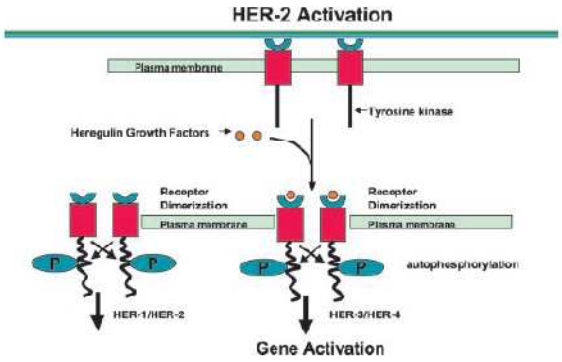
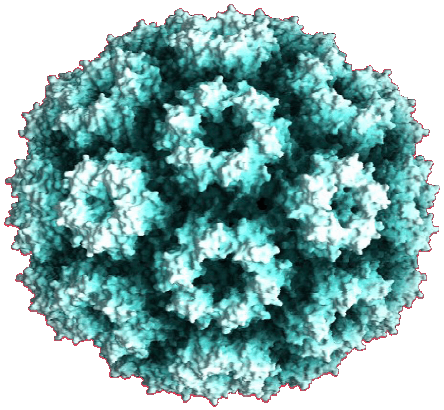
Innovazioni diagnostiche in oncologia: il ruolo del laboratorio







Dott.ssa Annamaria Passarelli
Direttore di U.O.C. di Medicina di Laboratorio A USL RM G Tivoli

Oncologia oggi – Roma, 12 giugno 2009



Indicazioni per l’impiego dei marcatori tumorali

a. Diagnosi differenziale
b. Stadiazione, prognosi
c. Risposta al trattamento
d. Identificazione delle recidive

Indicazioni per l'impiego dei marcatori tumorali

Clinical Chemistry 54:11
000–000 (2008)

Evidence-Based Laboratory Medicine and Test Utilization

National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers

Eleftherios P. Diamandis,[1,2] Barry R. Hoffman,[1,2] and Catharine M. Sturgeon[3*]

© 2008 American Association for Clinical Chemistry

Linee guida – livelli di evidenza

LIVELLI DI PROVA

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Linee guida – forza delle raccomandazioni

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buone qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	La procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Indicazione per diagnosi e stadiazione

Tumore	Marcatore	Diagnosi	Stadio/prog.
Ca squamoso	SCC	No	Si
Tiroide	hCT, Tg	Si	Si
Polmone	NSE, CEA, CYFRA 21.1, proGRP	Si (?)	Si
Esofago	CEA (aden.), SCC	No	Si
Stomaco	CEA o CA 19.9	No	Si
Colon-retto	CEA	No	Si
Pancreas	CA 19.9	No	Si
Ovaio	CA 125	Si	Si
Mammella	CA 15-3, HER2	No	Si

Orton S, Clin Chem 2002; Panteghini M. et al, Biochimica Clinica 2006

Indicazione per diagnosi e stadiazione

Tumore	Marcatore	Diagnosi	Stadio/prog.
Ca squamoso	SCC	No	Si
Tiroide	hCT, Tg	Si	Si
Polmone	NSE, CEA, CYFRA 21.1, proGRP	Si (?)	Si
Esofago	CEA (aden.), SCC	No	Si
Stomaco	CEA o CA 19.9	No	Si
Colon-retto	CEA	No	Si
Pancreas	CA 19.9	No	Si
Ovaio	CA 125	Si	Si
Mammella	CA 15-3, HER2	No	Si

Generalità sui tumori polmonari

- Il carcinoma del polmone è la causa principale di decessi per patologie tumorali, soprattutto per gli uomini, nell'emisfero occidentale
- Principali fattori di rischio:
  - Fumo (l'87% dei tumori polmonari sono correlati al fumo)
  - Esposizione al fumo (fumo passivo)
  - Esposizioni ambientali (asbesto, radon)
  - Fattori genetici
- La ragione principale per l'esito frequentemente infausto è che la **diagnosi** viene spesso posta in **stato ormai avanzato**
  - Solo il 15% dei tumori polmonari viene individuato quando è ancora localizzato e non ci sono ancora sintomi di fase precoce, o ve ne sono pochi.

