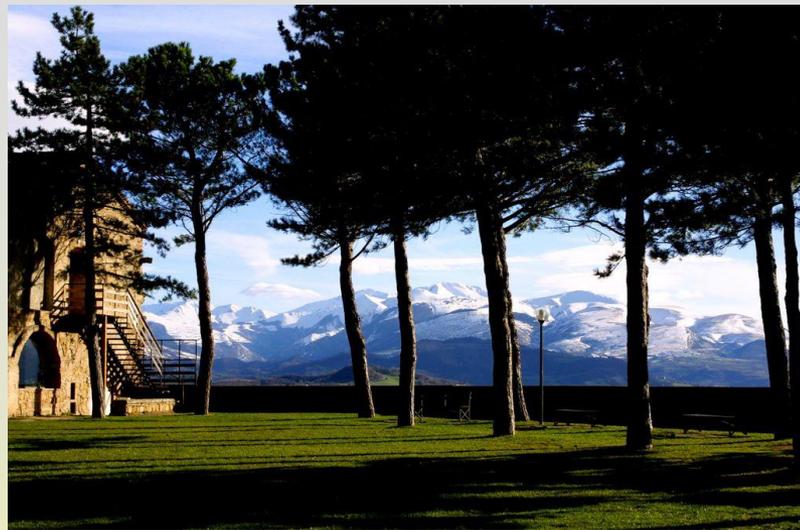
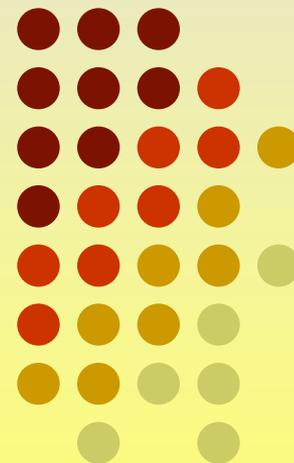




Associazione Italiana Registri Tumori
Corso autunnale
Camerino, 11-13 settembre 2013



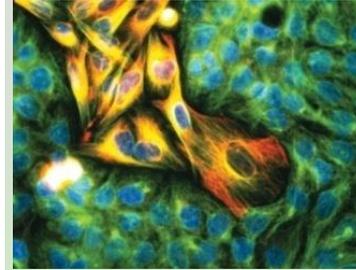
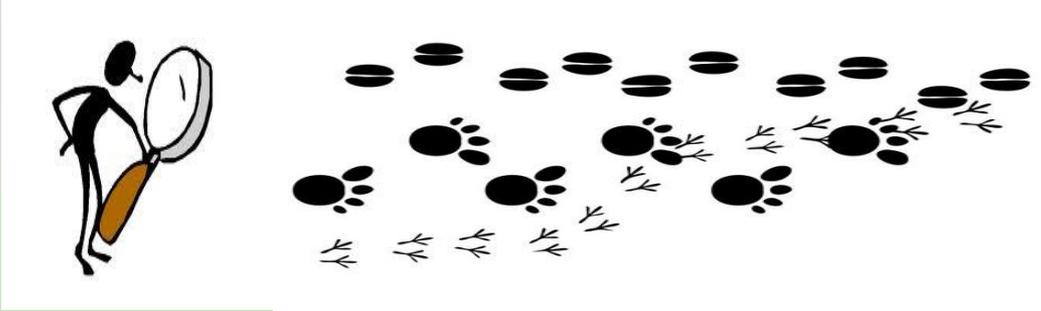
I markers tumorali nei tumori solidi: definizione e utilizzo nella registrazione dei tumori



Susanna Busco
Registro Tumori di Latina

Stefano Ferretti
Registro Tumori Area Vasta Emilia Centrale

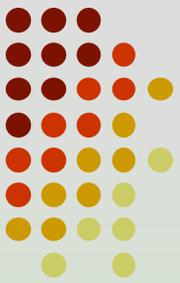
definizione



- sintetizzate e rilasciate dalle cellule tumorali
- prodotte dall'ospite in risposta alla presenza del tumore
 - sostanze misurabili quantitativamente nei tessuti e/o nei liquidi corporei che possano individuare la presenza di una neoplasia e possibilmente l'organo in cui si è sviluppata

Marcatore ideale:

razionale

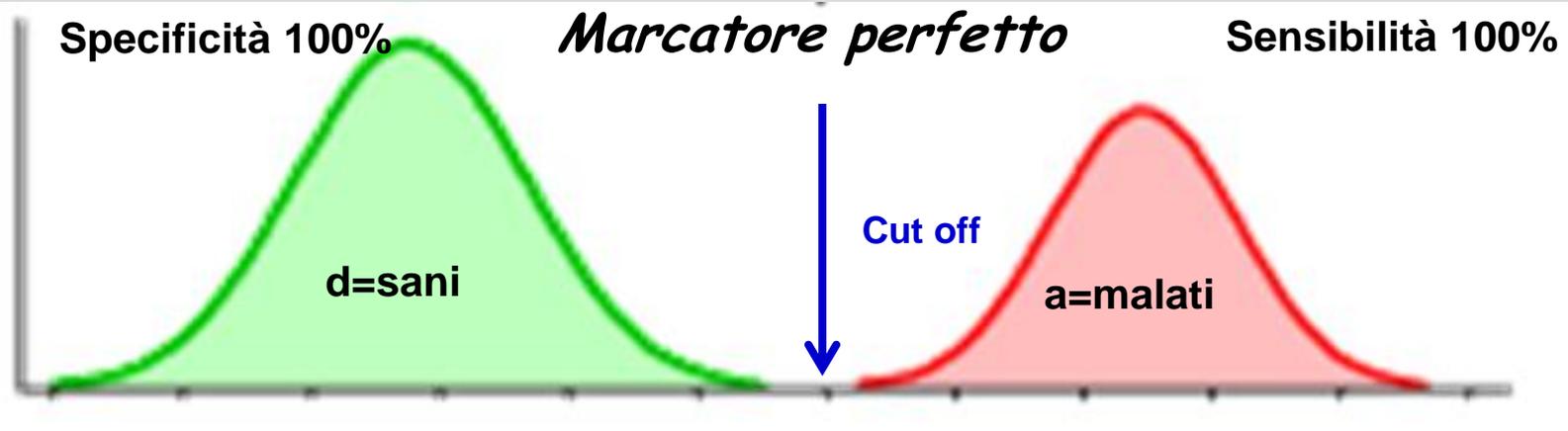


- Produzione esclusiva e precoce da parte della cellula neoplastica, specifico per il tipo di tumore, misurabile anche in caso di neoplasia molto piccola (diagnosi precoce e di origine

.....

- capacità di identificare la malattia quando presente (sensibilità)
- capacità di escludere la malattia quando assente (specificità)

caratterizzazione

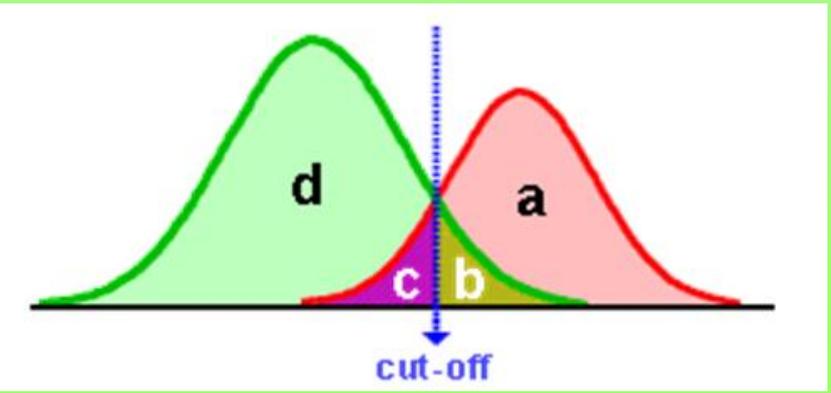


Marcatore negativo

Marcatore positivo

marcatore molto specifico:
raramente misclassifica i sani

marcatore molto sensibile:
raramente misclassifica i malati



	M+	M-
T+	90	45
T-	10	55

Se = 90/100=90%
Sp=55/100=55%

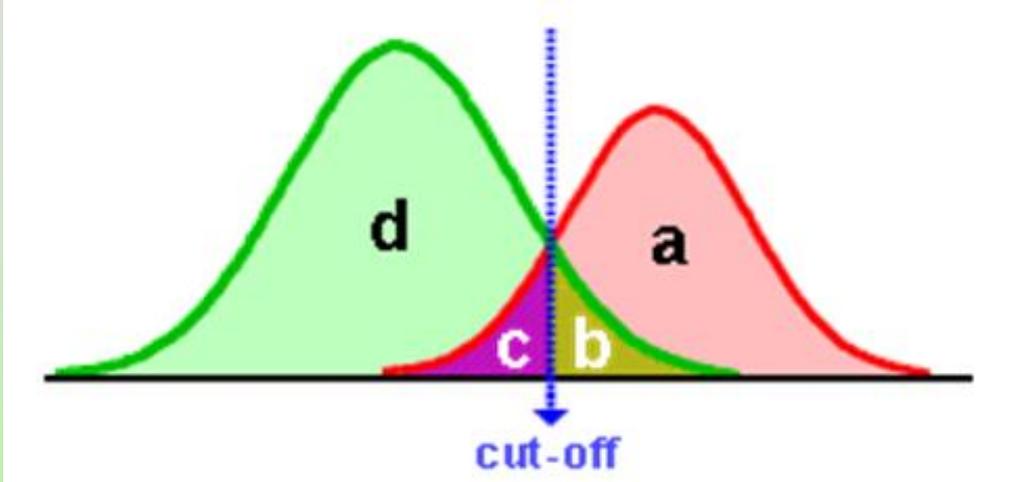
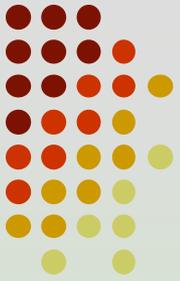


Valore predittivo

- Valore predittivo positivo: la probabilità che un paziente con marcatore positivo sia ammalato
- Valore predittivo negativo: la probabilità che un paziente con marcatore negativo sia sano

Valore predittivo

caratterizzazione



	M+	M-
T+	a	b
T-	c	d

	M+	M-	Tot
T+	144	18	162
T-	16	22	38
Tot	160	40	200

$$\text{VPP: } a/(a+b)$$

$$\text{VPN: } d/(c+d)$$

$$\text{VPP} = 144/162 = 88\%$$

$$\text{VPN} = 22/38 = 57\%$$

$$\text{Se} = 90/100 = 90\%$$

$$\text{Sp} = 55/100 = 55\%$$

Prevalenza malattia 80%



criticità



FALSI NEGATIVI

Valori di marcatore tumorale negativi non escludono la presenza di un tumore

- Tumore molto piccolo
- Tumore poco vascolarizzato
- Prevalenza nel tumore di cellule che non rilasciano il marcatore
- Farmaci (Finasteride)
- Interferenze nel dosaggio

FALSI POSITIVI

Valori elevati di marcatore possono essere ritrovati in assenza di tumore

- Eventi fisiologici (ciclo mestruale, gravidanza) e abitudini voluttuarie (fumo , alcol)
- Patologie non tumorali
- Procedure diagnostico-terapeutiche
- Interventi chirurgici
- Farmaci
- Obesità
- Alterata funzionalità renale

criticità



SENSIBILITA'

Peso dei falsi negativi

Conseguenze di una mancata diagnosi

SPECIFICITA'

Peso dei falsi positivi

Conseguenze di una falsa diagnosi



PSA: organo specifico..non cancro specifico!

Diverso peso in rapporto al ruolo clinico del marcatore utilizzato

Utilita' del marcatore

definizione

classificazione

caratteristiche

applicazioni

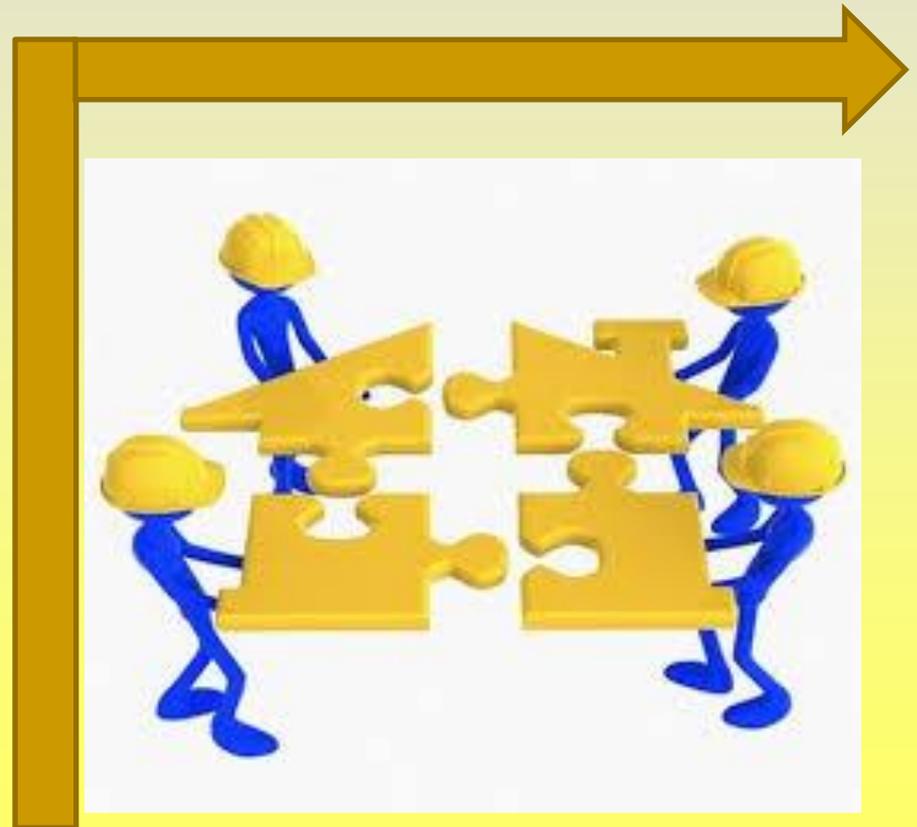
criticità

- Valutazione dei soggetti a rischio
- verificare la presenza , l'organo di origine l'estensione di un tumore (diagnosi)
- valutare la aggressività biologica del tumore (Prognosi)
- Valutare la probabilità di risposta del tumore a determinati tipi di trattamento (Predittività)
- Valutare l'efficacia del trattamento (Follow-up)
- Controllo dopo remissione di malattia(Follow-up)

