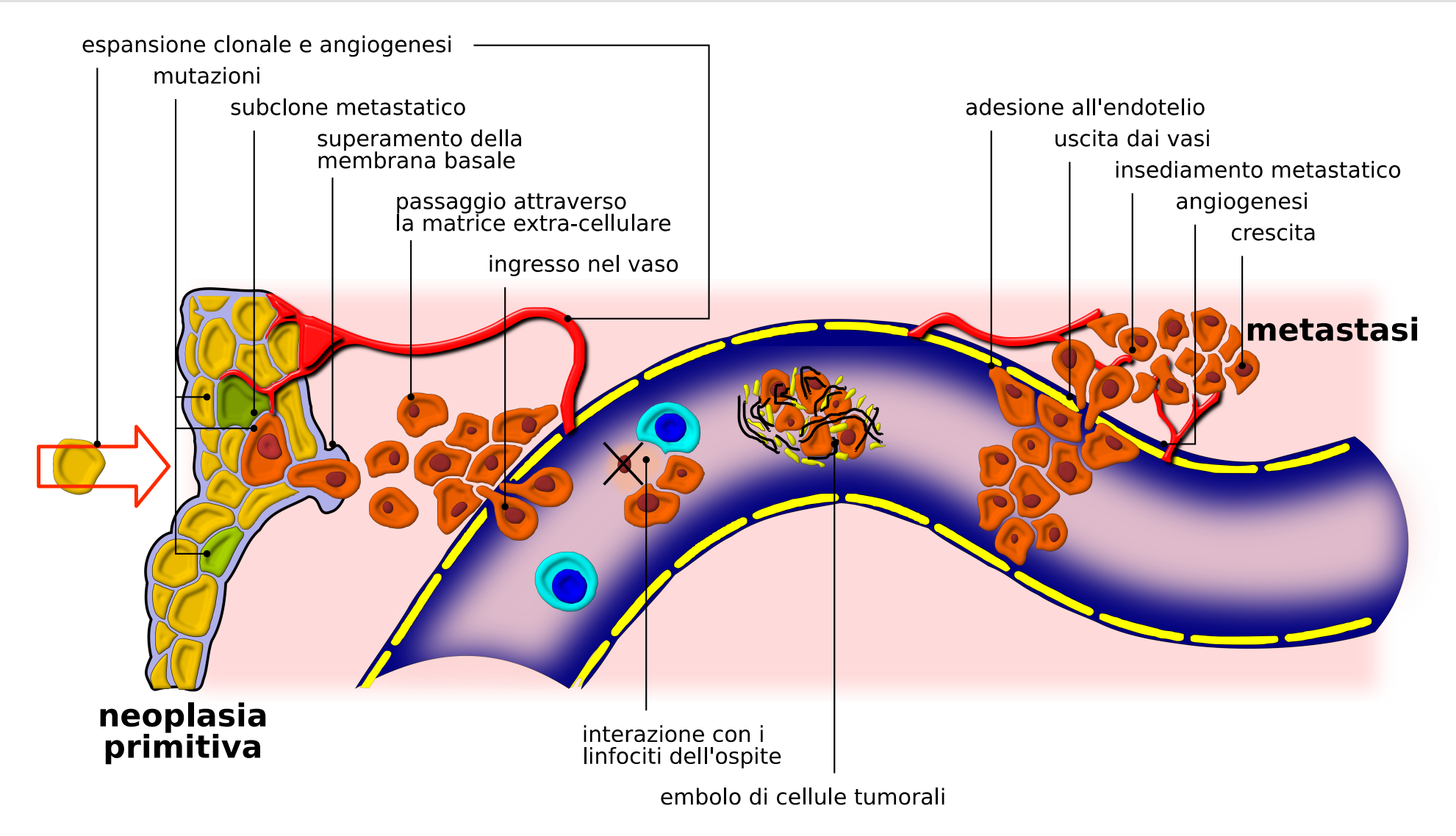


Figura 23.6. Eventi nel processo di metastasi ematogena. Liberamente tratto da Rubin (1994)

23.4. Il dolore neoplastico

☞ L'impatto negativo che il dolore neoplastico ha sulla qualità della vita non può essere sottostimato

All'avanzare delle capacità di individuare i tumori e di prolungare la vita dei portatori della malattia, si impone una maggiore attenzione sulla qualità della vita dei pazienti

- per molti pazienti il dolore è il primo segno di cancro, il 30-50% di tutti i pazienti cancerosi sono destinati a sperimentare dolore da forte ad intensissimo
- il cancro può causare dolore ad ogni stadio della malattia, ma la frequenza e l'intensità del dolore tendono ad aumentare negli stadi più avanzati: il 75-95% dei pazienti con cancro metastatico o in stadio avanzato devono affrontare dolore profondo e continuativo

Terapia antalgica

☞ Oggi l'uso razionale di analgesici oppiacei e non per via orale, sistemica o loco-regionale permette un controllo efficace della sintomatologia dolorosa anche nei pazienti con neoplasie avanzate