Tipi di carcinoma polmonare

Tumore a piccole cellule SCLC

~20%

La forma con letalità più elevata, la **diagnosi precoce è molto rara**

- Rapido aumento della massa
- Metastasi **precoci**
- Trattamento: ***chemio- e radioterapia***
- Tumori piccoli e diffusi, “imaging” difficile

Tumore non a piccole cellule NSCLC

~80%

- Sopravvivenza a 5 anni (diagnosi allo stadio I): ~75%
- Il 70% dei casi si presenta già in stadio III o IV
- Trattamento ***chirurgico***

Carcinoma squamocellulare

- Il tipo più comune di NSCLC
- Si forma negli strati dell’epitelio bronchiale

Adenocarcinoma

- Più comune nelle donne e nei non fumatori

Carcinoma a grandi cellule

- Crescita rapida
- Neoformazioni superficiali

Necessità clinica non soddisfatta

- Le malattie polmonari, secondo l'Oms potrebbero passare, entro il 2010, dalla terza, alla prima causa di morte a livello globale.
- Nei pazienti con SCLC, prima si riesce ad iniziare la terapia, migliore è la prognosi.
- Necessità clinica: un marcatore biologico affidabile **per la differenziazione** di SCLC da NSCLC e nel **monitoraggio** della terapia
- ProGRP è un pro-ormone prodotto dal sistema neuroendocrino; il microcitoma polmonare (SCLC), appartiene al gruppo dei tumori neuroendocrini

Marcatori circolanti nei tumori polmonari

- Sono state identificate e descritte in letteratura diverse molecole correlate alle patologie tumorali del polmone. Le principali sono:
  - CYFRA 21-1 (frammenti di citocheratina 19)
  - NSE (Enolasi neurono-specifica)
  - CEA (Antigene carcinoembrionario)
  - SCC (Antigene del carcinoma a cellule squamose)
  - proGRP (Pro Gastrin-Releasing Peptide)

Marcatori nei tumori polmonari

Tumori a piccole cellule
SCLC

~20%

- **NSE**
- **proGRP**

Tumori non a piccole cellule
NSCLC

- **CYFRA 21-1**
- **CEA**

~80%

Carcinoma squamocellulare

- **CYFRA 21-1**
- **CEA**
- **SCC**

Adenocarcinoma

- **CYFRA 21-1**
- **CEA**

Carcinoma a grandi cellule

- **CYFRA 21-1**
- **CEA**

NACB: Practice Guidelines and Recommendations for use of Tumor Markers in the Clinic; Lung Cancer