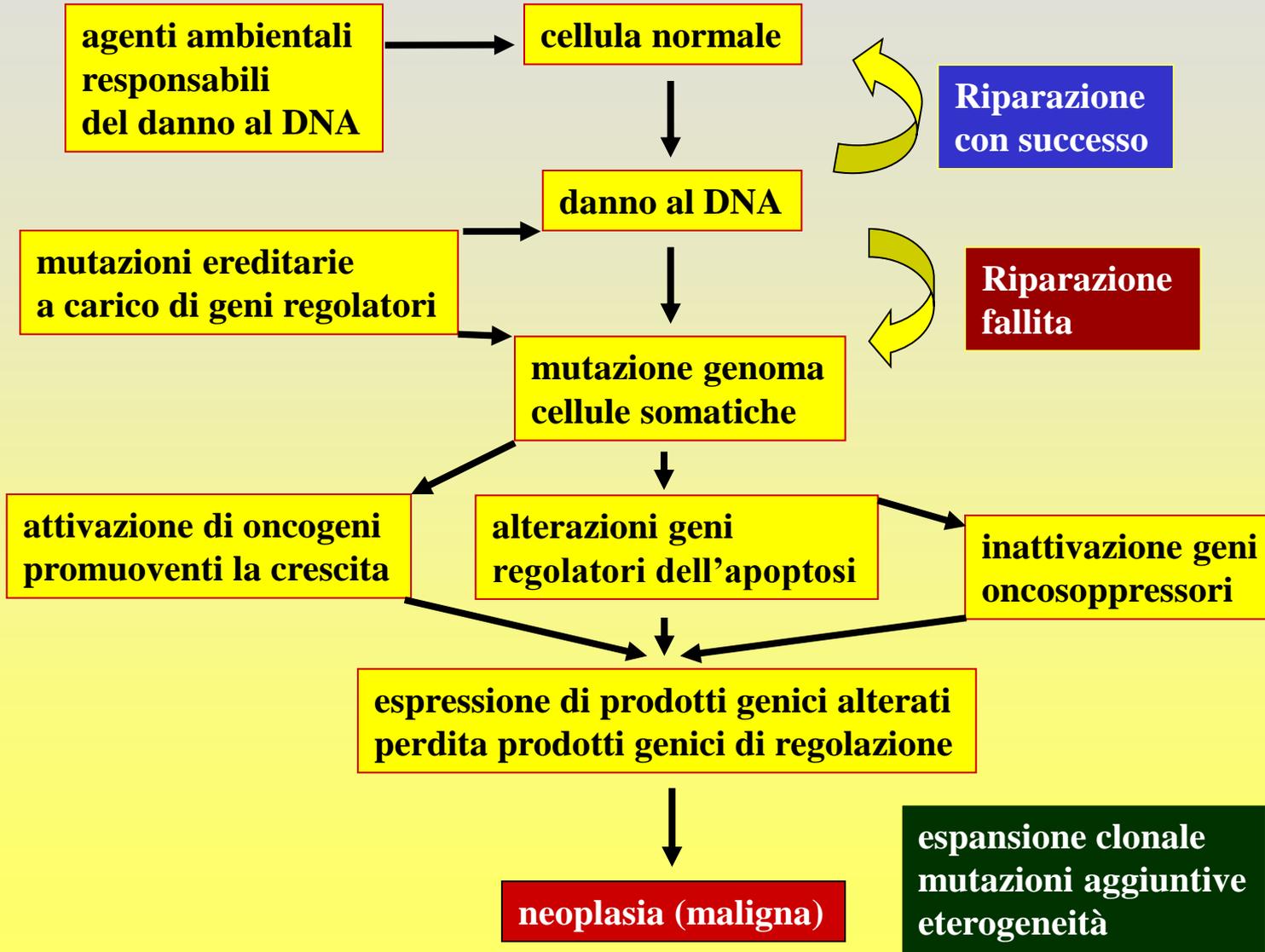


MARCATORI CIRCOLANTI
MARCATORI GENETICI
MARCATORI CELLULARI

.....continua



cancerogenesi





classificazione

proteine non cellulo-specifiche (correlate alla presenza di neoplasie)

- α FP: ca. epatocellulare, testicolare, ovarico
- CEA: carcinomi gastrointestinali
- CA19-9, CA 125, CA15-3
- NSE

proteine cellulo-specifiche (overesprese nelle neoplasie)

- PSA: carcinoma prostatico

proteine tumore-specifiche (espresse esclusivamente dalla neoplasia)

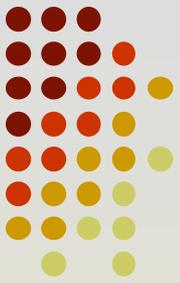
- Chinasi di fusione da Cr. Ph: LMC (t(9;22) (q34;q11))

proteomica

- Studio dell'espressione proteica
- Ricerca delle proteine-bersaglio

genomica

- Studio delle mutazioni del DNA
- Ricerca cellule con DNA mutato



CIRCOLANTE



MARCATORE



DI MEMBRANA



CITOPLASMATICO



NUCLEARE

Riscontro in:

- Sangue, urine, altri liquidi
- Feci
- Tessuti

Natura:

- **Enzimi**
 - ALP, CK, NSE, PAP
- **Ormoni**
 - ACTH, calcitonina, CG
- **Antigeni oncofetali**
 - AFP, CEA
- **Markers glucidici**
 - CA15.3, CA549, CA125
- **Markers di gruppi sanguigni**
 - CA19.9, CA72.4
- **Proteine**
 - Ig, NMP22, Ag tum vescica
- **Recettori e altri markers**
 - ER PR
- **Markers genetici**
 - DNA (onco/antioncogeni)
 - RNA

Origine

- Cellule normali in risposta alla lesione
- Cellule tumorali

applicazioni



Valutazione del rischio

- *BRCA 1-2 nel carcinoma mammario*

Screening, diagnosi precoce

- *PSA nel carcinoma prostatico*

Diagnosi

- *CA125 nel carcinoma ovarico*
- *αFP nel ca. epatico*

Classificazione

- *ER, PR, Att. Prol., HER2 nel Ca mammario*

Prognosi

- *αFP, HCG nel ca. del testicolo*

Predittività della risposta alla terapia

- *ER, PR, HER-2 nel ca mammario*

Monitoraggio dell'efficacia della terapia

- *αFP nel ca. epatico*
- *PSA nel ca prostatico*

Monitoraggio della ripresa di malattia

- *PSA nel ca. prostatico*
- *CEA, C19.9 nei ca. gastrointestinali*

classificazione



TABLE 21-9 Proteins as Tumor Markers

Name	Nature	Type of Cancer
β_2 -Microglobulin	11 kD	Multiple myeloma, B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, Waldenström's macroglobulinemia
C-peptide	3.6 kD	Insulinoma
Ferritin	450 kD iron-binding protein	Liver, lung, breast, leukemia
Immunoglobulin	160 to 900 kD, 3% to 12% carbohydrate	Multiple myeloma, lymphomas
Melanoma-associated antigen	90 to 240 kD	Melanoma
Pancreas-associated antigen	100 kD, 20% carbohydrate	Pancreatic, stomach
Pregnancy-specific protein 1	10 kD, 30% carbohydrate	Trophoblastic, germ cell
Prothrombin precursor	Des-r-carboxy prothrombin	Hepatocellular
Tumor-associated trypsin inhibitor	6-kD polypeptide	Lung, gastrointestinal, ovarian

TABLE 21-4 Enzymes as Tumor Markers

Enzyme	Assay	Type of Cancer
Alcohol dehydrogenase	Activity	Liver
Aldolase	Activity	Liver
Alkaline phosphatase	Activity	Bone, liver, leukemia, sarcoma
Alkaline phosphatase, placental	Activity	Ovarian, lung, trophoblastic, gastrointestinal, seminoma
Amylase	Activity	Pancreatic, various
Aryl sulfatase B	Activity	Colon, breast
Creatine kinase-BB	Activity	Prostate, lung (small cell), breast, colon, ovarian
Esterase	Activity	Breast
Galactosyltransferase	Activity	Colon, bladder, gastrointestinal, various
γ -Glutamyltransferase	Activity	Liver
Hexokinase	Activity	Liver
Lactate dehydrogenase	Activity	Liver, lymphomas, leukemia, various
Leucine aminopeptidase	Activity	Pancreatic, liver
Neuron-specific enolase	RIA	Lung (small cell), neuroblastoma, carcinoid, melanoma
5'-Nucleotidase	Activity	Liver
Prostate-specific antigen	IA	Prostate
Prostatic acid phosphatase	Activity/IA	Prostate
Pyruvate kinase	Activity	Liver, various
Ribonuclease	Activity	Various (ovarian, lung, large bowel)
Sialyltransferase	Activity	Breast, colon, lung
Terminal deoxyltransferase	Activity	Leukemia
Thymidine kinase	RIA/Activity	Various, leukemia, lymphomas, lung (small cell)

TABLE 21-5 Hormones as Tumor Markers

Hormone	Type of Cancer
ACTH	Cushing's syndrome, lung (small cell)
Antidiuretic hormone	Lung (small cell), adrenal cortex, pancreatic, duodenal
Bombesin	Lung (small cell)
Calcitonin	Medullary thyroid
Gastrin	Glucagonoma
Growth hormone	Pituitary adenoma, renal, lung
CG	Embryonal, choriocarcinoma, testicular (nonseminomas)
Human placental lactogen	Trophoblastic, gonads, lung, breast
Neurophysins	Lung (small cell)
Parathyroid hormone	Liver, renal, breast, lung, various
Prolactin	Pituitary adenoma, renal, lung
Vasoactive intestinal peptide	Pancreas, bronchogenic, pheochromocytoma, neuroblastoma

classificazione



TABLE 21-1 Production of Tumor Markers by Various Tissues

Marker	Normal Producing	Embryogenically Closely Related	Distantly Related	Unrelated
CEA	Colon	Stomach, liver, pancreas	Lung, breast	Lymphoma
AFP	Liver, yolk sac	Colon, stomach, pancreas	Lung	
CG	Placenta	Germinal tumors	Liver	Epidermal lung
Serotonin	Enteroendocrine carcinoid	Adrenal	Oat cell, lung	Epidermal lung

TABLE 21-6 Oncofetal Antigens as Tumor Markers

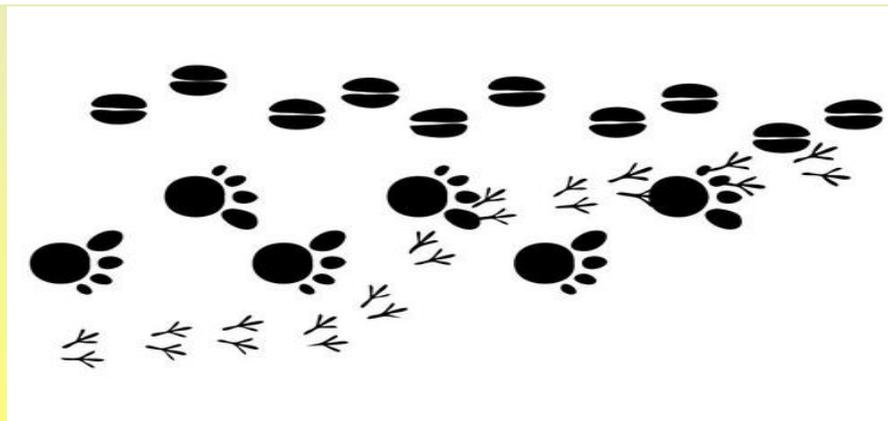
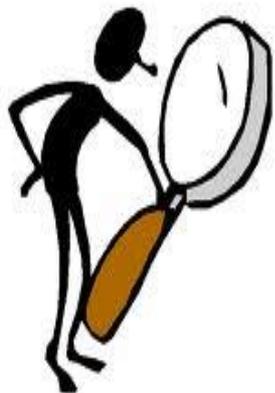
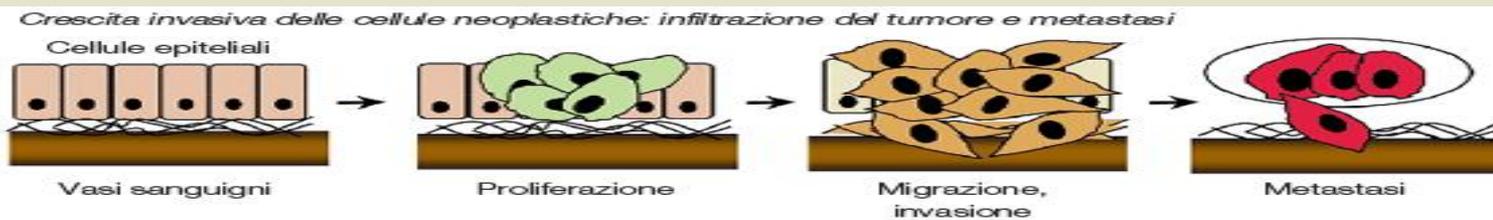
Name	Nature	Type of Cancer
AFP	Glycoprotein, 70 kD, 4% carbohydrate	Hepatocellular, germ cell (nonseminoma)
β -Oncofetal antigen	80 kD	Colon
Carcinofetal ferritin	Glycoprotein, 600 kD	Liver
CEA	Glycoprotein, 22 kD, 50% carbohydrate	Colorectal, gastrointestinal, pancreatic, lung, breast
Pancreatic oncofetal	Glycoprotein, 40 kD	Pancreatic
Squamous cell antigen	Glycoprotein, 44 to 48 kD	Cervical, lung, skin, head and neck (squamous)
Tennessee antigen	Glycoprotein, 100 kD	Colon, gastrointestinal, bladder
Tissue polypeptide antigen	Cytokeratins 8, 18, 19	Various (breast, colorectal, ovarian, bladder)

DIAGNOSI

applicazioni



E' possibile utilizzare il marcatore per identificare Il tumore primitivo?



Per alcuni marcatori



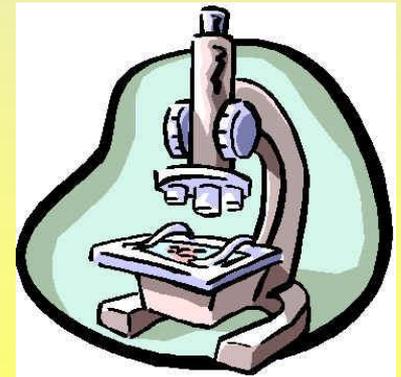
DIAGNOSI



Non sono utilizzabile per screening e diagnosi precoce
Di supporto alla diagnosi di primitività, in rapporto alla
caratteristiche del marcatore e contesto clinico .