23.4.1. Generazione e trasmissione del dolore neoplastico

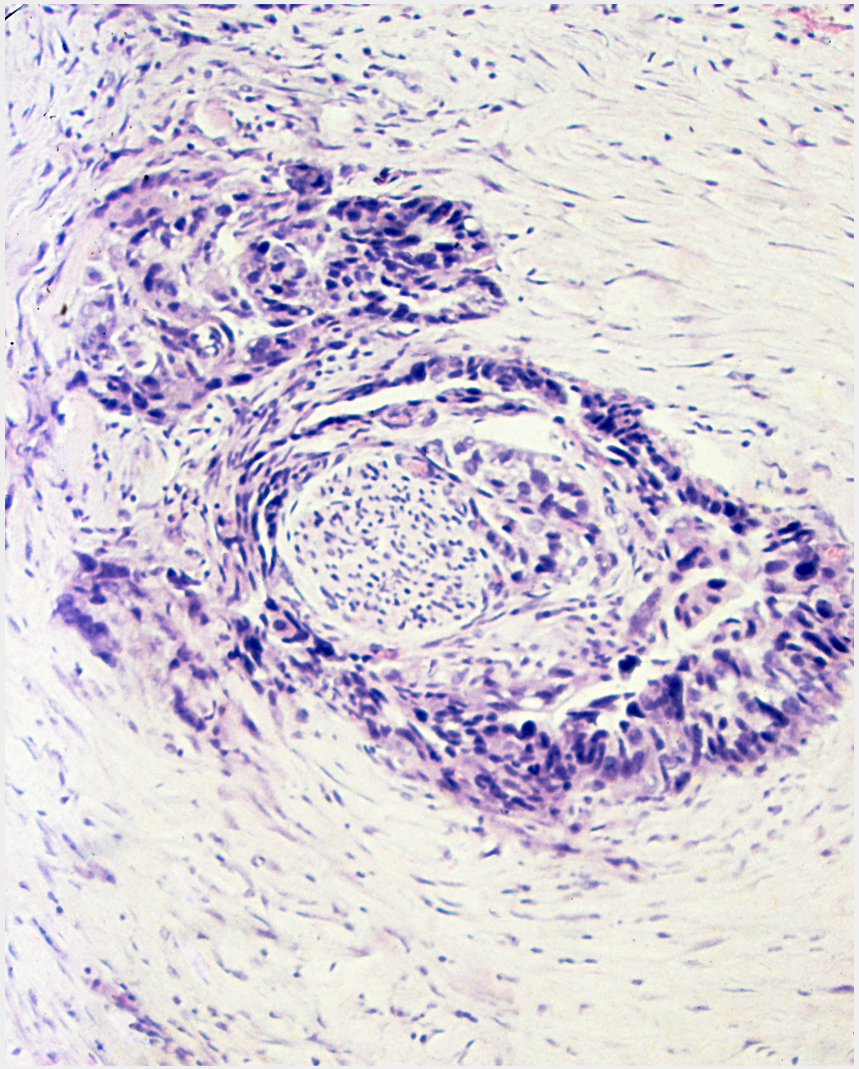


Figura 23.7. Infiltrazione metastatica di perinervio. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

L'informazione sensoriale dai tessuti periferici viene trasmessa al midollo spinale ed al cervello dai neuroni afferenti primari

Neuroni sensitivi specializzati (nocicettori) rilevano e convertono stimoli ambientali che sono percepiti come dannosi in segnali elettrochimici che vengono trasmessi al sistema nervoso centrale

Il dolore neoplastico si caratterizza come segue:

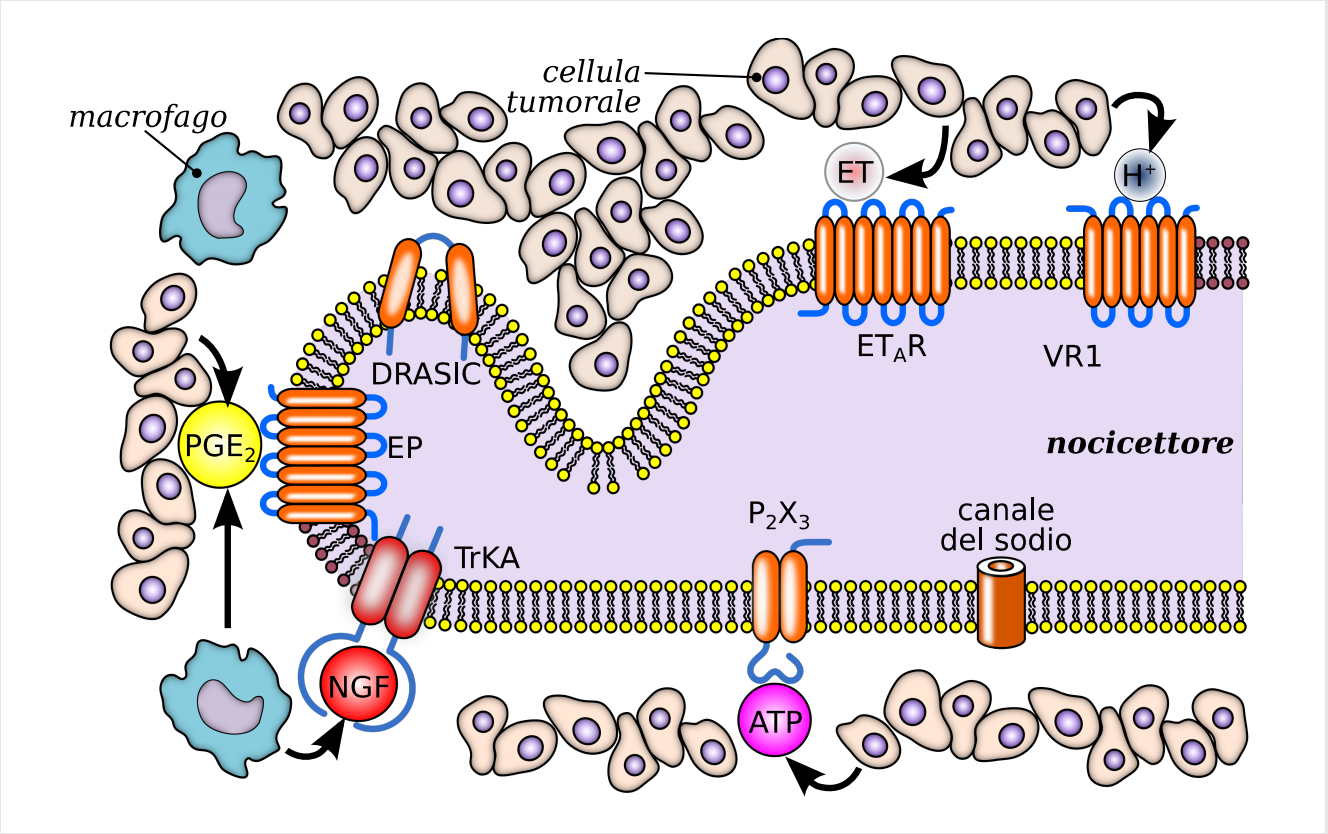
- le neoplasie secernono una varietà di fattori che sensibilizzano od eccitano direttamente i neuroni primari afferenti, causando la sensazione di dolore Recettori per molti di questi fattori sono espressi dai neuroni afferenti primari
- sia il fluido intra-cellulare che quello extra-cellulare dei tumori solidi presentano un pH più acido di quello dei tessuti normali circostanti, fatto che attiva i neuroni sensoriali
- la crescita tumorale ingloba e danneggia direttamente i nervi, causando dolore neuropatico
- il midollo spinale ed il tronco encefalico vanno incontro a modificazioni neurochimiche e strutturali quando si instaura uno stato di dolore cronico
- l'intensità del dolore è altamente variabile da paziente a paziente e da sito a sito

Nocicettori e dolore neoplastico

Figura 23.8. Il rilevamento da parte dei neuroni sensitivi degli stimoli dolorosi prodotti dai tumori. Liberamente tratto da Julius (2001) e Manthyh (2002)

I nocicettori usano recettori di diversa natura per rilevare e trasmettere segnali dannosi prodotti dalle cellule neoplastiche od altri aspetti del micro-ambiente tumore-modificato

