



XVIII Corso di Aggiornamento AIRTUM per Operatori dei Registri Tumori

*Markers tumorali come supporto alla
registrazione: utilizzo dei marcatori oncologici
nella pratica*

Carone Simona RTPuglia - sez. RT Taranto

3-4-5 ottobre 2018 - Monopoli (BA)

Ricordando sempre che:

“un Registratore deve registrare e non fare diagnosi”

Quali difficoltà incontra un registratore nella pratica giornaliera di registrazione?

1. Casi clinicamente incerti
2. Diagnosi o codifiche erranee
3. Difficoltà nel reperire la documentazione
4. Dato istologico effettivamente assente o non reperito sulla base dei flussi informativi disponibili
5. Alternanza dei codici nelle SDO

Ci saranno quindi situazioni «critiche» in cui un Registro dovrà prendere una decisione per quanto riguarda la conferma o meno del caso e, in caso di conferma, la data di incidenza.

Marcatori nella pratica della registrazione tumorale

1. Marcatori **tumorali circolanti**
2. Marcatori **immunoistochimici**
3. Marcatori **genetici/molecolari**
4. Marcatori clinici: la **farmaceutica** - farmaci antineoplastici
(per es. goserelin, triptorelina, letrozolo, exemestano,
anastrozolo, tamoxifen, ab monoclonali ecc.)

Cosa dicono le regole attualmente in vigore?

1. Marcatori tumorali circolanti

Per i marcatori tumorali circolanti le **Linee guida ENCR/IARC** indicano quelli utilizzabili per poter definire la morfologia in assenza di conferma microscopica.



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.

Base diagnosi: 4 (marker tumorale)

Cosa ci indicano le linee guida ENCR/IARC per i tumori del pancreas endocrino ?

I tumori del Pancreas endocrino hanno comportamento spesso incerto.

Insulinoma, glucagonoma, gastrinoma e vipoma sono **maligni solo se ciò viene esplicitato nella diagnosi.**

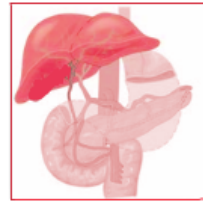
Tabella 37. OMS: classificazione istologica dei tumori delle ghiandole endocrine³⁹ – Pancreas endocrino

Tumori endocrini ben differenziati	
8150/1	Tumore a cellule insulari, NAS
8150/3	Carcinoma a cellule insulari
8151/1	Insulinoma, atipico
8151/3	Insulinoma maligno
8152/1	Glucagonoma, NAS
8152/3	Glucagonoma maligno
8153/1	Gastrinoma, NAS
8153/3	Gastrinoma maligno
8155/1	Vipoma, NAS
8155/3	Vipoma maligno
8156/1	Somatostatina, NAS
8241/3	Carcinoide a cellule enterocromaffini
Carcinomi endocrini scarsamente differenziati	
8041/3	Carcinoma a piccole cellule, NAS
Carcinomi misti esocrini-endocrini	
8154/3	Adenocarcinoma misto a cellule insulari ed esocrine

Se diagnosi solo clinica + Marker tumorale = **Morfologia specifica con base: 4**

- ❖ Per il pancreas endocrino le regole ENCR consentono in presenza di **marker ormonali sopra soglia e di diagnosi solo clinica di attribuire codice morfologico specifico con base diagnosi 4**
- ❖ Markers tumorali: **gastrina, insulina, glucagone, somatostatina, VIP (peptide vasointestinale).**

Cosa ci indicano le linee guida ENCR/IARC per gli epatocarcinomi?



- In presenza di valori di **AFP** (Alfa-fetoproteina) **> 200 ng/ml** nel siero e solo in presenza di diagnosi clinica e/o su immagini positiva di carcinoma epatocellulare è possibile attribuire un codice morfologico specifico (**81703**) anche in assenza di istologia con base diagnosi **4**.
- In caso di valori di **AFP < 200 ng/ml** nel siero anche se in presenza di diagnosi di HCC “di eccellenza” (clinica e/o su immagini) dovrà essere attribuita la morfologia generica **8000/3** con **base diagnosi 2**.

Carcinoma epatocellulare
Imaging positiva
+
AFP > 200 ng/ml
=
8170/3 con Base: **4**
C22.0

- Se durante il decorso clinico del paziente il valore di AFP supera i 200 ng/ml, si dovranno modificare la morfologia e la base diagnosi rispettivamente in **8170/3** con **base diagnosi 4** marker tumorale.

Cosa ci suggeriscono le nuove linee guida AIOM 2017?