PSA per il tumore della prostata è utile,
TG per la diagnosi di tumore della tiroide non è utile

Utili per il supporto alla diagnosi.
In rapporto alle loro caratteristiche di specificità
possono essere molto utili nella ipotesi diagnostica
di primitività in caso di metastasi
(es TG nella diagnosi di metastasi di tumore tiroideo)





applicazioni



Nella registrazione

in base alle linee guida ENCR, è consentito registrare una diagnosi con codice morfologico specifico in assenza di conferma microscopica nel caso di riscontro di un marker tumorale coerente secondo i criteri elencati nel riquadro

Marker biologico	Diagnosi e condizioni
Human Chorionic Gonadotrophin (HCG)	coriocarcinoma (>100,000 IU nelle urine)
alfafetoproteina (AFP)	carcinoma epatocellulare (>200 ng/ml nel siero)
prodotti di degradazione delle catecolamine (HVA, VMA)	neuroblastoma
immunoglobuline nel siero	<ul style="list-style-type: none"> ❖ mieloma (IgG >35g/l o IgA >20g/l) ❖ macroglobulinemia di Waldenström (IgM >10g/l)
immunoglobuline urinarie	mieloma (escrezione di catene leggere >1g/24h)
ormoni ipofisari	tumori ipofisari
gastrina e altri ormoni polipeptidici dell'apparato gastroenterico	tumori delle cellule insulari, gastrinoma ecc.

Base diagnosi 4

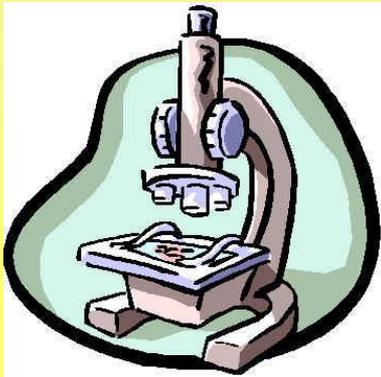


PROGNOSI



Valori elevati al momento della diagnosi sono un'indicatore di cattiva prognosi

Correlati allo stadio di malattia



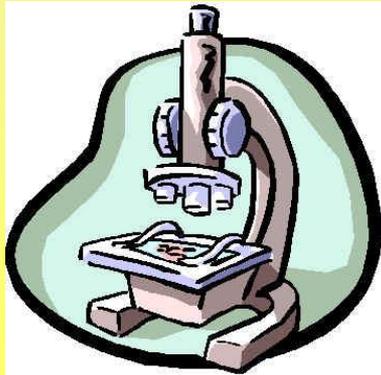
L'espressione di alcuni marcatori a livello della cellula tumorale viene utilizzata per definire la maggiore o minore aggressività del tumore e la prognosi



PREDITTIVITA' DI RISPOSTA



I marcatori circolanti sono di scarsa utilità



Predittività di risposta.
Fondamentali nella scelta di alcuni
farmaci biologici (target therapy)
(ER, PR, HER2 nella mammella, Kras nel colon retto,
EGFR nel polmone)



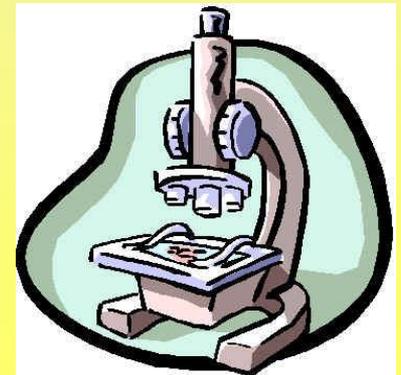
MONITORAGGIO TERAPIA E FOLLOW UP

Trovano il loro maggiore impiego



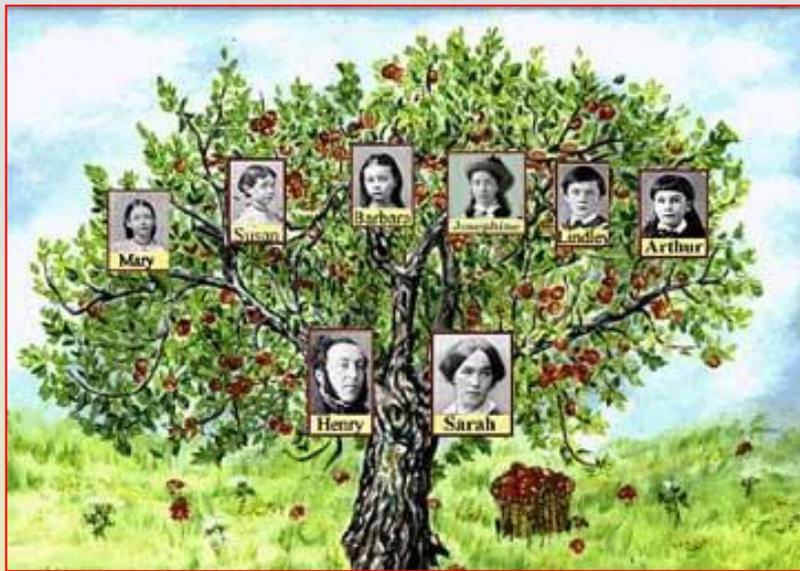
Marcatore	tumore
Ca 15.3	Mammella
Ca 125	Ovaio
CEA	Colon retto
TG -CT	tiroide
CgA	NET

Rivalutazione nelle metastasi
ridefinizione del trattamento





carcinoma mammario



carcinoma mammario



valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

eredo-familiari (10%)

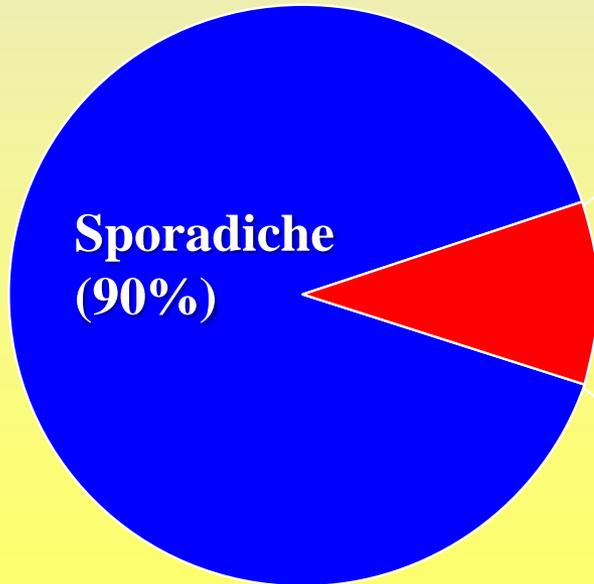
tipologia:

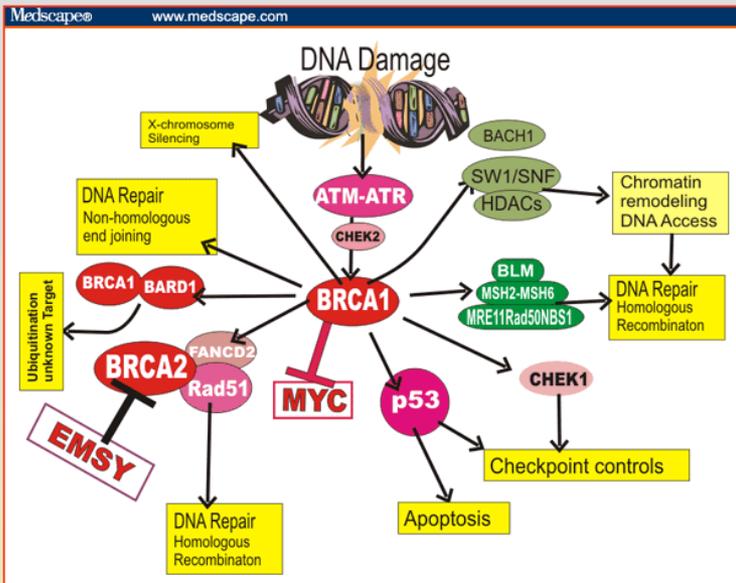
- **ereditarie propriamente dette (5%)**
trasmissione autosomica dominante
mutazione BRCA-1, BRCA-2 (50% dei casi)
- **multifattoriali**

caratteristiche:

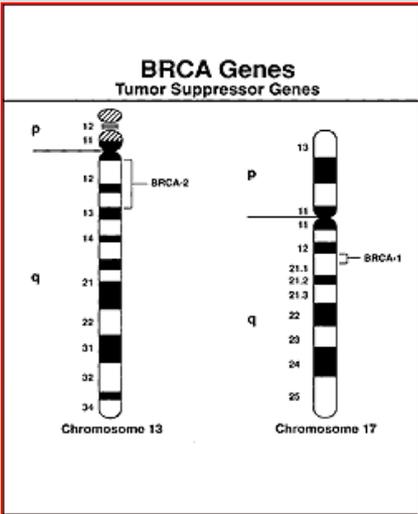
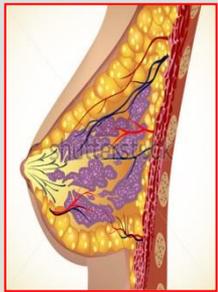
- **insorgenza in età precoce**
- **forme bilaterali**
- **associazione con ca. ovarico**

Sporadiche
(90%)





carcinoma mammario



- valutazione rischio**
- diagnosi precoce
- diagnosi
- classificazione
- predittività risposta
- prognosi
- monitoraggio, f.u.

BRCA1-2
Geni oncosoppressori

Nella cellula normale assicurano la stabilità del genoma e prevengono la cancerogenesi
La loro mutazione è legata allo sviluppo di carcinomi ereditari* (mammella, ovaio)

Incidenza ca mamm. femminile : 12%
Incidenza in BRCA1/2 mut = 60%
Frequenza in Ashkenazi: 5:1 (2,3%)
Nella cellula normale assicurano la stabilità del genoma e prevengono la cancerogenesi
La loro mutazione è legata allo sviluppo di carcinomi ereditari (mammella, ovaio)

Probabilità di mutazione BRCA1-2

Non Ashkenazi

- Due consanguinei di I grado con ca. mammario, di cui almeno 1 con diagnosi <50 aa.
- Tre o più consanguinei di I o II grado con ca. mammario.
- Combinazione di consanguinei di I e II grado con ca. mammario o ovarico.
- Un consanguinei di I grado con ca. mammario bilaterale
- Combinazione di 2 o + consanguinei di I e II grado con ca. ovarico.
- Un consanguinei di I o II grado con ca. mammario e ovarico
- Un consanguineo maschio con ca. mammario

Ashkenazi

- Qualsiasi consanguineo di I grado con ca mammario o ovarico
- Due consanguinei di II grado della stessa linea di discendenza con ca. mammario o ovarico.

carcinoma mammario



valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

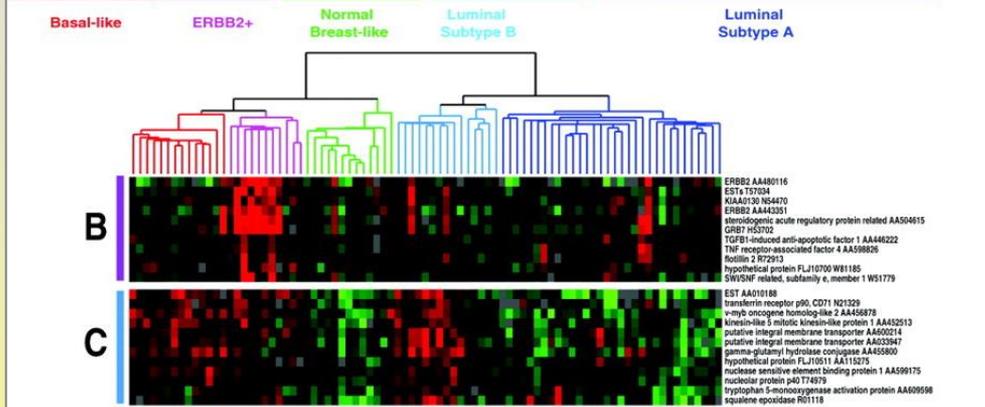
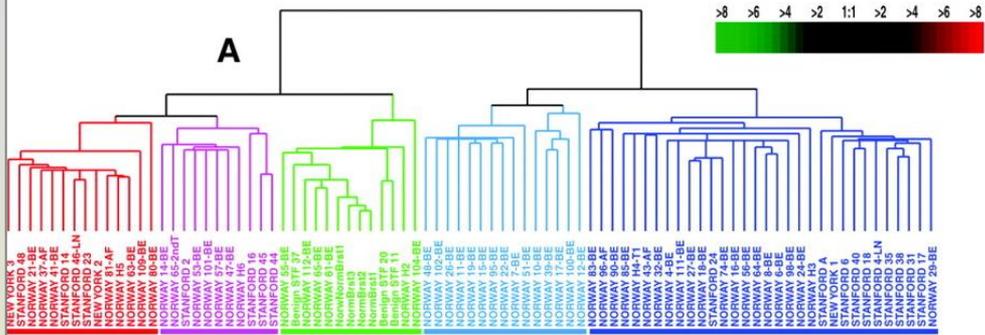
prognosi

monitoraggio, f.u.