- *il recettore vanilloide-1 (*vanilloid receptor-1*, VR1) rileva protoni (H^+) extra-cellulari e il recettori per l'endotelina-A (ETA-R) rileva le endoteline, rilasciati dalle cellule cancerose*
- *i "canali ionici delle radici dorsali sensibili agli acidi" (*dorsal-root-acid-sensing ion channels*, DRASIC) rilevano gli stimoli meccanici che si producono quando la crescita neoplastica stira le fibre nervose sensitive*
- *recettori per le prostaglandine (EP) che rilevano la prostaglandina E2 (PGE2) che viene prodotta sia dalle cellule cancerose che dalle cellule infiammatorie (macrofagi)*
- *il* nerve growth factor *(NGF) rilasciato dai macrofagi si lega al recettore tirosin-chinasico TrkA*
- *l'ATP extra-cellulare si lega al recettore purinergico P2X3*



L'attivazione di questi recettori aumenta l'eccitabilità del nocicettore, inducendo la fosforilazione dei canali per il sodio e diminuendo la soglia richiesta per l'eccitazione del nocicettore stesso

Interfaccia tumore nocicettore e trasmissione centripeta del dolore neoplastico

- *La massa tumorale è costituita anche da cellule infiammatorie e vasi sanguigni, che sono spesso adiacenti ai nocicettori*
- *Le cellule cancerose ed infiammatorie rilasciano una serie di prodotti: ATP, bradichinina, H^+,* nerve growth factor *(NGF), prostaglandine, e* vascular endothelial growth factor *(VEGF), che o eccitano o sensibilizzano il nocicettore*
- *Gli stimoli dolorosi vengono rilevati dai nocicettori, i pirenofori dei quali si trovano nei gangli delle radici dorsali, e vengono trasmessi ai neuroni del midollo spinale*
- *Il segnale è quindi trasmesso ai centri superiori del cervello*
- *I segnali del dolore associato al cancro ascendono al cervello attraverso almeno due vie separate: il tratto spino-talamico e la colonna dorsale*
- *L'attivazione dei nocicettori da origine al rilascio di neurotrasmettitori come il "peptide correlato alla calcitonina"* (calcitonin gene-related peptide, *CGRP), endotelina, istamina, glutammato e sostanza P*
- *L'attivazione del nocicettore provoca il rilascio di prostaglandine dai terminali periferici delle fibre sensitive, le quali possono indurre edema, richiamo ed attivazione di cellule immunitarie e vasodilatazione*

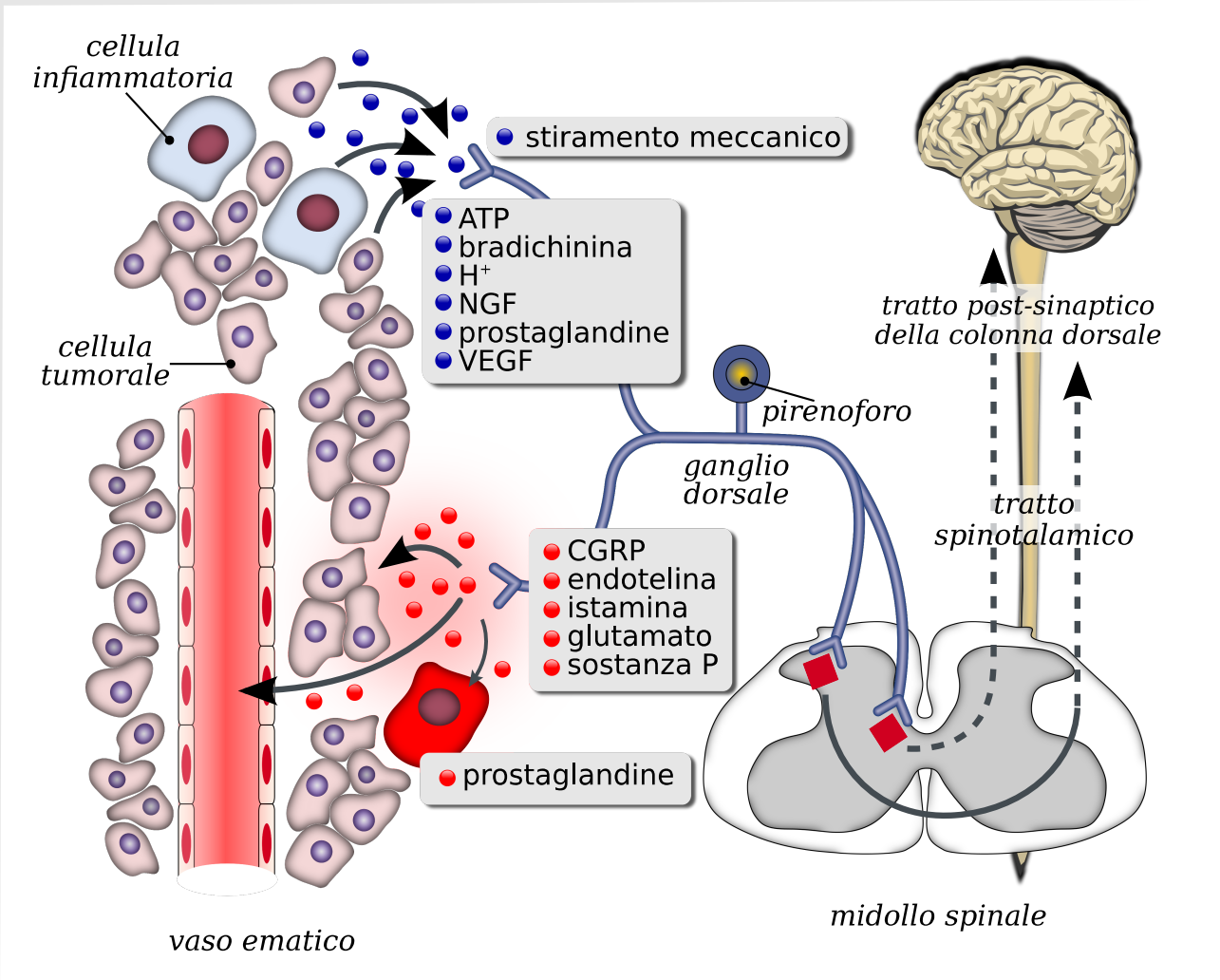


Figura 23.9. L'interfaccia tumore-nocicettore. Liberamente tratto da Lembeck (1982), Fields (1987), Julius (2001) e Manthyh (2002)

23.5. Perché si muore di tumore?

☞ La causa ultima di morte causata da una neoplasia può essere molto diversa da caso a caso