Epatocarcinoma: L'alfa-fetoproteina è il marcatore sierico dell'HCC più utilizzato. Poiché il suo valore può aumentare anche in condizioni di citonecrosi epatica con rigenerazione, alcune linee guida **suggerivano** di impiegare, come limite diagnostico, 200 ng/dl, associati all'imaging tipico.

Tuttavia, l'alfa-fetoproteina non viene più raccomandata come test diagnostico sia per la bassa sensibilità di tale soglia (circa 20%) soprattutto in caso di noduli di piccole dimensioni, sia per la scarsa specificità se si impiegano limiti più bassi (ad esempio >20 ng/dl).

Pertanto, la diagnosi di HCC si basa su:

1. **riscontro di un quadro di imaging **tipico di malignità** (impiego di mezzi di contrasto “epatospecifici”) in fegato cirrotico opp.**
2. **rilievo istologico**

PSA

Linee guida ENCR 1999 indicavano:

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

E oggi??

PSA da solo non è più utilizzabile

Quindi quando è consentita la diagnosi del carcinoma della prostata?

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------|
| 1. PSA + diagnosi clinica: | Base diagnosi: 1 |
| 2. PSA + diagnosi strumentale: | Base diagnosi: 2 |
| 3. Solo PSA senza ulteriori conferme: | NSE |

Quali marcatori possono essere di supporto nella diagnosi di tumore primitivo?

1. Nelle neoplasie di:

- **Ovaio** → Ca125 (Ca epiteliale) + ecografia pelvica nelle donne con masse annessiali o sintomi sospetti
 - **Prostata** → PSA + diagnosi clinica/strumentale
 - **Tiroide** (Ca midollare) → calcitonina (Ct) + presenza di nodulo tiroideo
- ✓ sempre integrati con altri esami (imaging)
e possibilmente
- ✓ seguiti da conferma con biopsia

2. Marcatori immunoistochimici

L'immunoistochimica è utilizzata per:

1. Classificazione istogenetica dei tumori anaplastici
2. Determinazione del sito di origine di tumori metastatici
3. **Individuazione di molecole con significato prognostico e/o terapeutico**


Si può sfruttare l'informazione ricavata dall'analisi al punto 3 per riportare/codificare la morfologia più specifica?

2. Marcatori immunoistochimici

Esempio: polmone

La precisa definizione istologica dei carcinomi del polmone non-a piccole cellule (NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer) è divenuta critica per le nuove terapie correlate con l'istotipo.

La diagnosi può essere eseguita su:

- Attenta valutazione di criteri morfologici
- Immunoistochimica (IIC) 

**fondamentale nella
definizione dei NSCLC
quando la neoplasia si
presenta scarsamente
differenziata o non-altrimenti
specificata (N.A.S.)**

Immunoistochimica per diagnosi differenziale nei NSCLC (polmone)

adenocarcinoma	TTF-1 *
	CK-7
	napsina

carcinoma squamoso	p63 *
	p40
	CK ad alto per molecolare (per es. CK 5/6)
	desmocollina-3

Ca a differenziazione neuroendocrina	cromogranina
	sinaptofisina
	CD56

*** miglior approccio per diagnosi differenziale**

Una volta assodato di essere di fronte ad un Ca primitivo del polmone NSCLC poiché i clinici utilizzano questo approccio per una diagnosi differenziale tra ADK e CS, l'operatore del registro potrebbe sfruttare questa informazione per indirizzare la codifica verso quella specifica morfologia?

1 SDO: 04/06/2015 – 07/06/2015

Diagnosi:

1629 TUMORI MALIGNI DEL BRONCO O POLMONE, NON SPECIFICATO

49210 BRONCHITE CRONICA OSTRUTTIVA, SENZA ESACERBAZIONE

Procedure:

3323 ALTRA BRONCOSCOPIA

2 SDO: 27/06/2015 – 21/08/2015

Diagnosi:

V5811 CHEMIOTERAPIA ANTINEOPLASTICA

1629 TUMORI MALIGNI DEL BRONCO O POLMONE, NON SPECIFICATO

Procedure:

9925 INIEZIONE O INFUSIONE DI SOSTANZE CHEMIOTERAPICHE PER TUMORE

09/10/2015 ISTAT: C349 Tumore maligno dei bronchi e del polmone

1 SDO: 04/06/2015 - 07/06/2015

2 SDO: 27/06/2015 - 21/08/2015 – chemio

09/10/2015 ISTAT: C349

06/06/2015 Anpa E.C.: TBNA

Microscopica: Emazie, linfociti e cellule riunite in grossi aggregati, ad elevato rapporto N/C, con nuclei notevolmente dismetrici e forniti di evidente nucleolo.

Diagnosi: Quadro citologico suggestivo per carcinoma non a piccole cellule scarsamente differenziato del polmone.