significato

- Indicatore di rischio
- **Implicazioni sociali e sanitarie familiari**
- Assenza al momento di indicazioni per la raccomandazione del test
- **Necessità di counsellig genetico**
- Opzioni in caso di test positivo
 - sorveglianza
 - chirurgia profilattica
 - chemioprevenzione

carcinoma mammario



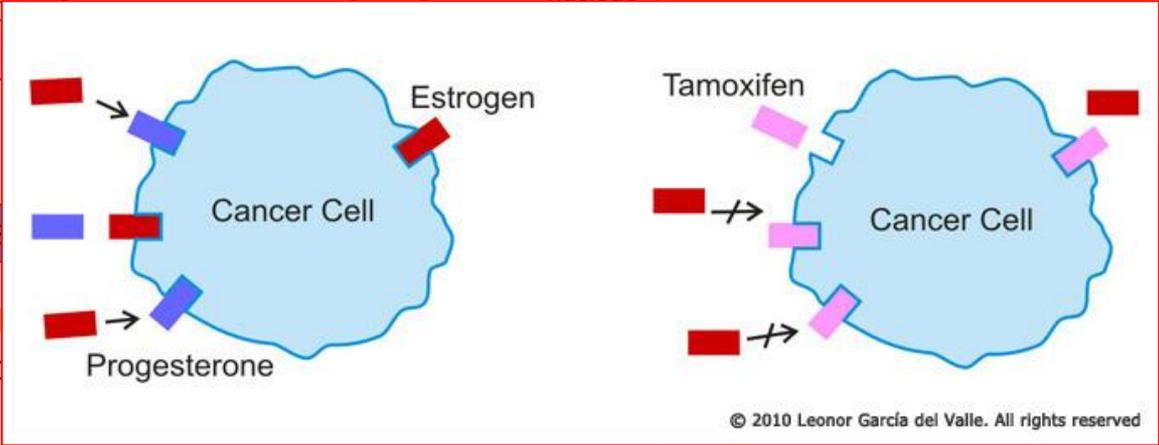
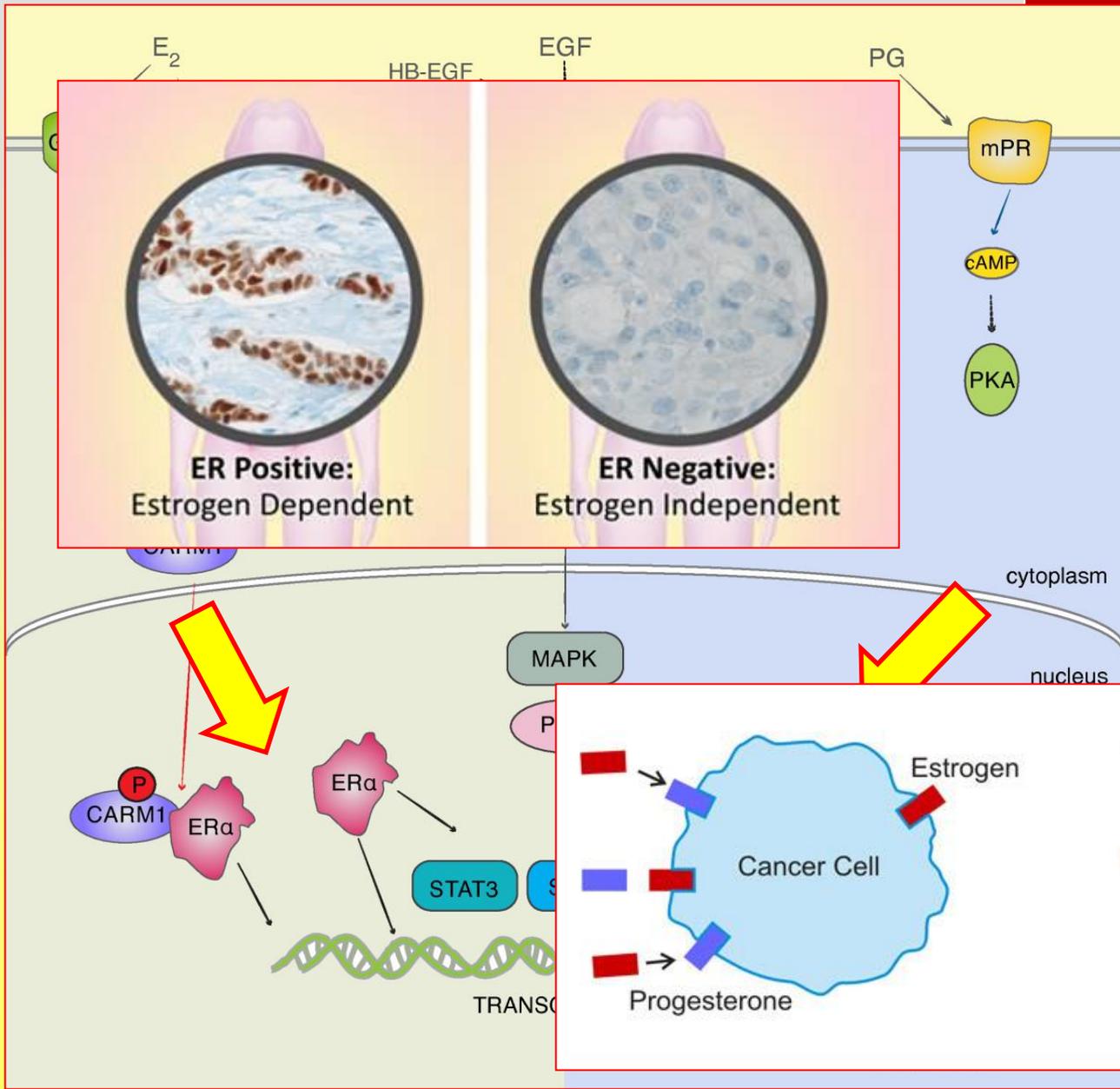
- valutazione rischio
- diagnosi precoce
- diagnosi
- classificazione
- predittività risposta
- prognosi
- monitoraggio, f.u.

D	Luminale A	ER+ e/o PR+; HER2- A.Prol-
E	Luminale B	ER+ e/o PR+; HER2- A.Prol+
F	Luminale HER2	ER+ e/o PR+; HER2+
G	HER2 +	ER- e PR-; HER2 +
H	Basale	ER- e PR-; HER2 -

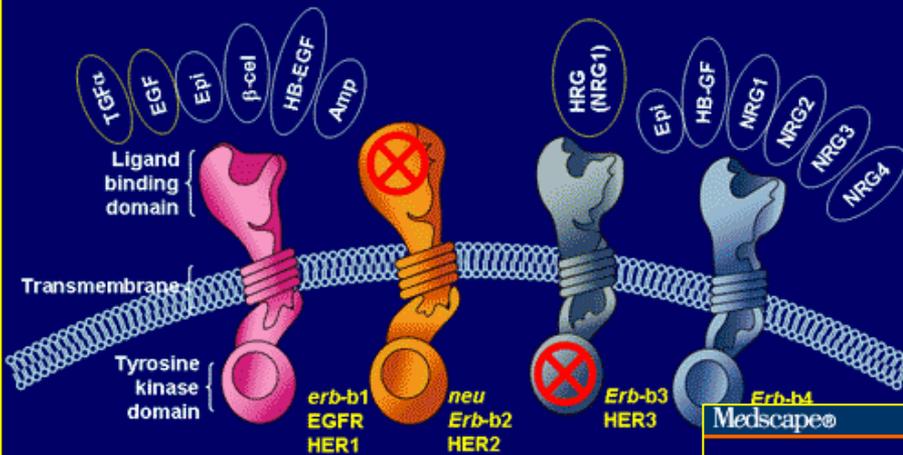
carcinoma mammario



- valutazione rischio
- diagnosi precoce
- diagnosi
- classificazione
- predittività risposta
- prognosi
- monitoraggio, f.u.



The HER Family

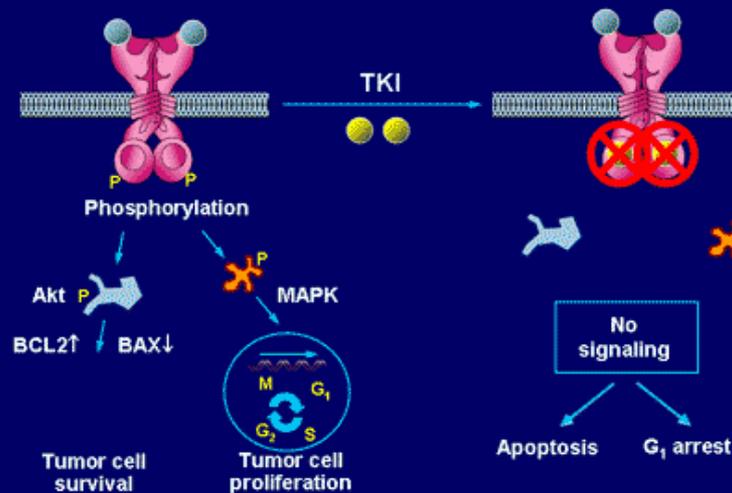


carcinoma mammario

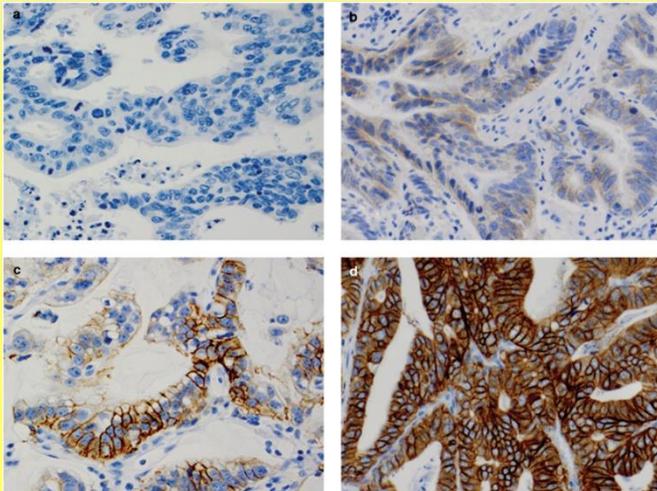


- valutazione rischio
- diagnosi precoce
- diagnosi
- classificazione
- predittività risposta
- prognosi
- monitoraggio, f.u.

Mechanism of Action: Tyrosine Kinase Inhibitors



Adapted from Moyer et al. Cancer Res. 1997;57:4838





Marcatori circolanti

carcinoma mammario



CA 15.3

CEA

Antigene carboidratico (Mucina)

- Coinvolta nella regolazione dei segnali di trasduzione
- Si trova sulla superficie degli epitelii (cellule alveolari e dotti mammari)
- Falsi positivi: ovaio, polmone
Pat ben mammella, insuff. Renale epatica

Glicoproteina della fam delle Immunoglobuline

- Coinvolta nell'adesione cellulare
- Presente solo durante sviluppo fetale.
- Falsi positivi: colon retto, stomaco, pancreas, tiroide, fegato
Fumo, alcol, mal intest, cirrosi....

Limiti di scarsa sensibilità/specificità
Non possono essere utilizzati per la diagnosi precoce

Possono essere di supporto alla diagnosi nella malattia avanzata

Il Ca 15.3 presenta una sensibilità e specificità maggiore rispetto al CEA

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

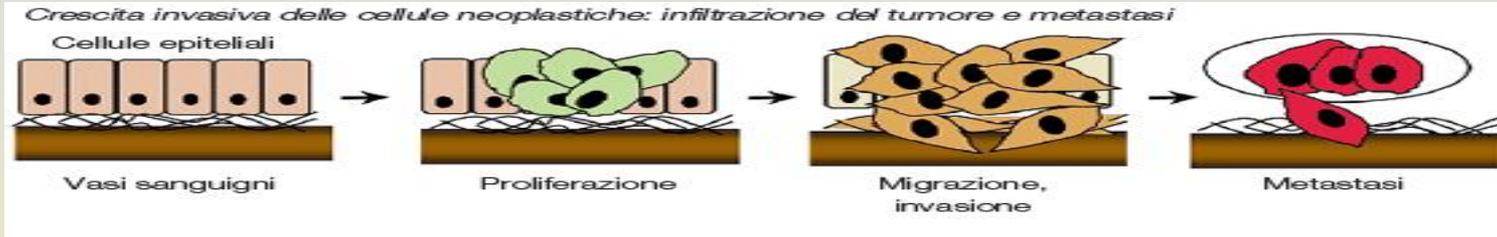
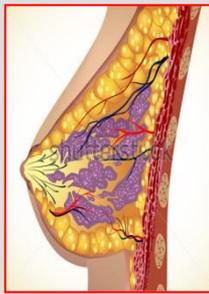
predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

CA 15.3

carcinoma mammario



Monitoraggio dopo trattamento primario

Monitoraggio rischio di ripresa di malattia

Monitoraggio della terapia

Sensibilità: 60-80%
Nella fase avanzata

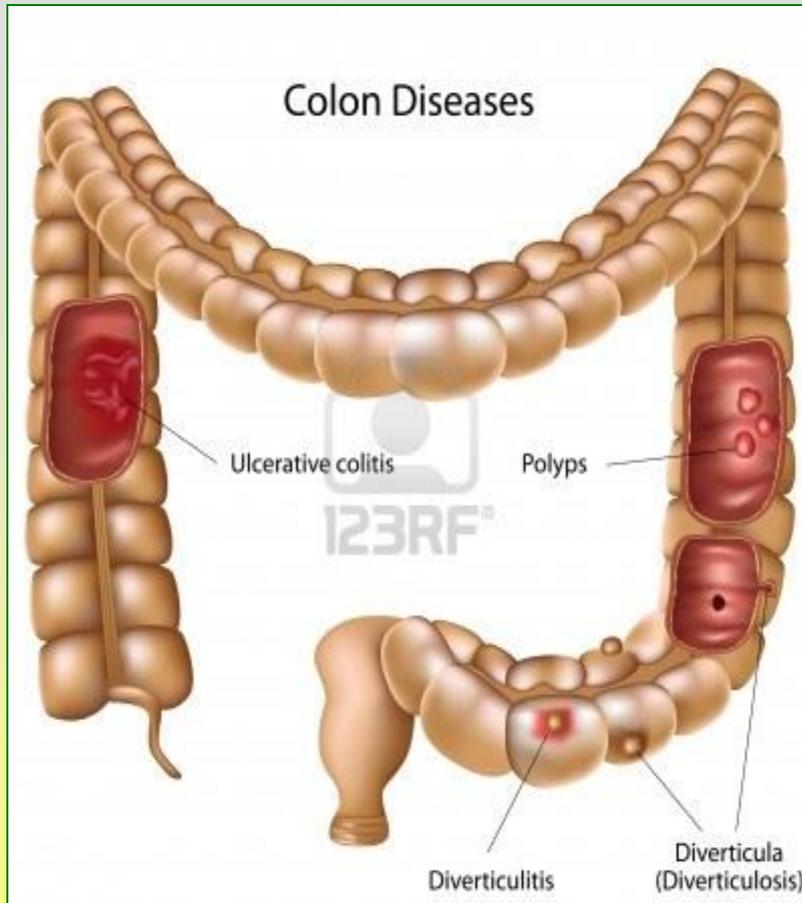
Sensibilità: 15-25%
Nella fase precoce

correlato allo stadio di malattia

L'associazione del dosaggio del CEA aumenta di poco la sensibilità

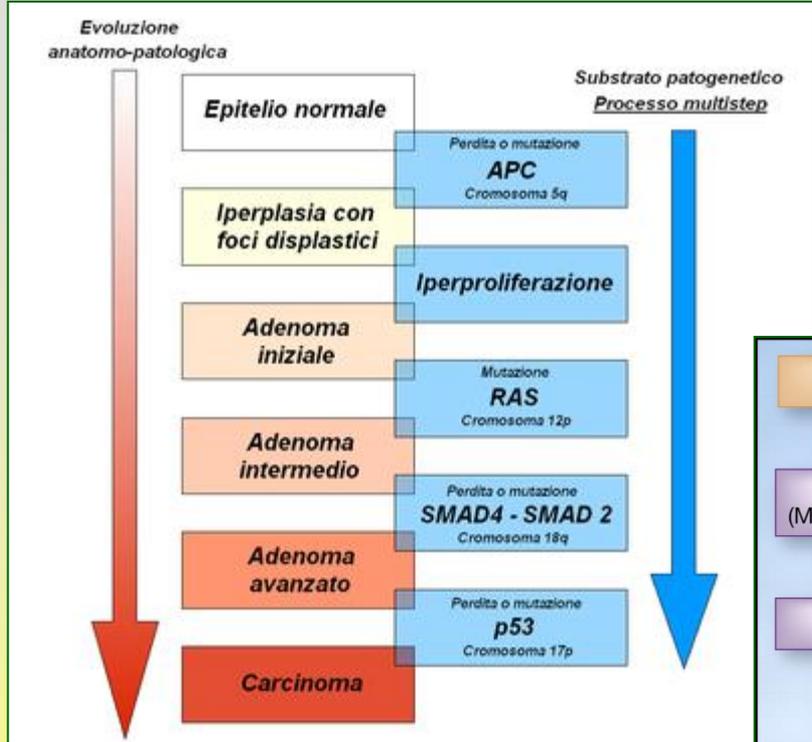
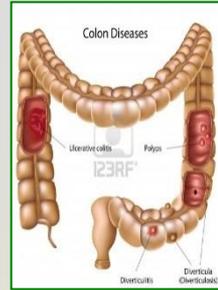
Nella rilevazione e nella registrazione indirizzano verso la ricerca di ulteriori accertamenti (mammografie, ecografie etc)

valutazione rischio
diagnosi precoce
diagnosi
classificazione
predittività risposta
prognosi
monitoraggio, f.u.