- Massa: non si muore per la massa tumorale di per sé: la competizione per le riserve energetiche e metaboliche non giustifica una incompatibilità con la vita: pensiamo alle enormi masse muscolari dei culturisti che consumano moltissimo anche perché continuamente usate per mantenere l'ipertrofia
- Cachessia: in una patologia neoplastica avanzata si presenta uno stato cachettico. La cachessia è uno stato di deperimento organico generalizzato che può portare a morte di per sé od attraverso una riduzione conseguente delle capacità di difesa e riparazione del soggetto cachettico. Nei tumori la cachessia è spesso innescata dalla produzione di *tumour necrosis factor* (TNF) ed altre citochine anti-tumorali
- Compressione: un tumore può comprimere crescendo un organo vitale od il suo apporto vascolare: un tumore anche benigno dell'encefalo può uccidere per compressione di una zona vitale del cervello, poiché a fronte della sua crescita non ci può essere una espansione verso l'esterno, preclusa dalla scatola cranica
- Invasione: un tumore maligno può invadere un organo vitale compromettendone il funzionamento
- Sostituzione: progressiva sostituzione della massa tissutale normale con tessuto neoplastico non funzionante: mancanza di ormoni vitali in una neoplasia endocrina
- Produzione di sostanze biologicamente attive: tumori spesso benigni del sistema endocrino possono produrre in maniera inappropriata ormoni che causano squilibri potenzialmente letali
- Produzione ectopica di sostanze biologicamente attive: tumori come il microcitoma polmonare possono produrre sostanze che non sono prodotte dal tessuto di origine (es.: ACTH, nel caso del microcitoma polmonare) a causa di una disregolazione dell'espressione genica
- Coagulazione: i tumori spesso producono proteasi che provocano una attivazione non propria del sistema coagulativo con conseguenti trombosi e trombo-embolia
- Cause iatrogene: la terapia anti-neoplastica è frequentemente causa di effetti collaterali gravissimi

23.6. Valutazione clinica della neoplasia

☞ La valutazione clinica e biologica della malattia tumorale è essenziale per la definizione del protocollo terapeutico più efficace

Ogni singolo tumore per la serie di mutazioni che lo caratterizza e per la sua singola storia di progressione e selezione è in realtà una malattia a sé

Risulta quindi essenziale classificare ciascuna neoplasia con il massimo della precisione in modo da poter applicare il protocollo terapeutico che statisticamente ha dato il massimo successo: va da sé che più accurata è la classificazione più omogeneo è il gruppo di riferimento statistico e meno incerto l'effetto della terapia

Staging (stadiazione) e *grading* (graduazione) sono stati introdotti nella classificazione nosologica delle neoplasie maligne, per poter impostare la terapia in funzione delle caratteristiche biologiche e della prognosi della malattia

23.6.1. *Staging* (stadiazione)

☞ In generale più alto è lo stadio più grande è la neoplasia e maggiore è la sua diffusione

Il sistema più comune di stadiazione è quello chiamato TNM (*tumour, node, metastasis*)

- il valore di T indica la dimensione e la diffusione della massa primitiva
- il valore di N indica il coinvolgimento linfonodale
- il valore di M indica la presenza di metastasi a distanza

Per ogni tipo di neoplasia i comitati internazionali hanno messo a punto una diversa classificazione TNM, che permette oltre al resto una accurata classificazione a scopi comparativi e statistici

23.6.2. *Staging* (stadiazione) del carcinoma polmonare

Tabella 23.3. Staging *del carcinoma polmonare non a piccole cellule*

Tis	*in situ*, non-invasivo (confinato all'epitelio)	
T1A	la neoplasia è confinata al polmone con un diametro inferiore ai 3 cm	
T1B	si verifica una delle seguenti condizioni:	• dimensione superiore ai 3 cm • diffusione al bronco principale ed è a più di 2 cm dalla biforcazione tracheale • diffusione alla pleura viscerale • blocco parziale del bronco principale o dei bronchioli con collasso del polmone e flogosi
T2	più grande, più invasiva all'interno del luogo primitivo di insorgenza	
T3	più grande e/o invasiva al di là dell'organo primitivo di insorgenza	
T4	molto grande e/o molto invasiva, diffusione agli organi viciniori	
N0	nessun linfonodo coinvolto	
N1	coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali	
N2	esteso coinvolgimento linfonodale	
N3	coinvolgimento linfonodale a distanza	
M0	nessuna metastasi	
M1	metastasi a distanza	

23.6.3. *Grading* (graduazione)

☞
- Il *grading* è basato sull'aspetto microscopico della neoplasia sia morfologico che genetico
- In una neoplasia non omogenea (la norma) cioè con parti a *grading* diverso, correla con la prognosi e con la terapia quello più alto: il *grading* di un tumore non omogeneo è quello della sua parte con *grading* più alto (peggiore)
- In generale un grado più alto significa che c'è un minore differenziamento ed un comportamento biologico più maligno
- Una neoplasia ben differenziata è composta da cellule che assomigliano da vicino alle cellule di origine
- Uno schema di *grading* è stato messo a punto per moltissimi tumori. La maggior parte di essi sono formati da 4 gradi designati con numeri romani

Grading di un adenocarcinoma

Tabella 23.4. Grading *di un adenocarcinoma*

grado	definizione
I	ben differenziato
II	abbastanza differenziato
III	poco differenziato
IV	anaplastico

23.7. Metodologie diagnostiche per le neoplasie

Tabella 23.5. principali indagini cliniche, di laboratorio, e patologiche classiche per l'accertamento diagnostico in oncologia

metodo	applicazione
anamnesi ed esame fisico	segni e sintomi come perdita di peso, affaticamento, e dolore possono essere presenti. Dalla storia possono venire suggerimenti diagnostici molto importanti. Una massa può essere visibile e/o palpabile
tecniche radiografiche	si usano immagini 2d tradizionali (raggi x), tomografia computerizzata (CT), risonanza magnetica nucleare (NMR), mammografia ed ultrasonografia (ecografia), PET (*positive electron emission tomography*) per localizzare masse primitive e metastatiche
analisi chimico fisiche	reperti generici come anemia, anormalità enzimatiche (aumento della fosfatasi alcalina, ad es.) ematuria e sangue occulto nelle feci sono di grande utilità anche se non patognomonici. Test più specifici come la misura di antigeni prostatici possono aiutare in uno screening mirato a confermare la presenza di una specifica neoplasia
citologia	metodi che consentono di campionare piccoli numeri di cellule sono poco invasivi ed economici. Un buon esempio è l'esame dello striscio secondo Papanicolau (PAP *test*)
istologia	metodi (endoscopia, etc.) che permettono di campionare piccoli frammenti della massa sospetta consentono spesso di formulare una diagnosi specifica. Il campionamento può avvenire anche durante un intervento chirurgico, permettendo spesso di orientare l'intervento stesso
analisi genetiche	su campioni bioptici permettono di definire una classificazione con grandi vantaggi diagnostici, prognostici e terapeutici. In grande espansione
autopsia	a volte la diagnosi ultima non può essere fatta che all'esame autoptico. L'importanza di tale diagnosi è per la statistica e per la correlazione con la terapia. Queste statistiche orientano i protocolli terapeutici per i prossimi pazienti