06/06/2015 Anpa - Tecniche immunoistochimiche:

TTF-1: Positivo

Citocheratina 7, Sinaptofisina: Negativi

SOLUZIONE:

Data incidenza: 06/06/2015

T: 349

M: 81403 G3

Base diagnosi: 7

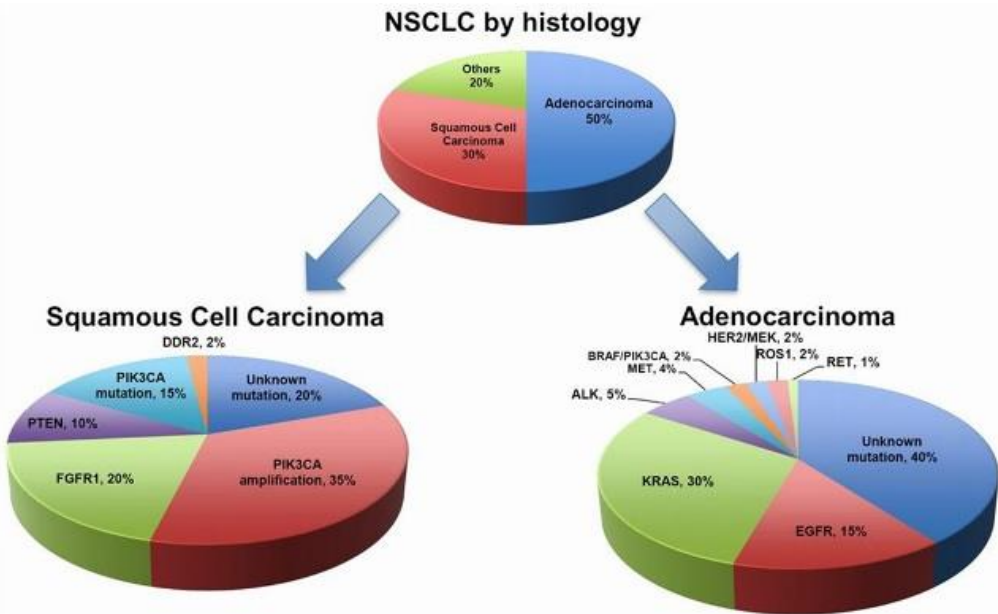
Il patologo non si esprime sul fenotipo ma riporta unicamente i marcatori positivi e negativi

3. Marcatori genetici/molecolari

Es. 1: Determinazione dello stato mutazionale di alcuni geni nei NSCLC:

Negli ultimi anni lo studio delle caratteristiche molecolari dei tumori del polmone ha evidenziato un ruolo specifico di alcuni geni che rappresentano importanti bersagli terapeutici:

FGFR1	squamoso
PI3KCA	
PTEN	
PDGFR	
DDR2	



KRAS	adenocarcinomi
EGFR	
ALK	
ROS-1	
RET	
BRAF	
HER2	
MET	

3. Marcatori genetici/molecolari

Es. 2: Determinazione dello stato mutazionale di alcuni geni nei sarcomi:

Tumore	Traslocazione	Trascritto
Sarcoma sinoviale	t(X;18)(q11;q11)	SYT-SSX1 SYT-SSX2 SYT-SSX4
Fibrosarcoma infantile	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Tumore desmoplastico a piccolo cellule rotonde	t(11;22)(q13;q12)	EWS-WT1
Liposarcoma mixoide	t(12;16)(q13;p11)	TLS-CHOP
Sarcoma a cellule chiare	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1
Sarcoma alveolare delle parti molli	t(X;17)(p11;q25)	TFE3/ASPL
Condrosarcoma mixoide extraosseo	t(9;22)(q22;q12) t(9;15)(q22;q21)	EWS-TEC CHN-TFC12
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB
Tumore miofibroblastico infiammatorio	t(1;2)(q25;p23) t(2;19)(p23;q13) t(2;17)(p23;q23)	TPM3/ALK ALK/TPM4 ALK/CLTC
Rabdomiosarcoma alveolare	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)p36;q14)	PAX3/FKHR PAX7/FKHR
Sarcoma di Ewing/pPNET extraosseo	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(7;22)(p22;q12)	FLI1/EWS ERG/EWS E1AF/EWS ETV1/EWS

Nei sarcomi, la diagnosi si basa su istologia e istochimica.

In alcuni casi però l'analisi citogenetica e/o molecolare consente di risolvere dubbi diagnostici nell'attribuzione dell'istotipo specifico

Questi esami sono presenti nelle cartelle cliniche e sono eseguiti da laboratori di anatomia patologica. Spesso capita però che nel referto viene riportato solamente lo stato mutazionale ma non la conclusione diagnostica.