carcinoma coloretale

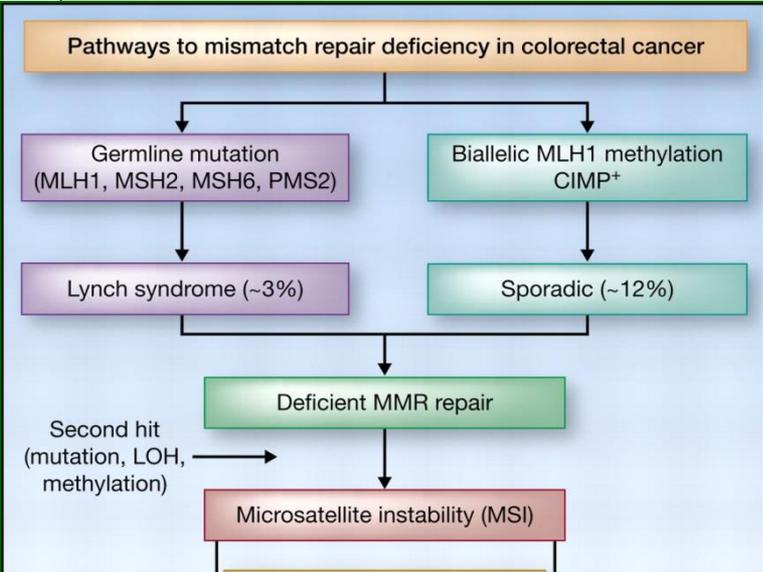
carcinoma coloretta



Test della ricerca del sangue occulto nelle feci

valutazione rischio

- diagnosi precoce
- diagnosi
- classificazione
- predittività risposta
- prognosi
- monitoraggio, f.u.



MLH1, MSH2, MSH6 (MSH6, PMS1, PMS2, MSI, BAT26)

- Si dosa nel sangue con PCR.
- Prevenzione e differenziazione HNPCC/nonHNPCC.
- Screening familiari a rischio.
- MMR associato aon aumento del rischio di insorgenza del ca. (80% lifetime)

Familial Adenomatous Polyposis

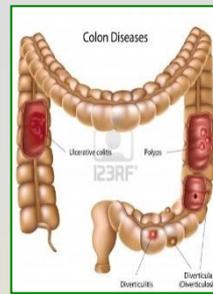
- APC gene on chromosome 5q21
- Most mutations lead to truncated protein
- Penetrance is 100% (all develop cancer)
- Genetic diagnosis in family will definitely influence management
- Colectomy in late teens in individuals who carry mutation
- Reduced screening in those who do not carry mutation

(c) 2005, Lori Demmer

Alterazioni genetiche (ricerca limitata alle forme ereditarie):

- **FAP;**
- Poliposi associata al gene MUTYH/MAP;
- **S. di Gardner;**
- S. di Turcot;
- **Poliposi amartomatose (S. di Peutz-Jaegers, poliposi giovanili;**
- **HNPCC.**

carcinoma colorettaile



valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

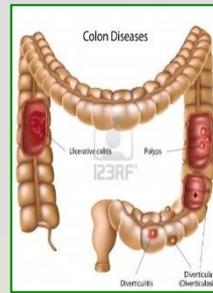
predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.



carcinoma colorettaile



Markers utilizzati:

- **EGFR**
- **DCC** (LOH 18q nel 70% dei Ca. colorettaili)
 - scarsa OS nei CRC stadio II e III
 - scarsa risposta chemioterapia stadio III
- **K-ras**
 - Mutazione > scarsa risposta ai farmaci anti EGFR

In studio:

- **B-raf (V600E);**
- **H-ras**
- **PTEN**
- **PIC3CA**

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

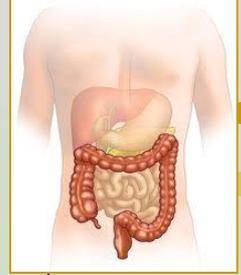
predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.



Marcatori circolanti



CA 19.9

CEA

Glicoproteina della fam delle Immunoglobuline

- Coinvolta nell'adesione cellulare
- Presente solo durante sviluppo fetale.
- Falsi positivi.....

Antigene carboidratico (mucina)

- Sintetizzata da epitelio GI e dotti pancreatici
- Marcatore di seconda scelta
- Falsi positivi: pancreas, stomaco, polmone, vie biliari, vescica, epatopatia pancreatite.....

Sensibilità : 5-10%% nella fase precoce
80% in fase avanzata

Minore sensibilità:
8-10% di positività nei CEA negativi

Limiti di scarsa sensibilità/specificità
Non possono essere utilizzati per la diagnosi precoce
Supporto alla diagnosi nella malattia avanzata

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

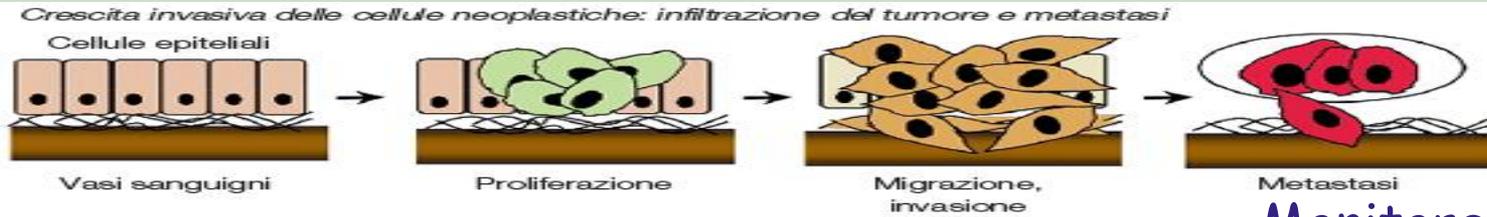
prognosi

monitoraggio, f.u.



CEA

Carcinoma colon retto



Monitoraggio dopo trattamento primario

Monitoraggio rischio di ripresa di malattia

Monitoraggio della terapia

Sensibilità : 5-10%
nella fase precoce

Sensibilità :60- 80%
in fase avanzata

valutazione rischio
diagnosi precoce
diagnosi
classificazione
predittività risposta
prognosi
monitoraggio, f.u.

Diversa sensibilità in rapporto alle sedi metastatiche:

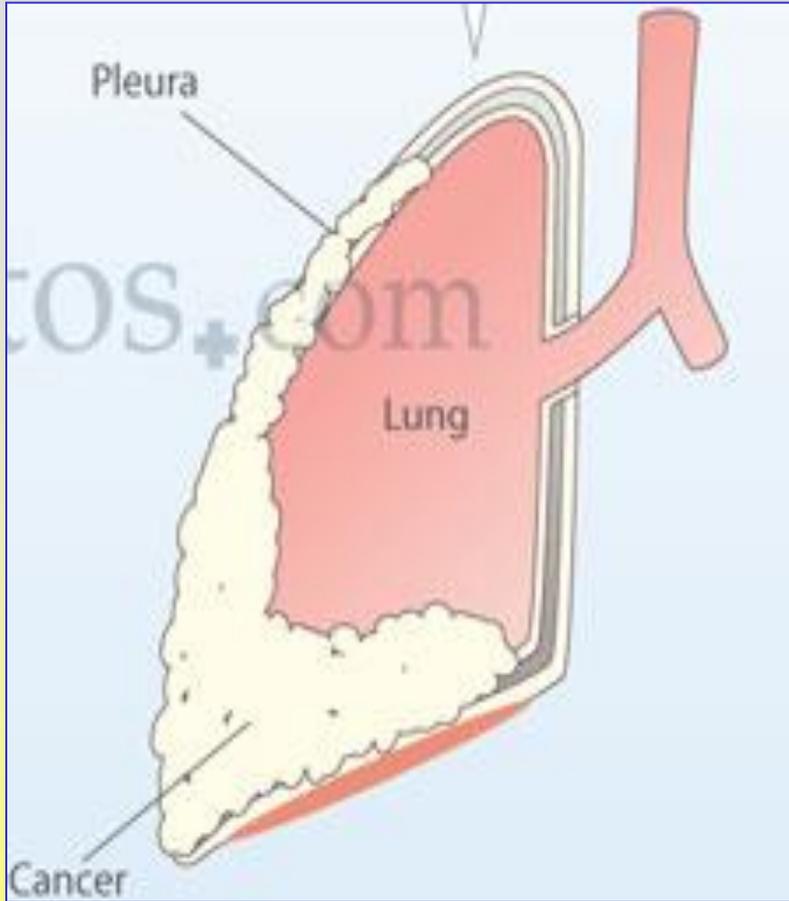
- >70% per le metastasi epatiche
- >50% per le metastasi polmonari

Nella rilevazione e nella registrazione indirizzano verso la ricerca di ulteriori accertamenti (TAC , endoscopia .etc)

Vi è indicazione a effettuare la determinazione del CEA preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo nel follow-up.

AIOM

Linee-guida dell'Oncologia italiana, 2012



mesotelioma

1.2.3. SCHEDA DI REGISTRAZIONE (MESO 2)

REGISTRO NAZIONALE DEI MESOTELIOMI COR _____ ANNO _____ NUM. _____
 COGNOME _____ NOME _____
 INDIRIZZO _____
 COMUNE _____ PROV. _____ ISTAT _____
 COMUNE DI NASCITA _____ PROV. _____ ISTAT _____
 DATA NASCITA _____ (gg-mm-aaaa) ETÀ _____ SESSO _____ C.F. _____

DIAGNOSI ISTOLOGICA O CITOLOGICA (POSSIBILMENTE ALLEGARE COPIA DEL REFERTO)

1° DIAGNOSI ISTOLOGICA _____ CIM _____

Sede Anatomiche:

Pleura Peritoneo Altro _____ CIM _____

Esame:

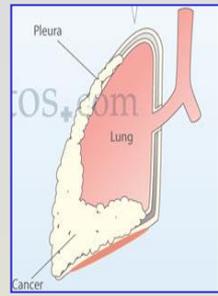
Autopsia Inter. Chirurgico/microtoracot. Biopsia in endoscopia
 AgoBiopsia Biopsia non specificata

Data esame _____ Numero _____

Servizio AP _____ Codici Regionali _____

Ospedale _____ Codici Regionali _____

mesotelioma



valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

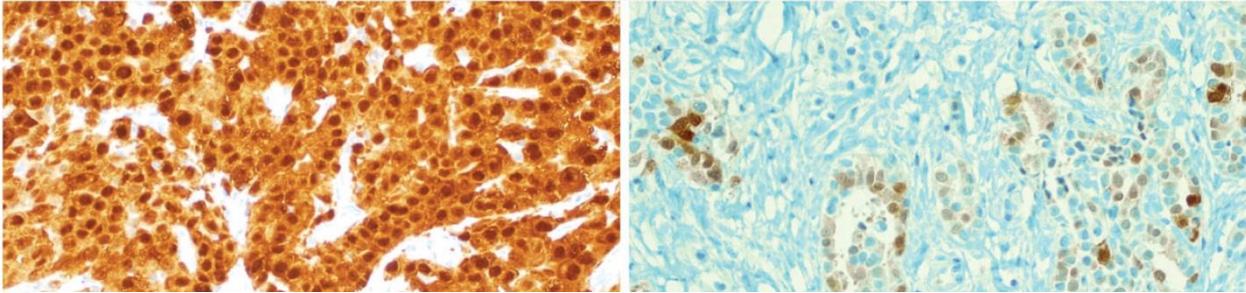
monitoraggio, f.u.