23.8. Marcatori tumorali

Definizione di marcatori tumorali

I marcatori tumorali possono essere definiti come segnali biochimici presenti nei fluidi biologici di soggetti affetti da neoplasia maligna e/o in cellule o tessuti che sono in corso di trasformazione maligna o già trasformati

Nel caso specifico delle neoplasie, per segnale biochimico si intende un composto chimico, o una serie di essi, la cui presenza o quantità può essere posta in relazione con la presenza della neoplasia

23.8.1. La storia

☞ Nel 1847 Sir Bence Jones descrivendo una proteina urinaria in pazienti con mieloma identificò il primo marcatore tumorale

In realtà, lo studio dei marcatori tumorali è iniziato solo oltre un secolo più tardi con l'avvento delle tecniche immunometriche, capaci di rivelare nei liquidi biologici concentrazioni anche molto basse di analiti

I primi studi suscitarono grande interesse e fecero nascere grosse aspettative sulla possibilità di identificare marcatori tumore-specifici che consentissero la diagnosi precoce delle neoplasie

Purtroppo però i marcatori tumorali non hanno soddisfatto queste aspettative, in quanto si sono dimostrati indici diagnostici caratterizzati da

- bassa specificità
- bassa sensibilità

23.8.2. Classificazione

- *marcatori tumorali presenti nei fluidi biologici o umorali (buona accessibilità)*
  - marcatori prodotti dalle cellule neoplastiche
  - marcatori prodotti dall'ospite
- *marcatori tumorali espressi sulle cellule neoplastiche (scarsa accessibilità)*
  - marcatori nucleari
  - marcatori citoplasmatici
  - marcatori di superficie
- *marcatori tumorali localizzati localizzati nella matrice extra-cellulare (scarsa accessibilità)*
  - fattori di crescita
  - metallo-proteinasi

Marcatori tumorali umorali

- *marcatori prodotti dalla neoplasia*
  - prodotti onco-fetali
  - enzimi
  - ormoni o loro metaboliti
  - proteine plasmatiche
  - antigeni tumore-associati

- *marcatori prodotti dall'ospite*
  - fosfatasi alcalina
  - idrossiprolina urinaria

23.9. Marcatori prodotti dalle neoplasie

23.9.1. Prodotti onco-fetali

☞ I principali prodotti onco-fetali utilizzati in diagnostica umana sono:

- CEA (*carcino-embryonic antigen*, antigene carcino-embrionale)
- AFP (α1-fetoproteina)

CEA (*carcino-embryonic antigen*, antigene carcino-embrionale)

☞ Il CEA (antigene carcino-embrionale)

- è prodotto durante le prime 6 settimane di vita embrionale dalle cellule del tratto intestinale, dal fegato e dal pancreas
- è un complesso di diverse glicoproteine appartenenti alla super-famiglia delle immunoglobuline ed, in particolare, a quelle coinvolte nel processo di riconoscimento cellulare
- a livello embrionale tali proteine svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della crescita e del differenziamento cellulare

☞ La produzione del CEA è comunque continua (anche se in misura minima) durante tutta la vita, per cui bassi livelli di questa proteina possono essere riscontrati anche in soggetti sani

I livelli plasmatici di CEA possono aumentare soprattutto nel siero di pazienti con:

- carcinomi del colon
- carcinomi della mammella
- carcinomi del polmone
- carcinomi degli organi urogenitali

AFP (α1-fetoproteina)

☞ La AFP (α1-fetoproteina)

- è una α1-globulina
- viene sintetizzata nel sacco vitellino e, a partire dal 4° mese, dal fegato fetale
- dall'8° mese la sua concentrazione sierica decresce rapidamente, contestualmente alla aumentata produzione di albumina

☞ I valori continuano a diminuire dopo la nascita fino ad assestarsi intorno ai 20 ng/mL a partire dal primo anno di vita

L'AFP può aumentare soprattutto nel siero dei pazienti con:

- epato-carcinomi
- tumori germinali del testicolo e dell'ovaio
- carcinomi embrionali del testicolo
- teratomi e terato-carcinomi del testicolo e dell'ovaio

23.9.2. Enzimi

☞ I principali enzimi utilizzati al momento in diagnostica oncologica umana sono:

- NSE (*neuron-specific enolase*, enolasi neurono-specifica): marcatore di neoplasie derivate da cellule nervose e neuro-endocrine
- PAP (*prostatic acid phosphatase*, fosfatasi acida prostatica): elevato in caso di tumori della prostata
- LDH (*lactic dehydrogenase*, lattico deidrogenasi): elevato nella leucemia linfoblastica acuta, nel sarcoma di Ewing e nel seminoma. Elevato anche in alcune patologie non-neoplastiche: anemie emolitiche

23.9.3. Ormoni e loro metaboliti

☞ I principali ormoni o loro metaboliti utilizzati in diagnostica oncologica umana sono:

- HCG (*human chorionic gonadotropin*, gonadotropina corionica)
- CT (calcitonina)
- VMA (*vanilmandelic acid*, acido vanilmandelico)
- OVA (*omovanilic acid*, acido omovanilico)
- 5-HIAA (*5-hydroxy-indolacetic acid*, acido 5-idrossi-indolacetico)

HCG (gonadotropina corionica)

☞ HCG (gonadotropina corionica): ormone prodotto durante la gravidanza dal tessuto sinciziotrofoblastico ed utilizzato come test di gravidanza

può aumentare nel siero di pazienti con

- corion-carcinoma
- tumori delle cellule germinali del testicolo e dell'ovaio

CT (calcitonina)

- CT (calcitonina): ormone prodotto dalle cellule C (para-follicolari) della tiroide; può aumentare nel siero di pazienti con
  - carcinoma midollare della tiroide