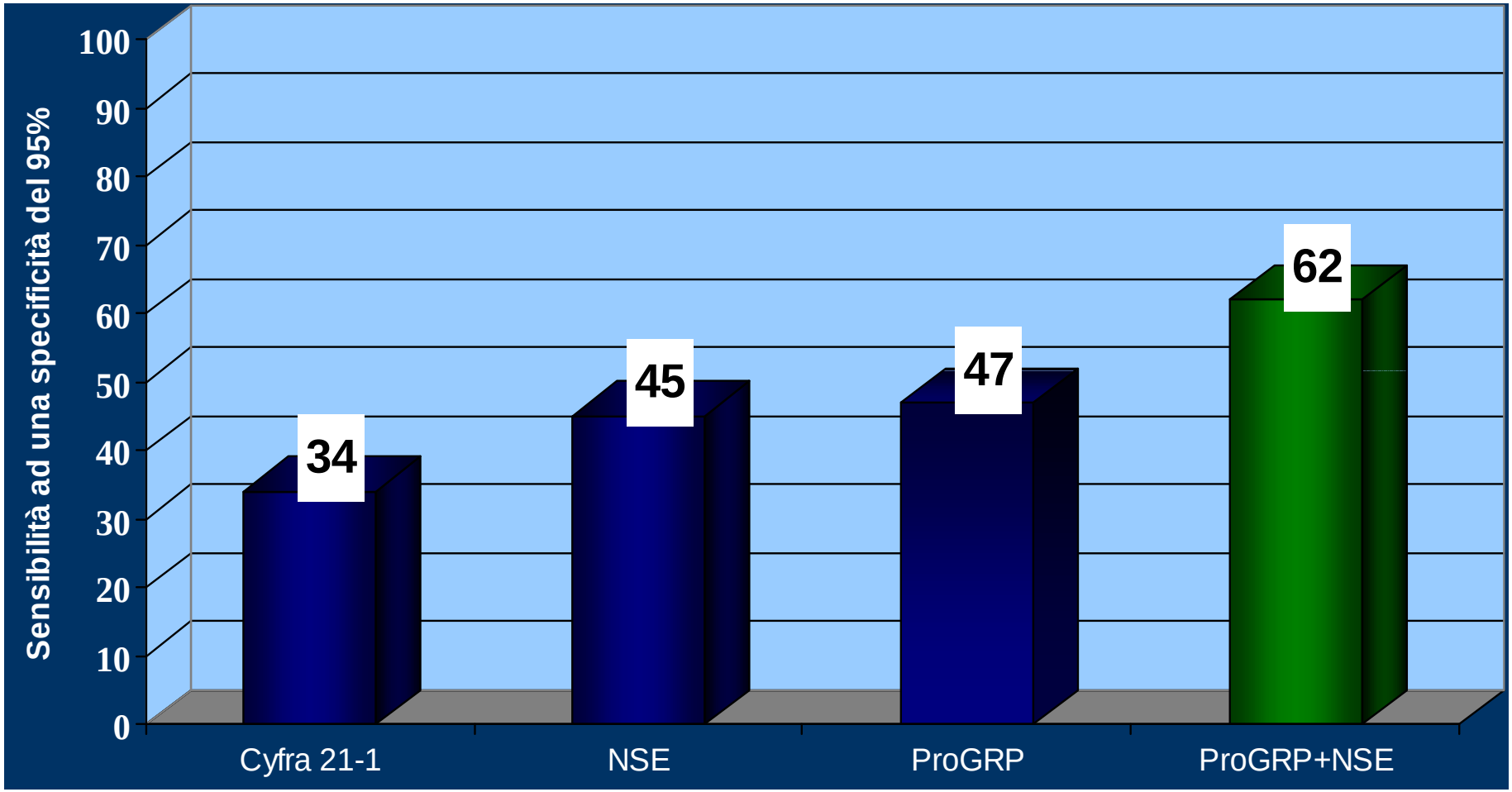
ProGRP

- ProGRP: Pro Gastrin Releasing Peptide
- Peso molecolare: 14kD (ProGRP 31-98: 7,7kD)
- ProGRP è il precursore del “gastrin releasing peptide” (GRP)
- GRP viene secreto dalle cellule neuroendocrine
- **A causa dell’emivita brevissima di GRP (pochi minuti) sono stati sviluppati dei dosaggi per il precursore, proGRP**
- I tumori a partenza da cellule neuroendocrine includono:
  - il tumore polmonare a piccole cellule, o microcitoma (SCLC)
  - il carcinoma midollare della tiroide
  - i carcinoidi
  - il tumore prostatico resistente al trattamento ormonale
- Il 60-65% dei microcitomi produce ProGRP

ProGRP e NSE

- Secondo le **linee guida NACB**, il proGRP è superiore a NSE se impiegato come singolo marcatore
- L'impiego di ProGRP viene raccomandato dalle **linee guida NACB** per la diagnosi differenziale, per la sorveglianza post-operatoria, per il monitoraggio della terapia nelle forme avanzate e per l'identificazione delle recidive

Sensibilità di vari marcatori per SCLC



da: Stieber P. et al, Anticancer Res 1999; 19: 2673-2678

Pro-GRP e altri marcatori – confronto clinico

Valutazione di ProGRP, CEA, SCC, Cyfra 21-1 e NSE in 37 soggetti sani e in 149 pazienti con patologie neoplastiche non polmonari (controlli) e in 187 pazienti NSCLC e 66 SCLC (casi)

Soglie: ProGRP 50 pg/mL; CEA 5 ng/mL; SCC 2 ng/mL; Cyfra 21-1 3,3 ng/mL; NSE 20 ng/mL