ESAMI IMMUNOISTOCHIMICI

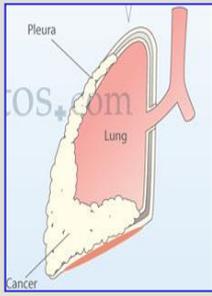
CEA	_____	_____	Data _____
VIMENTINA	_____	_____	Data _____
CHERATINA	_____	_____	Data _____
PAS	_____	_____	Data _____
PAS-DIASTASI	_____	_____	Data _____
ALCYAN BLU	_____	_____	Data _____
EMA	_____	_____	Data _____
B76-3	_____	_____	Data _____
LEU-M1	_____	_____	Data _____
AG.MESOTELIALE	_____	_____	Data _____
MICRO ELETTR.	_____	_____	Data _____
	_____	_____	Data _____
	_____	_____	Data _____
	_____	_____	Data _____



Table 2. Immunohistochemistry to Separate Reactive Mesothelial Proliferations from Mesothelioma^a



mesotelioma



- valutazione rischio
- diagnosi precoce
- diagnosi**
- classificazione
- predittività risposta
- prognosi
- monitoraggio fu

Table 5. Immunohistochemical Markers Used in the Differential Diagnosis Between Epithelioid Pleural Mesothelioma and Lung Adenocarcinoma

Marker	Current Value/Comments
Epithelioid mesothelioma (positive mesothelioma markers)	
Calretinin	Very useful. It can be demonstrated in nearly all epithelioid mesotheliomas when antibodies to human recombinant calretinin are used. The staining is often strong and diffuse, and both nuclear and cytoplasmic. Five percent to 10% of lung adenocarcinomas are positive, but the staining is usually focal.
Cytokeratin 5 or 5/6	Very useful. It is expressed in 75% to 100% of the mesotheliomas. Approximately 2% to 20% of lung adenocarcinomas can be focally positive.
WT-1	Very useful. Approximately 70% to 95% of the mesotheliomas show nuclear positivity. Lung adenocarcinomas are negative.
D2-40 (podoplanin)	Very useful. Approximately 80% to 100% of mesotheliomas are positive. Fifty percent of lung adenocarcinomas also stain.
Lung adenocarcinoma (positive carcinoma markers)	
MOC-31	Very useful. Ninety-seven percent to 100% of lung adenocarcinomas are positive. Two percent to 10% of mesotheliomas show focal staining.
BG8 (Lewis ^y)	Very useful. Eighty percent of lung adenocarcinomas are positive. Three percent to 7% of mesotheliomas show focal staining.
CEA (monoclonal)	Very useful. Approximately 85% to 100% of lung adenocarcinomas are positive. Up to 20% of mesotheliomas are focally positive.
B72.3	Very useful. One hundred percent of lung adenocarcinomas show strong and diffuse nuclear positivity. Seven percent of mesotheliomas react, often focally.
Ber-EP4	Useful. Approximately 85% to 100% of lung adenocarcinomas are positive. Up to 20% of mesotheliomas are focally positive.
TTF-1	Very useful. One hundred percent of lung adenocarcinomas show strong and diffuse nuclear positivity. Seven percent of mesotheliomas react, often focally.
Napsin A	Very useful. One hundred percent of lung adenocarcinomas show strong and diffuse nuclear positivity. Seven percent of mesotheliomas react, often focally.

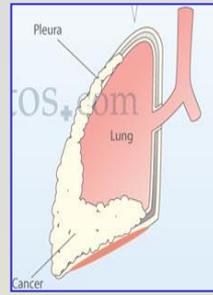
Abbreviations: BG8, blood group 8; CEA, carcinoembryonic antigen; WT-1, Wilms tumor 1.

Table 6. Immunohistochemical Markers Used in the Differential Diagnosis Between Epithelioid Pleural Mesothelioma and Squamous Carcinoma of the Lung

Marker	Current Value/Comments
Epithelioid mesothelioma (positive mesothelioma markers)	
WT-1	Very useful. Up to 95% of mesotheliomas show nuclear positivity. Lung squamous carcinomas are negative.
Calretinin	Somewhat useful. Virtually all mesotheliomas are positive, often strongly and diffusely, with nuclear and cytoplasmic staining. Approximately 40% of lung squamous carcinomas are positive, but the staining is often focal.
D2-40 (podoplanin)	Not useful. Approximately 80% to 100% of mesotheliomas are positive. Fifty percent of lung squamous carcinomas also stain.
Cytokeratin 5 or 5/6	Not useful. It is expressed in 75% to 100% of mesotheliomas and 100% of lung squamous carcinomas.
Lung squamous carcinoma (positive carcinoma markers)	
p63 or p40	Very useful. One hundred percent of lung squamous carcinomas show strong and diffuse nuclear positivity. Seven percent of mesotheliomas react, often focally.
MOC-31	Very useful. Ninety-seven percent to 100% of lung squamous carcinomas are positive. Two percent to 10% of mesotheliomas show focal staining.
BG8 (Lewis ^y)	Very useful. Eighty percent of lung squamous carcinomas are positive. Three percent to 7% of mesotheliomas show focal staining.
Ber-EP4	Useful. Approximately 85% to 100% of lung squamous carcinomas are positive. Up to 20% of mesotheliomas are focally positive.
Cytokeratin 5 or 5/6	Not useful. One hundred percent of lung squamous carcinomas and 75% to 100% of mesotheliomas are positive.

Abbreviations: BG8, blood group 8; WT-1, Wilms tumor 1.

mesotelioma



Fattori predittivi/prognostici

- Espressione di COX-2
- Attività proliferativa (MIB-1)
- P27
- SMRP/Mesotelina
- Osteopontina

valutazione rischio

diagnosi precoce

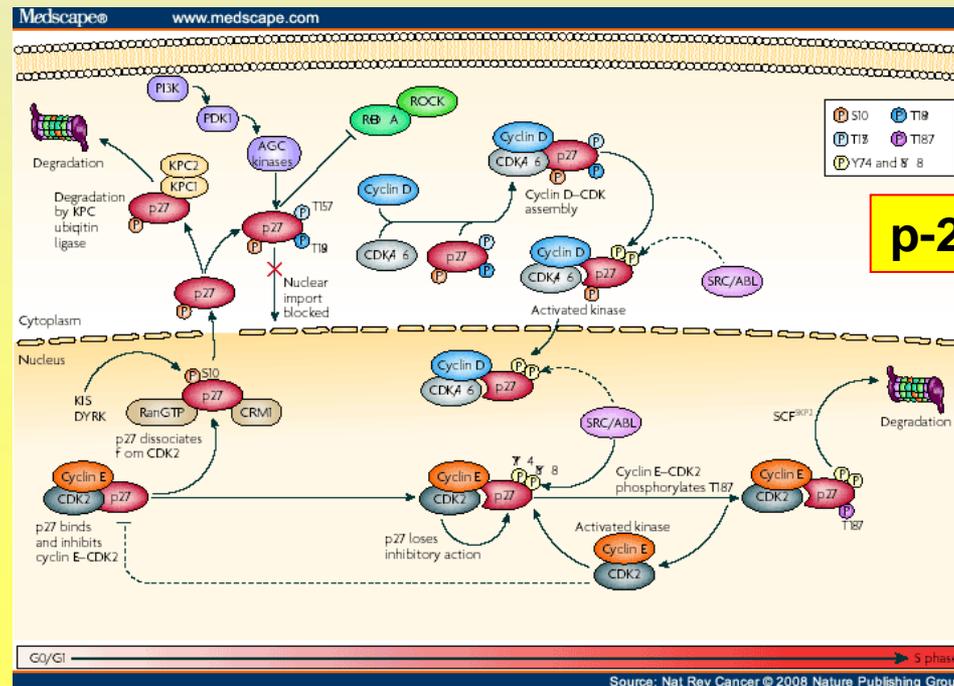
diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

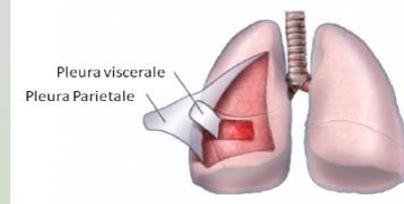


p-27



Marcatori circolanti

mesotelioma



MESOTELINA



- **Glicoproteina coinvolta nella differenziazione**
- **Presente nella superficie delle cellule mesoteliali**
- **Falsi positivi: ovaio, pancreas, polmone**

Bassa sensibilità (30-40%)

Marcata variabilità interindividuale

nel sangue:

Nei pazienti sintomatici o ad alto rischio:

La negatività non esclude il mesotelioma

La positività induce ad ulteriori accertamenti

nel liquido pleurico:

diagnosi differenziale con le metastasi

Monitoraggio trattamento e definizione prognosi:

Trials clinici

Proteine della famiglia della mesotelina

- I frammenti (*viola*) C-terminali di SMRP sono*:
 - Y presenti in fluidi biologici e campioni di tessuto
 - Y Solubili (---)
 - Y marcatori tumorali

• Ci sono 3 varianti della Mesotelina



• MESOMARK™, usando gli anticorpi monoclonali 569 e 4H3 permette misure nel siero almeno delle varianti solubili 1 e 3.

*Hellström (lavoro in fase di stesura)

valutazione rischio

diagnosi precoce

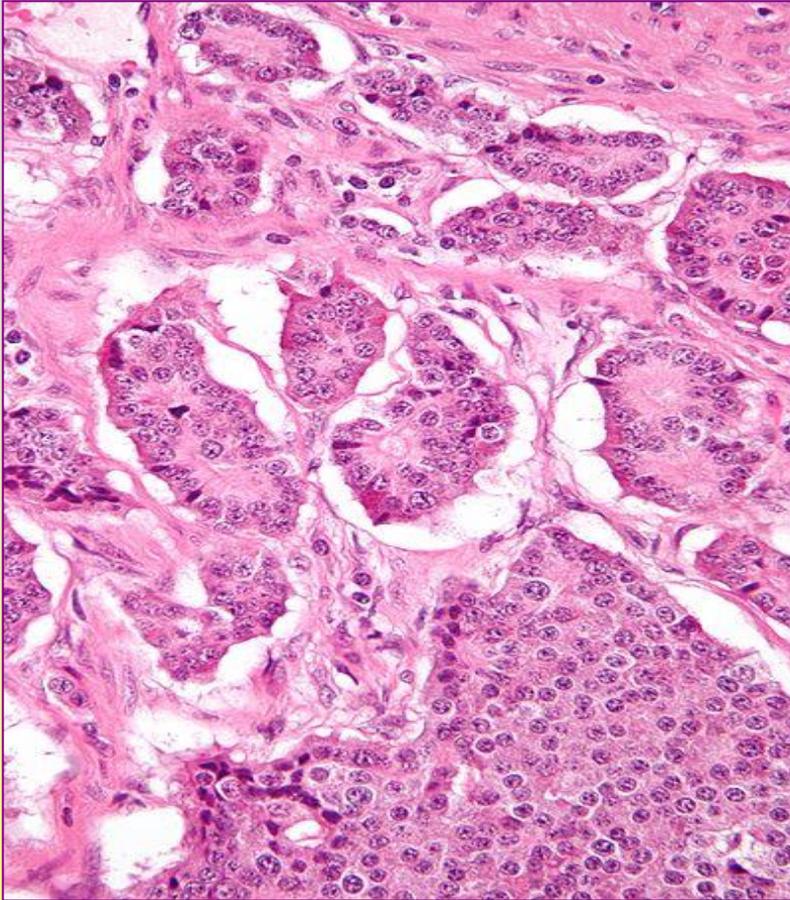
diagnosi

classificazione

predittività risposta

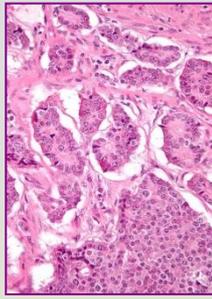
prognosi

monitoraggio, f.u.



neoplasie neuroendocrine

neoplasie neuroendocrine



Forme

- Tumori carcinoidi
- Tumori endocrini pancreatici (isole pancreatiche)
- Neoplasie primarie neuroendocrine sconosciute
- Tumori surrenalici
- Feocromocitoma
- Neoplasie a piccole cell. sc. differenziate (NET)
- MEN 1
- MEN 2 (consulenza genetica e test RET)

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

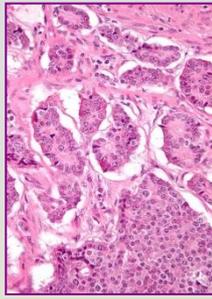
monitoraggio, f.u.

Classificazione WHO 2010

1. Tumori neuroendocrini (NET) G1 (carcinoidi) G2a*
2. Carcinomi neuroendocrini (NEC) G3 large/small cell
3. Carcinomi Adenoneuroendocrini misti (MANEC)
4. Lesioni iperplastiche e preneoplastiche

*se PI >20% diventa G3

neoplasie neuroendocrine



Principi per la diagnosi

Stato funzionale

- Dato utile, non rilevante per la diagnosi

Markers immunoistochimici

- Non necessari nei NET bene differenziati, utile per stabilire la differenziazione neuroendocrina
 - Cromogranina A, sinaptofisina, CD56
- Nei NET meno diff. utili:
 - TTF-1, CDX 2, Isl1, PAX8

Classificazione e grado

- Diagnosi di NET, NEC vanno integrate con grado e altre informazioni

Attività proliferativa

- Grado mitotico (n. x 10 HPF / x 2 mmq)
- Ki-67, MIB-1

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

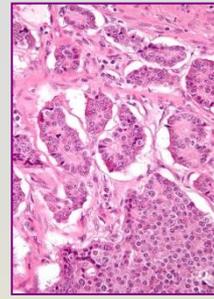
classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

neoplasie neuroendocrine



Valutazioni ormonali potenzialmente utili nei NET

- **Carcinoidi**
 - ✓ %-HIAA (urine)
 - ✓ Cromogranina A
- **PanNET**
 - ✓ Cromogranina A
- **Gastrinoma**
 - ✓ Gastrina
- **Insulinoma**
 - ✓ Proinsulina
 - ✓ Rapporto insulina/glucosio
 - ✓ Peptide C
- **VIPoma**
 - ✓ VIP
- **Glucagonoma**
 - ✓ Glucagone
 - ✓ Glucosio ematico
 - ✓ CBC
- **Altri pancreatici**
 - ✓ Somatostatina
 - ✓ Polipeptide pancreatico
 - ✓ Calcitonina
 - ✓ Peptide PTH-collegato
- **Feocromocit./paraganglioma**
 - ✓ Metanefrine (plasma, urine)
 - ✓ Catecolamine (urine)
 - ✓ Dopamina (urine)
- **Tumori ipofisari**
 - ✓ GH/IGF-1
 - ✓ Prolattina
 - ✓ LH/FSH
 - ✓ TSH
 - ✓ Subunità alfa
 - ✓ ACTH
- **Ormoni ectopici**
 - ✓ ACTH
 - ✓ GRH
 - ✓ GHRH

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

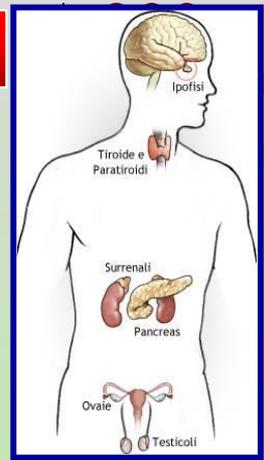
classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

Fonte: NCCN, Guidelines 2013



Marcatori circolanti

CgA

Glicoproteina

- E' localizzata nei granuli secretori cellulari
- E' coinvolta nella regolazione della secrezione ormonale e peptidica
- Specificità cellulare
- Falsi positivi: polmone, prostata, gastrite atrofica, mal inf colon, epatopatia, Parkinson, farmaci (PPI)
- VN 20/L