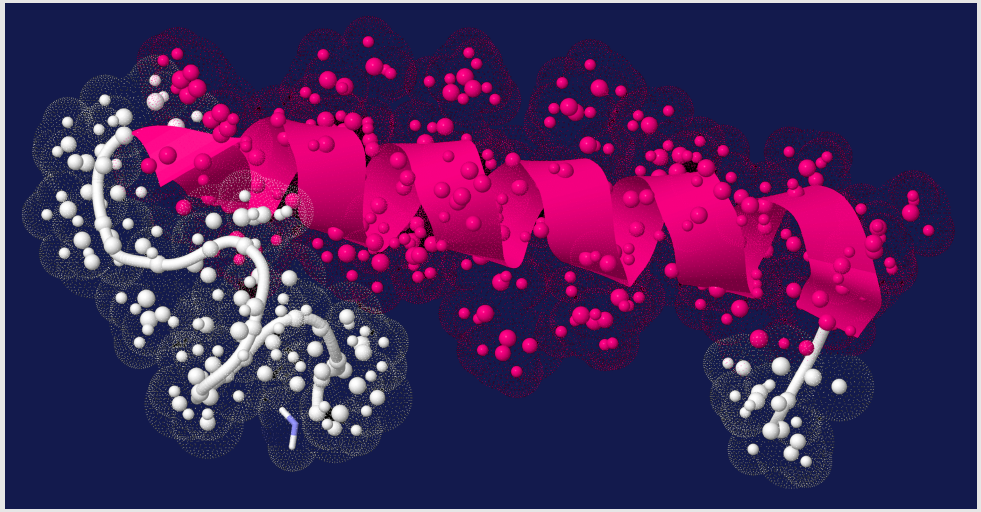


Figura 23.10. Calcitonina. Liberamente tratto da pdb 2GLH, Andreotti (2006)

VMA (acido vanilmandelico) e OVA (acido omovanilico)

- VMA (acido vanilmandelico) e OVA (acido omovanilico): sono i metaboliti urinari delle catecolamine, prodotte caratteristicamente dai
  - tumori della midollare del surrene (feocromocitomi e neuroblastomi)

5-HIAA (acido 5-idrossi-indolacetico)

- 5-HIAA (acido 5-idrossi-indolacetico): metabolita urinario della serotonina, prodotta dai
  - tumori carcinoidi

23.9.4. Proteine plasmatiche

Tabella 23.6. Marcatori tumorali: le proteine plasmatiche

proteina	possibile aumento in caso di:
ferritina	linfomi carcinomi del tratto gastroenterico carcinomi della mammella carcinomi del testicolo
β2 microglobulina	mielomi
TG (tireoglobulina)	carcinomi follicolari della tiroide
Para-proteine (immunoglobuline monoclonali)	mielomi linfomi leucemie linfatiche croniche
citocheratine (TPA; TPS, CYFRA 21-1) filamenti intermedi delle cellule epiteliali	tumori di origine epiteliale

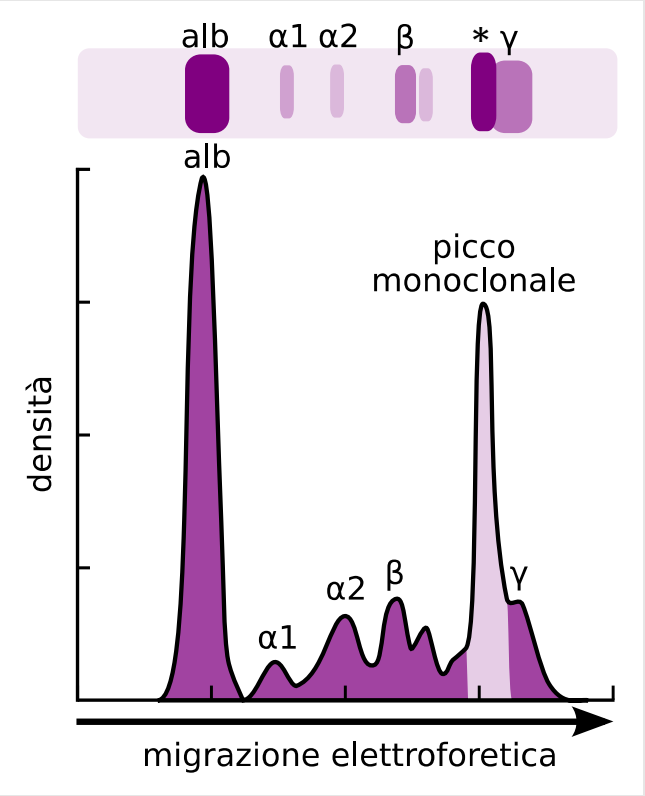


Figura 23.11. Tracciato elettroforetico dimostrante la presenza di una immunoglobulina monoclonale

23.9.5. Antigeni tumore-associati

Tabella 23.7. Marcatori tumorali: gli antigeni tumore-associati. Le conoscenze nel campo dei bio-marcatori tumorali è in continua evoluzione e pertanto il seguente elenco ha valore esclusivamente esemplificativo

antigene	possibile aumento in caso di:
PSA (*prostatic-specific antigen*, antigene prostatico specifico) glicoproteina prodotta esclusivamente dalle cellule epiteliali della prostata; mantiene solubile il liquido seminale	patologie prostatiche
CA-125 (*cancer antigen* 125)	carcinomi dell'ovaio (più frequente)
CA-15.3 (*cancer antigen* 15.3)	neoplasie della mammella (più frequente)
CA-19.9 GICA (*cancer antigen* 19.9) o GICA (*gastro-intestinal cancer antigen*)	carcinomi del pancreas (più frequente)
CA-72-4 (*cancer antigen* 72-4)	carcinoma gastrico
HR2/*neu* (*recettore per il fattore di crescita epiteliale*)	carcinoma della mammella

23.10. Marcatori prodotti dall'ospite

23.10.1. Utilizzo dei marcatori tumorali in patologia umana

Fosfatasi alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*)

☞ Si distinguono 4 forme iso-enzimatiche organo specifiche:

- epatica
- ossea
- placentare
- intestinale

- *n.b.: la forma ossea aumenta in tutte le lesioni ossee che producono uno stimolo riparativo e quindi una attivazione degli osteoblasti*

Idrossiprolina urinaria

☞ Un aumento dell'idrossiprolinuria si associa a qualunque processo stimoli il *turnover* del collageno

Es.:

- osteopatia
- collagenopatia
- metastasi ossee

Dato che l'escrezione urinaria di idrossiprolina dipende dalla funzionalità renale, per una diagnosi corretta l'idrossiprolinuria dovrebbe essere valutata assieme alla creatininemia