L'operatore del registro potrebbe sfruttare queste informazioni per indirizzare la codifica verso quella determinata/specifica morfologia?

4. Marcatori clinici: farmaci oncologici

Potrebbero determinati
“farmaci antineoplastici”
essere considerati un “marcatore”?

4. Marcatori clinici: farmaceutica

Esempio prostata

Il software mi genera un caso di Ca prostata sulla base del codice

- **V1046** Anamnesi personale di tumore maligno della prostata.

Cartella clinica: recuperare cartella per ricercare un'anamnesi remota solitamente generica che mi conferma solamente l'esistenza di un tumore pregresso → **conviene in tempo ed energie?**

Il registratore può utilizzare il flusso della farmaceutica per

1. confermare esistenza tumore
2. indicare come data di incidenza quello dell'inizio della terapia androgena?

In conclusione

Di fronte a:

- Diagnosi contraddittorie
- Documentazione cartacea (extraregionali) non sempre recuperabile
- Diagnosi eseguite in Day Hospital e/o Ambulatoriali
- casi **NSE** (Non sufficiente evidenza) e casi **DCI** (death certificate initiated)

E' sicuramente raccomandabile l'accesso a fonti informative più complete come ad esempio:

✓ **dati completi di Anatomia patologica comprendenti le indagini IIC e genetiche/molecolari**

e flussi complementari quali:

✓ **dati di laboratorio analisi**

Dato l'utilizzo di farmaci sempre più specifici in base alla morfologia del tumore, si può iniziare a pensare ad un "allargamento" dei flussi da inserire in un Registro come per es. la farmaceutica?

Grazie per l'attenzione

Sintesi dei principali marcatori tumorali di supporto alla diagnosi

Marcatore Tumorale	Neoplasie associate	Campione biologico	Screening	Supporto alla diagnosi	Stadiazione	Prognosi	Guida al trattamento terapeutico	Monitoraggio della terapia e delle ricadute
AFP (Alfa-feto proteina)	Alcuni tipi di cancro al fegato, ovaie e testicoli	Sangue		X				X
<i>Commento: Elevata anche durante la gravidanza e in corso di epatite cronica e acuta</i>								
CA-125 (Antigene tumorale 125)	Ovaie	Sangue		X				X
<i>Commento: Elevato anche in neoplasie a carico dell'endometrio, delle tube di falloppio e peritoneali o in patologie non neoplastiche come l'endometriosi, la malattia pelvica infiammatoria, la presenza di fibromi uterini o la</i>								
Calcitonina	Carcinoma midollare della tiroide e iperplasia delle cellule C	Sangue		X				X
<i>Commento: Elevato anche in altri tipi di cancro, come il cancro al polmone e la leucemia</i>								
Cromogranina A (CgA)	Tumori neuroendocrini (tumori carcinoidi, neuroblastoma)	Sangue		X				X
<i>Commento: è maggiormente sensibile per i tumori carcinoidi</i>								
Gastrina	Iperplasia delle cellule G, gastrinoma	Sangue		X				X
<i>Commento: Usato anche come sostegno alla diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison</i>								
hCG (Gonadotropina corionica umana, Beta-hCG)	Malattia trofoblastica gestazionale, tumori a cellule germinali, coriocarcinoma	Sangue, Urine		X				X
PSA (Antigene Prostatico)	Prostata	Sangue		X				X

Le linee guida raccomandano l'uso di un *numero limitato di marcatori in un numero limitato di scenari clinici di un numero limitato di neoplasie*

Quali marcatori possono essere utili nell'attività di registrazione tumorale?

Quali marcatori dovremmo andare a cercare per migliorare la registrazione tumorale?

I marcatori possono essere di supporto nell'individuare la primitività tumorale in un carcinoma metastatizzato?

Nelle ricerca della sede di origine delle metastasi l'uso dei marcatori può essere utile solo nei tumori secernenti marcatori organo specifici.

ADK polmone	CK 7, TTF-1, surfattante
ADK mammella	CK 7, GCDFP-15, ER, PGR
ADK ovaio	CK 7, WT-1
ADK vie biliari/pancreas	CK 7, CK20, Dupan-2
ADK colon	CK20, CDX-2
ADK stomaco	CK 7, CK20
K vescica	CK 7, CK20, CK 5-6
ADK rene	Citocheratina pool, vimentina
ADK prostata	Citocheratina pool, PSA
Linfoma	LCA, L26, CD79a
Microcitoma	CD56, cromogranina A, NSE
Melanoma	S100, HMB-45

Per es.: In presenza di metastasi di adenocarcinoma o di altri tumori non mesoteliali, l'immunoistochimica consente di orientare una diagnosi differenziale della primitività della neoplasia.