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

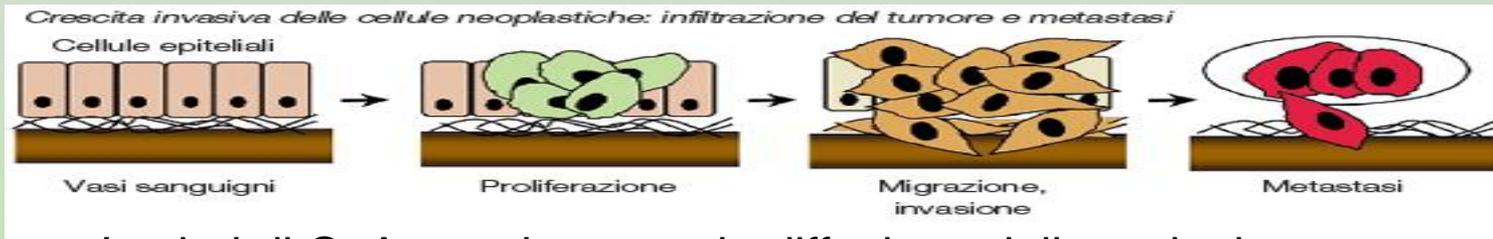
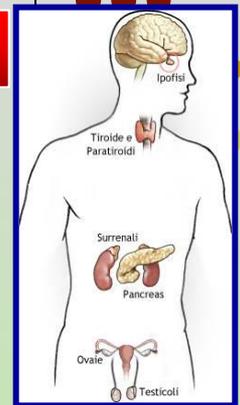
Sensibilità 70-85%
Specificità 70-80%

A definito cut off

In grado di differenziare malattia localizzata da malattia diffusa

CgA, e altri marcatori NET

Tumori neuroendocrini



I valori di CgA correlano con la diffusione della malattia

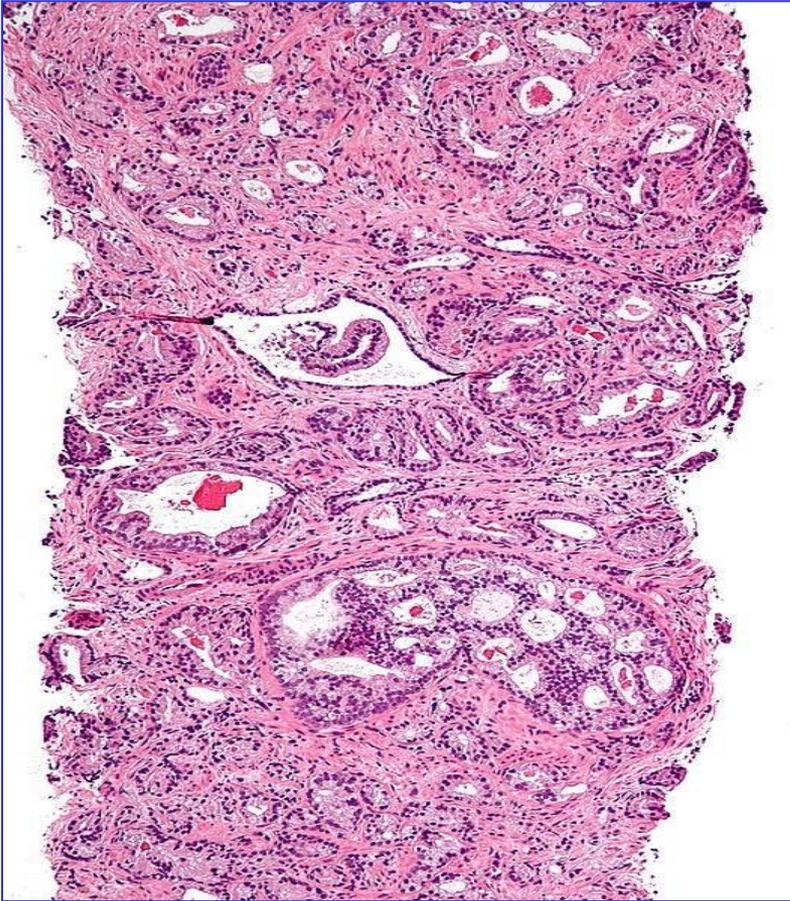
sito	Tipo di tumore	marcatore
TUTTE LE SEDI	Tumori neuroendocrini	CgA, NSE
TIMO	carcinoide	ACTH
BRONCO	Carcinoide, carcinoma a piccole cellule	ACTH, serotonina, 5HIAA, VIP Istamina
STOMACO	Carcinoide, gastrinoma	Istamina Gastrina
PANCREAS	Gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, somatostatinoma	Gastrina, insulina, glucagone, somatostatina
ILEO	carcinoide	Serotonina, 5HIAA

- valutazione rischio
- diagnosi precoce
- diagnosi
- classificazione
- predittività risposta**
- prognosi**
- monitoraggio, f.u.**



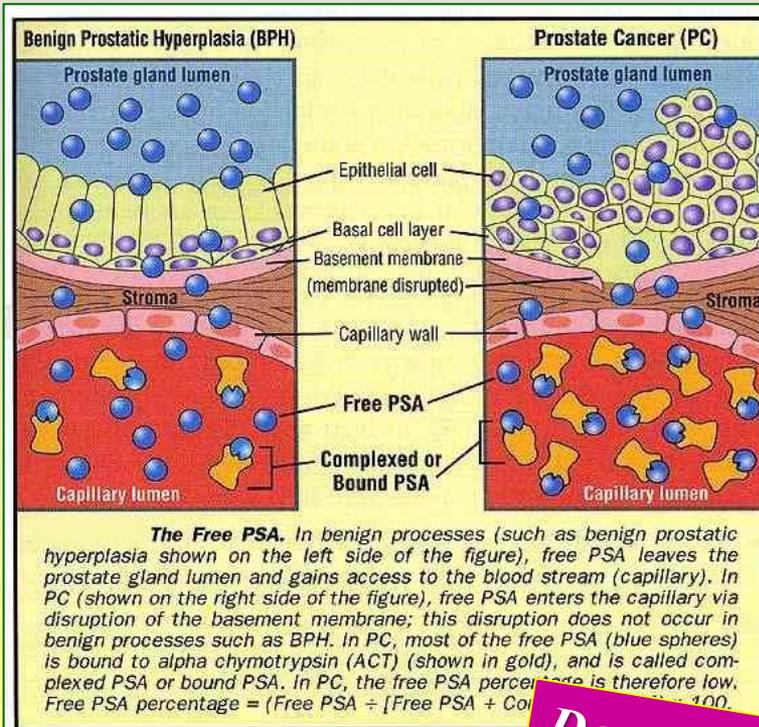
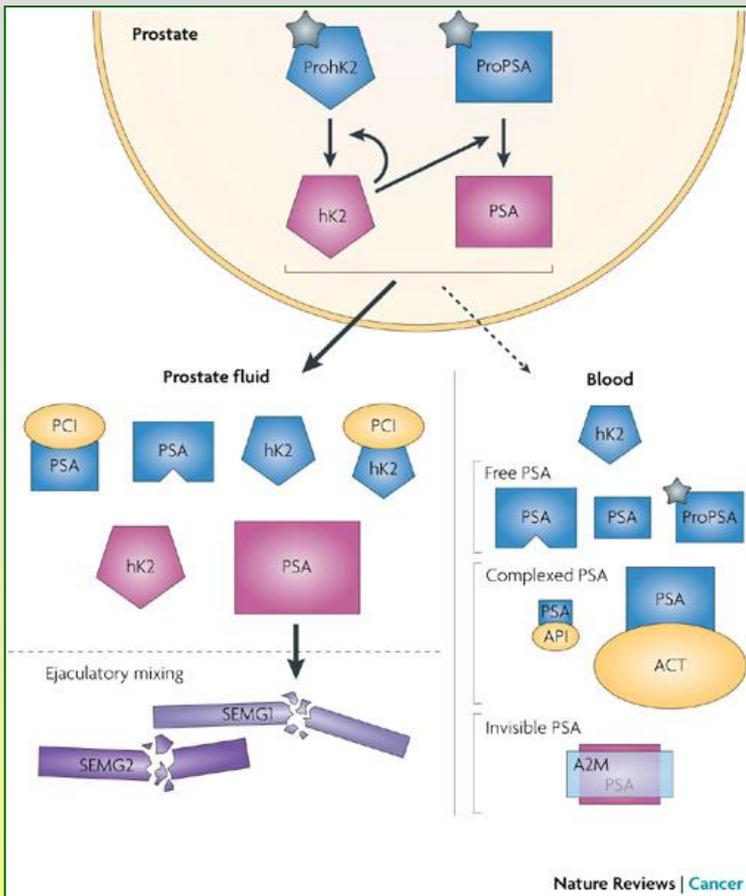
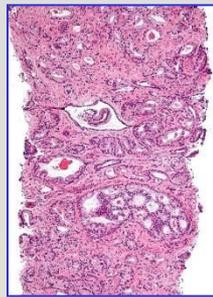
Monitoraggio
Dopo chirurgia

Monitoraggio
In corso di terapia



prostata

carcinoma prostatico



valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

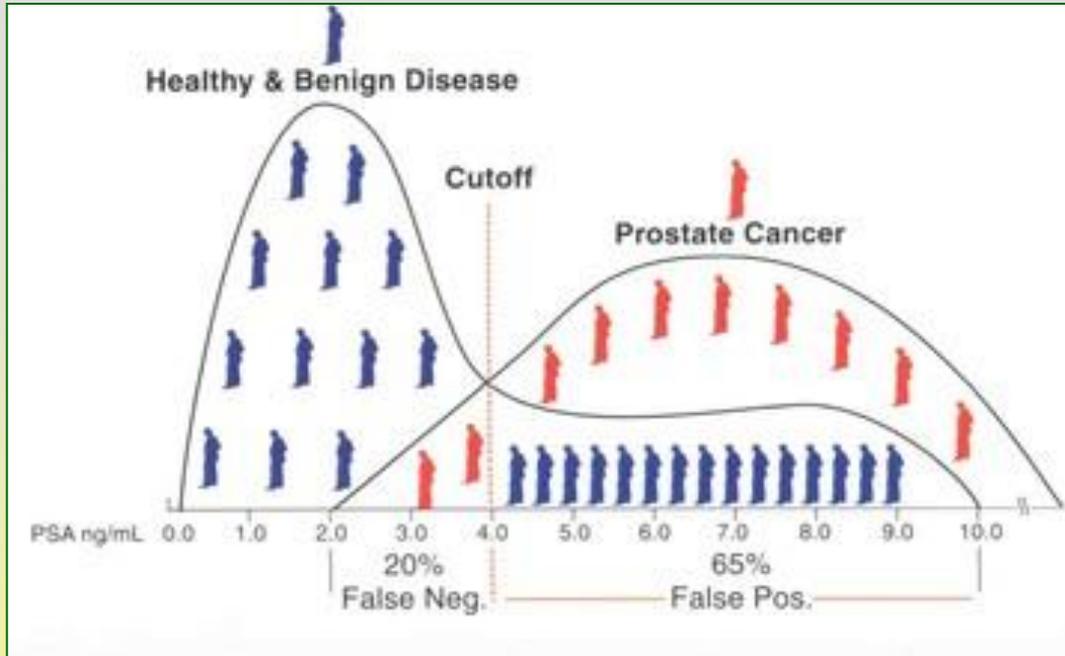
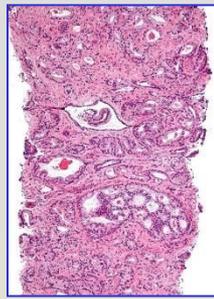
Dosaggio serico:

- **PSA libero**
- **PSA legato**
- **PSA density (in rapporto al volume ghiandolare)**
- **PSA in rapporto all'età**
- **Tasso di crescita di PSA**

Dosaggio urinario: PCA3

- mRNA non cod espresso 95% c
- Bassi livelli nella prostata norm
- e nell'iperplasia
- Assente negli altri tessuti

carcinoma prostatico



valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

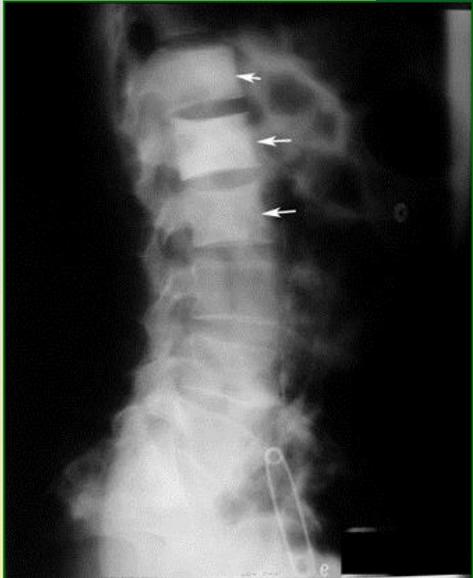
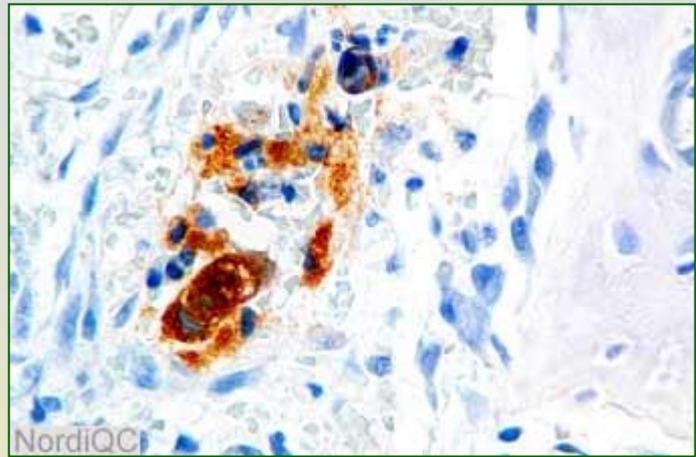
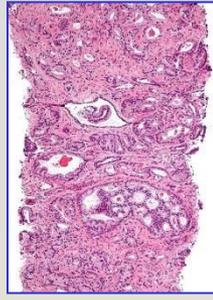
Sensibilità
Specificità