Marcatori citogenetici

Tabella 23.8. Traslocazioni nelle neoplasie umane: leucemie e linfomi. Le conoscenze nel campo sono in continua evoluzione per cui i dati riportati hanno valore didattico esemplificativo

tipo di neoplasia	**traslocazione**	**geni coinvolti**	
leucemia mieloide cronica	(9;22)(q34;q11)	bcr 22q11	Ab1 9q34
leucemie acute (mieloidi e linfoidi)	(4;11)(q21;q23) (6;11)(q27;q23)	AF4 4q21 AF6 6q27	MLL 11q23 MLL 11q23
linfoma di Burkitt	(8;14)(q24;q32)	c-myc 8q24	IgH 14q32
linfoma a cellule mantellari	(11;14)(q13;q32)	CyclinD 11q13	IgH 14q32
linfoma follicolare	(14;18)(q24;q21)	bcl-2 18q21	IgH14q32
leucemia linfoblastica acuta a cellule T	(8;14)(q24;q11) (10;14)(q24;q11)	c-myc 8q24 T Hox 11 10q24	TCR-a 14q11 TCR-a 14q11
tumori di Ewing	(11;22)(q24;q12)	FLI-1 11q24	EWS 22q12

23.10.2. Diagnosi genomica e proteomica

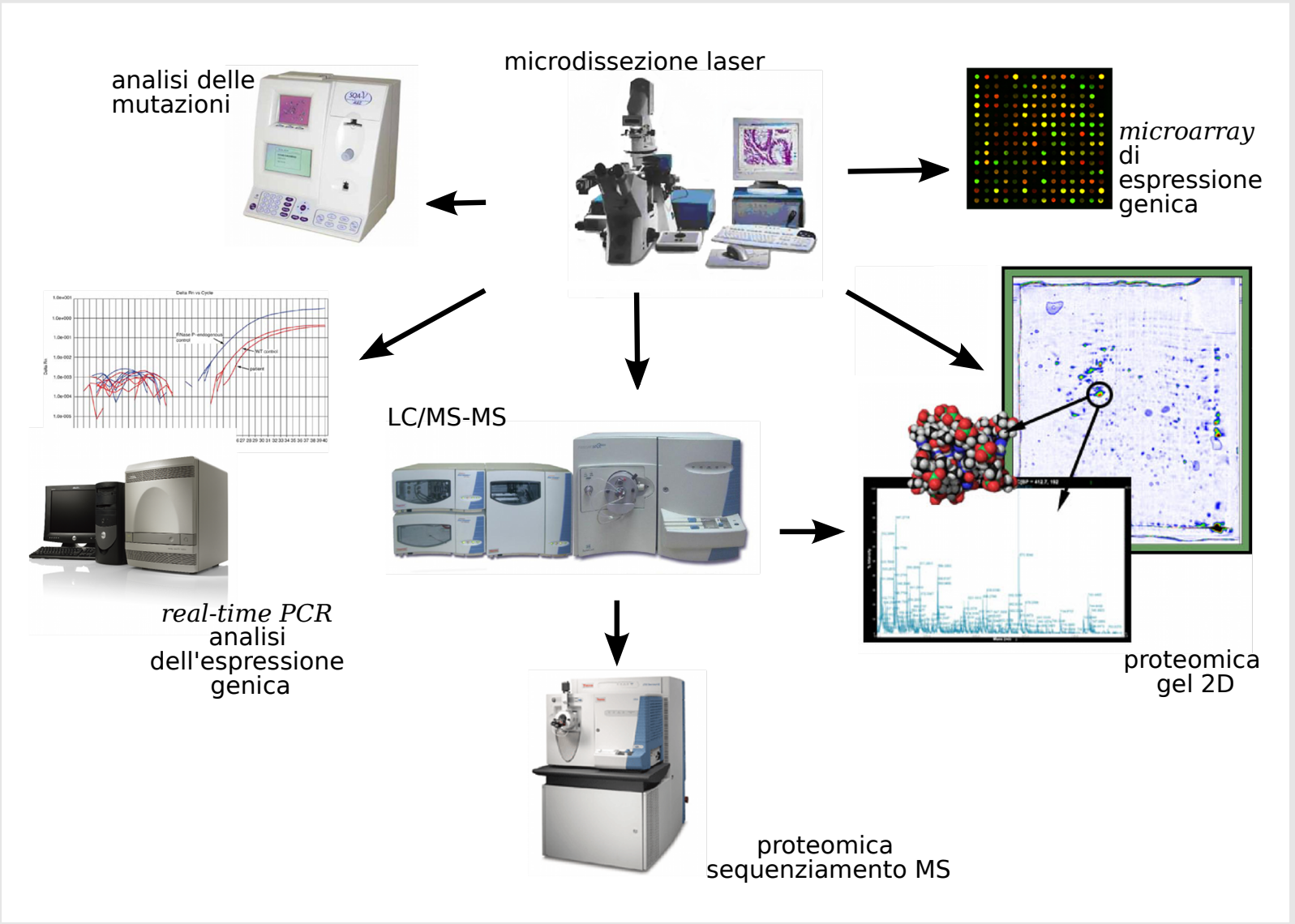


Figura.23.12. Analisi genomica e proteomica. Liberamente tratto da Liotta (2008)

- *La mutazione somatica di geni associati con la genesi e la progressione tumorale (sn., alto)*
- *misura di livelli di espressione genica mediante real time* polymerase chain reaction *(sn., in mezzo) o* array *di trascritti (dx., alto)*
- *frazionamento di proteine in gel 2D (dx., in mezzo), e sequenzamento di proteine per spettrometria di massa.*

*LC/MS-MS: cromatografia liquida ad alta pressione associata a spettrometria di massa; PCR: (*polymerase chain reaction*, reazione polimerasica a catena)*

23.10.3. Sensibilità e specificità dei marcatori tumorali

(Per una trattazione più esauriente dei concetti di sensibilità e specificità si rimanda a Pasquinelli 2014 capitolo 1: generalia laboratoristica medica*)*

☞ Un marcatore tumorale, per essere effettivamente applicato come *test* di *screening*, dovrebbe avere una sensibilità almeno superiore al 75% (capacità di identificare almeno 75 soggetti malati su 100) ed una specificità almeno del 95% (non più del 5% di falsi positivi): attualmente, nessun marcatore tumorale ha questi requisiti

Condizioni non neoplastiche in cui si possono riscontrare elevate concentrazioni di marcatori tumorali

Tabella 23.9. Condizioni patologiche non neoplastiche in cui possono osservare elevate concentrazioni di marcatori tumorali. Le conoscenze nel campo sono in continua evoluzione per cui i dati riportati hanno valore didattico esemplificativo

condizione clinica	marcatore	condizione clinica	marcatore
gravidanza	AFP, HCG, MCA, CA-125	endometriosi	CA-125
ciclo mestruale	CA-125	pancreatite	CA-19.9, CA-50, CA-125
alcool, fumo	CEA, TPA	nefropatia cronica	CEA, TPA
liposuzione	CA-19.9, CA-50	tireopatie	TG
catetere vescicale	PAP, PSA	ipertrofia prostatica	PSA, PAP
epatopatia cronica	CEA, TPA, MCA, CA-15.3, CA-19.9	affezioni respiratorie	CA-15.3, MCA, CEA, TPA
psoriasi	SCC	diabete	CA19-9, CA-50

☞ Pertanto al momento i marcatori tumorali non possono costituire elementi primari per la diagnosi di un tumore, ma la loro principale utilità nella medicina clinica consiste nel confermare il sospetto diagnostico; a questo scopo debbono essere valutati in termini quantitativi e in associazione a marcatori affini

23.10.4. Associazioni di marcatori con provata validità diagnostica

Tabella 23.10. Associazioni di marcatori tumorali con provata validità diagnostica. Le conoscenze nel campo sono in continua evoluzione per cui i dati riportati hanno valore didattico esemplificativo

neoplasia	marcatore	neoplasia	marcatore
carcinoma del polmone non a piccole cellule	CEA, TPA, SCC	carcinoma del polmone a piccole cellule	NSE; epidermoide: CYFRA 21-1
carcinoma della mammella	CA-15.3, MCA, TPA, TPS	carcinoma della cervice	SCC
carcinoma della prostata	PSA, PAP, TPA, TPS, CA-50	carcinoma dell'utero	SCC, CEA, TPA
carcinoma del colon-retto	CEA, CA19-9, CA-242, TPA	carcinoma della vescica	TPA, CEA
carcinoma del pancreas	CA-19.9, CA-195, CA-50	carcinoma del rene	TPA, MCA
carcinoma dello stomaco	CEA, CA-19.9, CA-50, CA-72.4	carcinoma epatocellulare	AFP
carcinoma della tiroide	TG, CT, TPA	neuroblastomi	NSE
mielomi	β2 microglobulina, proteina di Bence Jones	metastasi ossee	ALP, idrossiprolina urinaria, calciuria
linfomi	ferritina, para-proteine	metastasi epatiche	CEA, ALP

23.10.5. Esempi di impiego dei marcatori tumorali per lo *screening* in gruppi di pazienti selezionati

☞
- *AFP + ecografia epatica in pazienti cirrotici*
- *CEA + ricerca di sangue occulto nelle feci in familiari di pazienti con carcinoma del colon*
- *CT (calcitonina) in familiari di pazienti con carcinoma midollare della tiroide*
- *PSA + esplorazione rettale e/o ecografia trans- rettale in soggetti affetti da una sintomatologia riferibile alle basse vie urinarie ("prostatismo") o con una familiarità per il carcinoma della prostata*

23.10.6. I marcatori tumorali nel *management* del paziente neoplastico

☞ Una interpretazione più moderna dei marcatori tumorali, condivisa ormai dalla maggior parte degli oncologi clinici, prevede il loro impiego non tanto nella diagnosi ma piuttosto nel *management* del paziente neoplastico

☞ Studi recenti hanno dimostrato che la valutazione dinamica dei marcatori tumorali eseguita dopo l'atto terapeutico può offrire importanti informazioni sulla evoluzione della malattia, prima che questa si manifesti clinicamente

23.10.7. Quando devono essere dosati marcatori tumorali?

- *Prima di ogni atto terapeutico:*
  - come dato di riferimento
  - per ausilio diagnostico
  - per ausilio alla stadiazione
  - come parametro prognostico
- *Dopo l'atto terapeutico:*
  - per lo studio della cinetica di scomparsa
  - per la diagnosi precoce di recidiva
  - per il monitoraggio della terapia nella malattia avanzata

Applicazioni future dei marcatori tumorali

- identificazione nei fluidi biologici di sequenze oncogeniche specifiche per la diagnosi di neoplasie occulte
- identificazione nei fluidi biologici di anticorpi diretti contro prodotti di oncogeni o geni onco-soppressori per la diagnosi di neoplasie occulte
- identificazione di cellule metastatiche circolanti mediante valutazione dell'espressione di geni che codificano per marcatori tumorali
- identificazione di micro-metastasi per una più corretta stadiazione della malattia

23.11. Principali fonti utilizzate

Andreotti, G., Mendez, B.L., Amodeo, P., Morelli, M.A., Nakamuta, H., Motta, A. (2006) Structural determinants of salmon calcitonin bioactivity: the role of the Leu-based amphipathic alpha-helix. J.Biol.Chem. 281, 24193-24203

Fields, H. (1987) Pain. McGraw–Hill, New York

Jordan, C.T., Guzman, M.L., Noble, M. (2006) Cancer stem cells. N. Engl. J. Med. 355, 1253-1261

Julius, D., Basbaum, A.I. (2001) Molecular mechanisms of nociception. Nature 413, 203–210

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Mitchell, R. (2007) Basic pathology. VIII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Lazar, A., Abruzzo, L.V., Pollock, R.E., Lee, S., Czerniak, B. (2006) Molecular diagnosis of sarcomas: chromosomal translocations in sarcomas. Arch. Pathol. Lab. Med. 130, 1199–1207

Lembeck, F., Gamse, R. (1982) Substance P in peripheral sensory processes. Ciba Found. Symp. 91, 35–54

Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) Genomics and proteomics. In: DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. VIII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34

Manthyh, P.W., Clohisy, D.R., Koltzenburg, M., Hunt, S.P. (2002) Molecular mechanisms of cancer pain. Nat. Rev. Cancer 2, 201-209

Pasquinelli, G., Barbieri, L. (2014) Lezioni di medicina di laboratorio (in preparazione)

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) Pathology. II ed. Lippincott, Philadelphia

Tomlins, S.A. Rhodes, D.R., Perner, S., Dhanasekaran, S.M., Mehra, R., Sun, X.W., Varambally, S., Cao, X., Tchinda, J., Kuefer, R., Lee, C., Montie, J.E., Shah, R.B., Pienta, K.J., Rubin, M.A., Chinnaiyan, A.M.(2005) Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science 310, 644-648

siti web

meb.uni-bonn.de/cancer.gov	*visitato il 24/03/2008*	*accessibile il 01/07/2012*
nevdgp.org.au	*visitato il 18/05/2010*	*accessibile il 01/07/2012*
rcsb.org/pdb_2GLH	*visitato il 15/05/2013*	*accessibile il 15/05/2013*