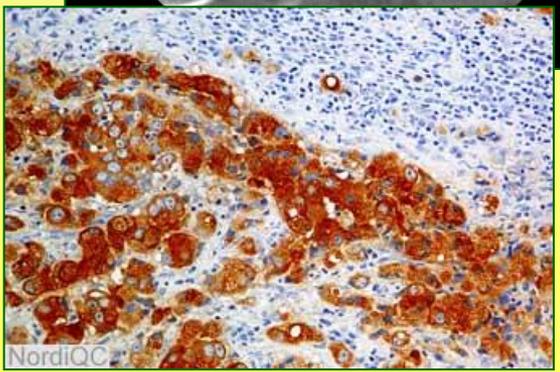
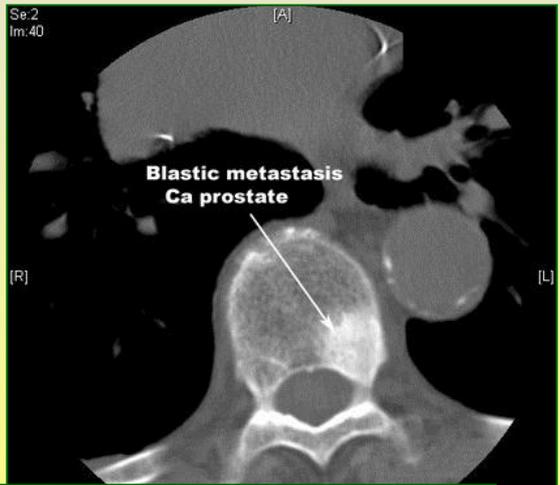
Il PSA tende ad aumentare:

- *Dopo stimolazione della prostata*
- *In corso di iperplasia prostatica*
- *In corso di prostatiti*
- *Nell'infarto prostatico*
- *Nel carcinoma prostatico*

carcinoma prostatico



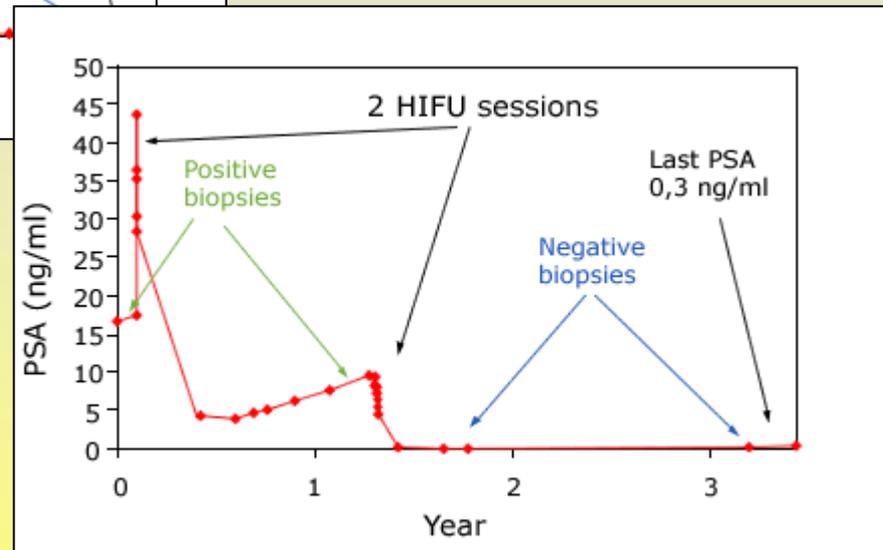
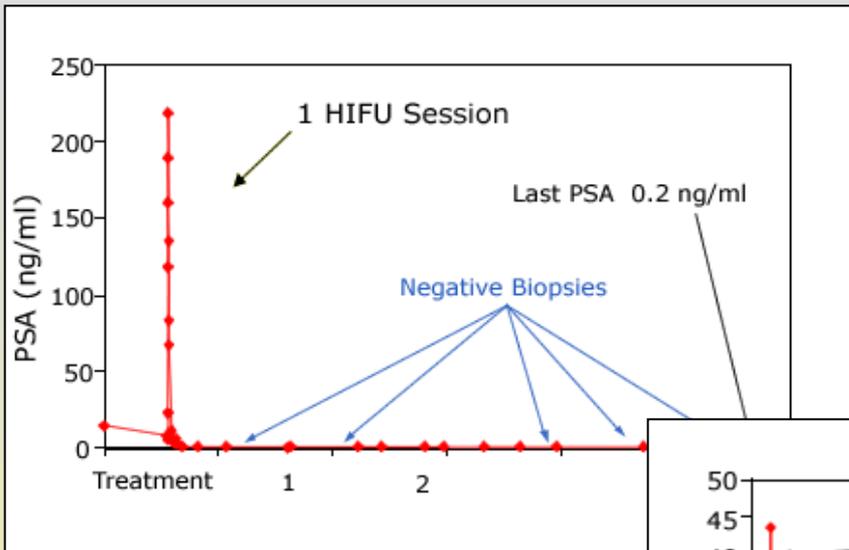
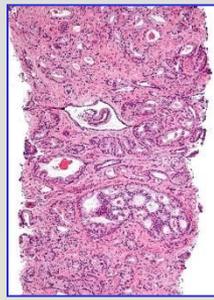
- valutazione rischio
- diagnosi precoce
- diagnosi**
- classificazione
- predittività risposta
- prognosi
- monitoraggio, f.u.



Sensibilità
Specificità



carcinoma prostatico



valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

Dosaggio serico:

- **Dopo prostatectomia radicale**
- **Dopo radioterapia curativa**
- **In corso di terapia ormonale**
- **In corso di chemioterapia**



Marcatore circolante

Tumore della prostata



PSA

Glicoproteina

- Enzima coinvolto nella fluidificazione del liquido seminale
- Organo specifico
- Falsi positivi: IPB, prostatite, ritenzione urinaria, attività sessuale, manovre diagnostiche invasive, ciclismo
- V.n < 4 ng/ml

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

I valori di PSA sono influenzati dall'età

Sensibilità 70 - 90%

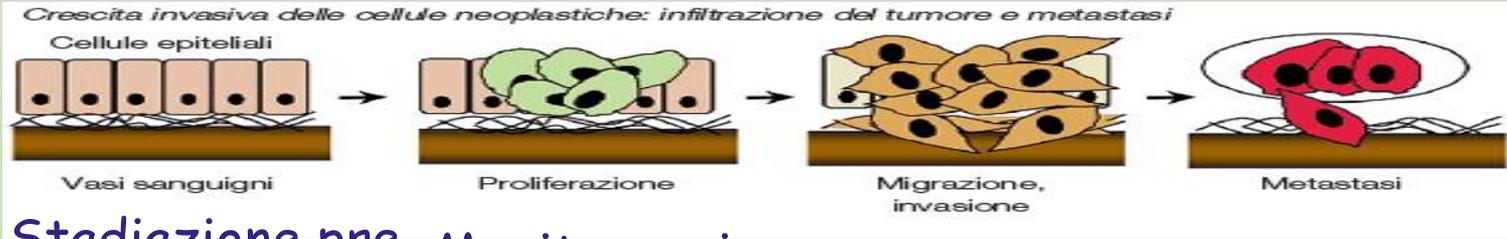
Specificità 60 - 98%

Variano in rapporto ad età e prevalenza



PSA

Tumore della prostata



Stadiazione pre trattamento

Monitoraggio
Dopo chirurgia
Radioterapia

Monitoraggio
In corso di terapia

● ● ● ● ● ● ● ● ● ●
valutazione rischio
diagnosi precoce
diagnosi
classificazione
predittività risposta
prognosi
monitoraggio, f.u.

I valori di PSA correlano con la diffusione della malattia
E con la predittività della risposta ai trattamenti



Linee guida ENCR (1999):

PSA > 10 ng/ml per la diagnosi di carcinoma prostatico base 4

MA

- PSA + diagnosi clinica : consentita diagnosi non microscopica base 1
- PSA+ diagnostica strumentale : consentita diagnosi base 2
- Solo PSA senza ulteriori conferme : caso NSE

Tumore della prostata



PSA value in blood	Risk of finding prostate cancer at biopsy
Less than 2.0 ng/ml	7.1%
Between 2.0 and 3.9 ng/ml	18.7%
Between 4.0 and 5.9 ng/ml	21.3%
Between 6.0 and 7.9 ng/ml	28.6%
Between 8.0 and 9.9 ng/ml	31.7%
10.0 ng/ml or more	56.5%

Based on biopsies from 2267 men who were Rotterdam participants in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC).

Diagnosi precoce.....
To screen or not to screen?

<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>

Calcola il rischio di diagnosi di cancro alla biopsia età > 55

valutazione rischio

diagnosi precoce

diagnosi

classificazione

predittività risposta

prognosi

monitoraggio, f.u.

luci e ombre...



Disponibilità
dati

Standardizzazione
procedure

riproducibilità?

Scale
misura

Valori
di soglia

cautele...

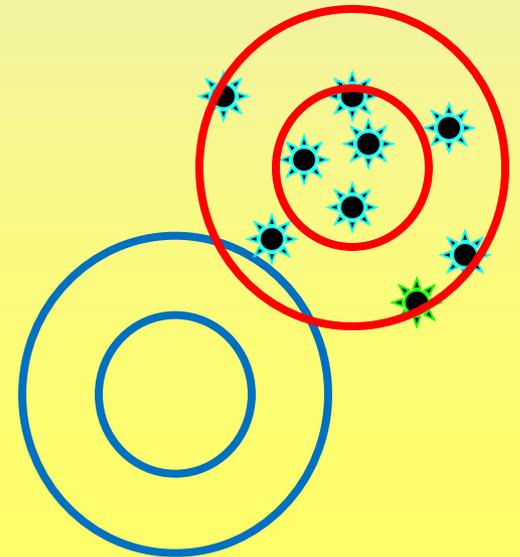


Rappresentatività e distorsione degli studi

- "fishing expedition"



- "pistolero texano"



cautele...



**Finalizzazione
progetti**

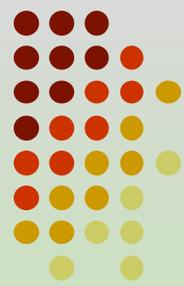
**Finalizzazione
registrazione**

**Stretto collegamento
con diagnostica**

**Stretto collegamento
con clinica**



UTILITA' DEI MARCATORI TUMORALI



↓ NO nello screening diagnostico

TAKE HOME MESSAGE

↓ **DIAGNOSI PRECOCE**
Sensibilità/specificità
↑ Gruppi ad alto rischio
Conferma del sospetto
Orientamento diagnosi

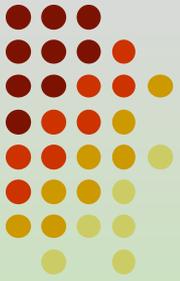
↑ Caratterizzazione
Biomolecolare
Predittività di risposta

↑ **FOLLOW UP**
Radicalità chirurgica
Recidiva
Risposta al trattamento
Evoluzione malattia

↑ **PROGNOSI**
Estensione
Aggressività
Sopravvivenza



MARCATORI CIRCOLANTI



Ma è bene conoscerne applicazioni e limiti!

TAKE HOME MESSAGE

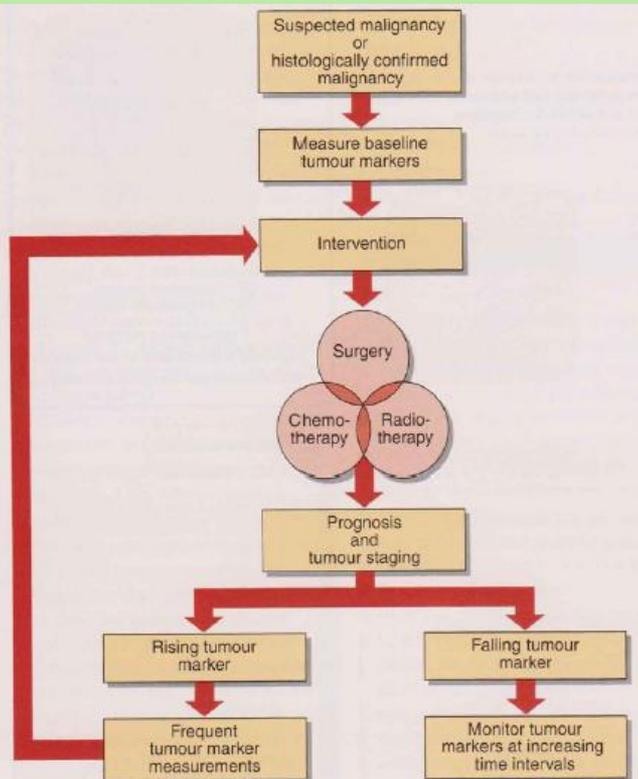


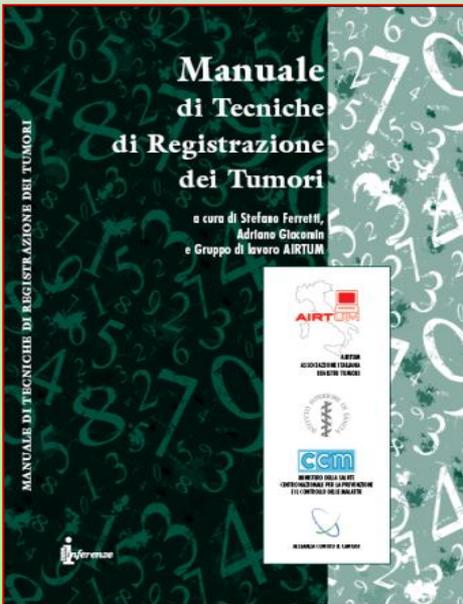
Fig. 1 The use of tumour markers.



E nei registri tumori?



alcuni consentono di porre diagnosi di malattia;



Marker biologico	Diagnosi e condizioni
Human Chorionic Gonadotrophin (HCG)	coriocarcinoma (>100,000 IU nelle urine)
alfafetoproteina (AFP)	carcinoma epatocellulare (>200 ng/ml nel siero)
prodotti di degradazione delle catecolamine (HVA, VMA)	neuroblastoma
immunoglobuline nel siero	❖ mieloma (IgG >35g/l o IgA >20g/l) ❖ macroglobulinemia di Waldenström (IgM >10g/l)
immunoglobuline urinarie	mieloma (escrezione di catene leggere >1g/24h)
ormoni ipofisari	tumori ipofisari
gastrina e altri ormoni polipeptidici dell'apparato gastroenterico	tumori delle cellule insulari, gastrinoma ecc.

altri corroborano la diagnosi di malattia (es: nelle sindromi paraneoplastiche o nei tumori ipofisari);

Tutti consentono una valutazione dell'efficacia della terapia nel tempo monitoraggio e follow up).

"E' stata esclusa la possibilità di utilizzazione del PSA (previsto dalle linee guida), in quanto nella pratica clinica corrente questo marker da solo non consente di porre diagnosi di carcinoma prostatico....omissis....la classificazione morfologica potrà essere effettuata solo se esplicitamente confermata dal clinico al termine dei propri accertamenti e potrà, in assenza di istologia, essere supportata da codice di base diagnosi 2."

AIRTUM: Associare il valore dell AFP ad un esame strumentale



Grazie!