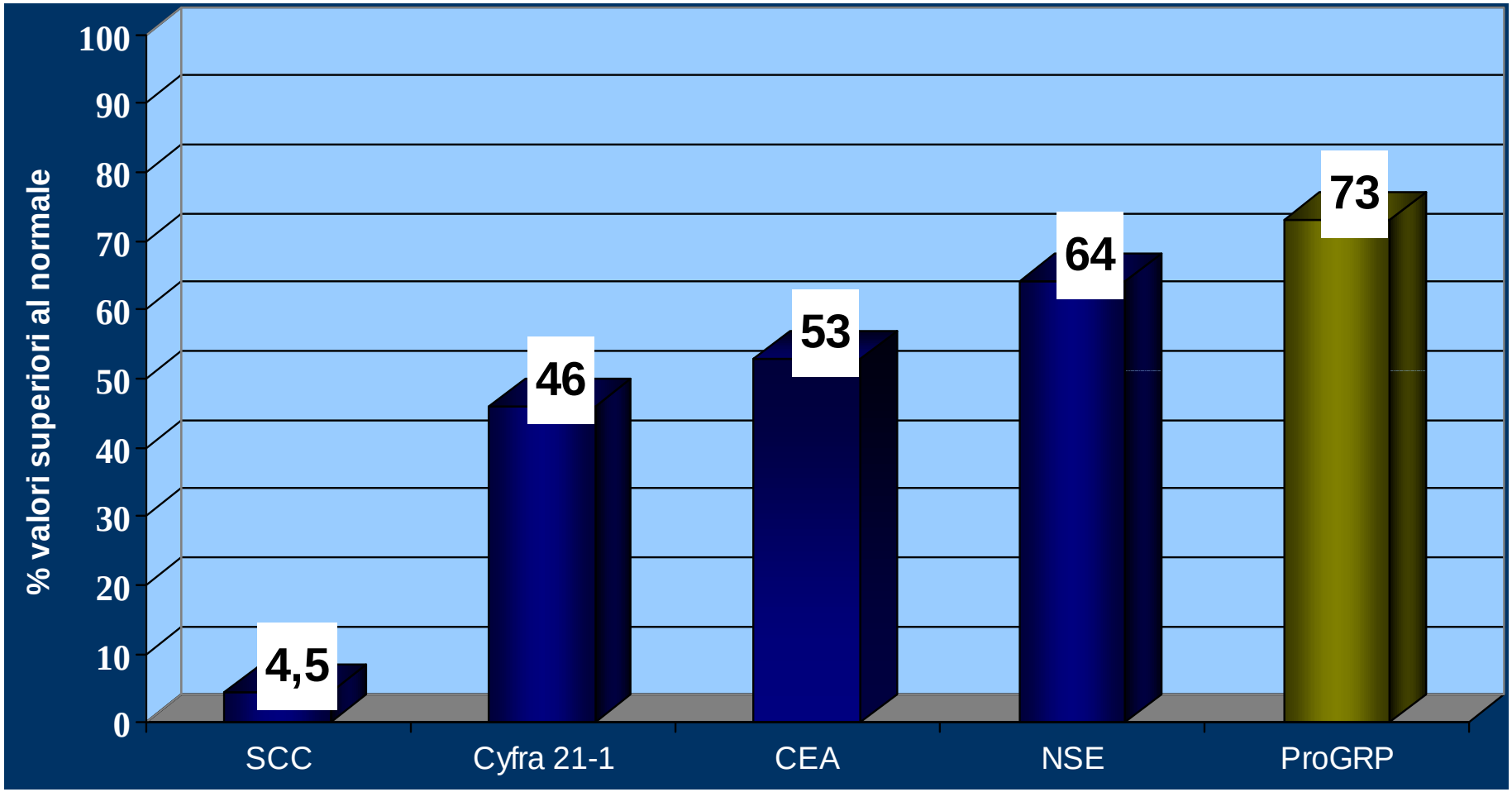
I livelli correlano a tipo istologico ed estensione neoplasia

Test più sensibile: ProGRP per SCLC, CEA per adenocarcinoma, Cyfra 21-1 per carcinoma squamocellulare

ProGRP è il marcatore di elezione per SCLC, NSE è il marcatore complementare per questo tipo di tumore

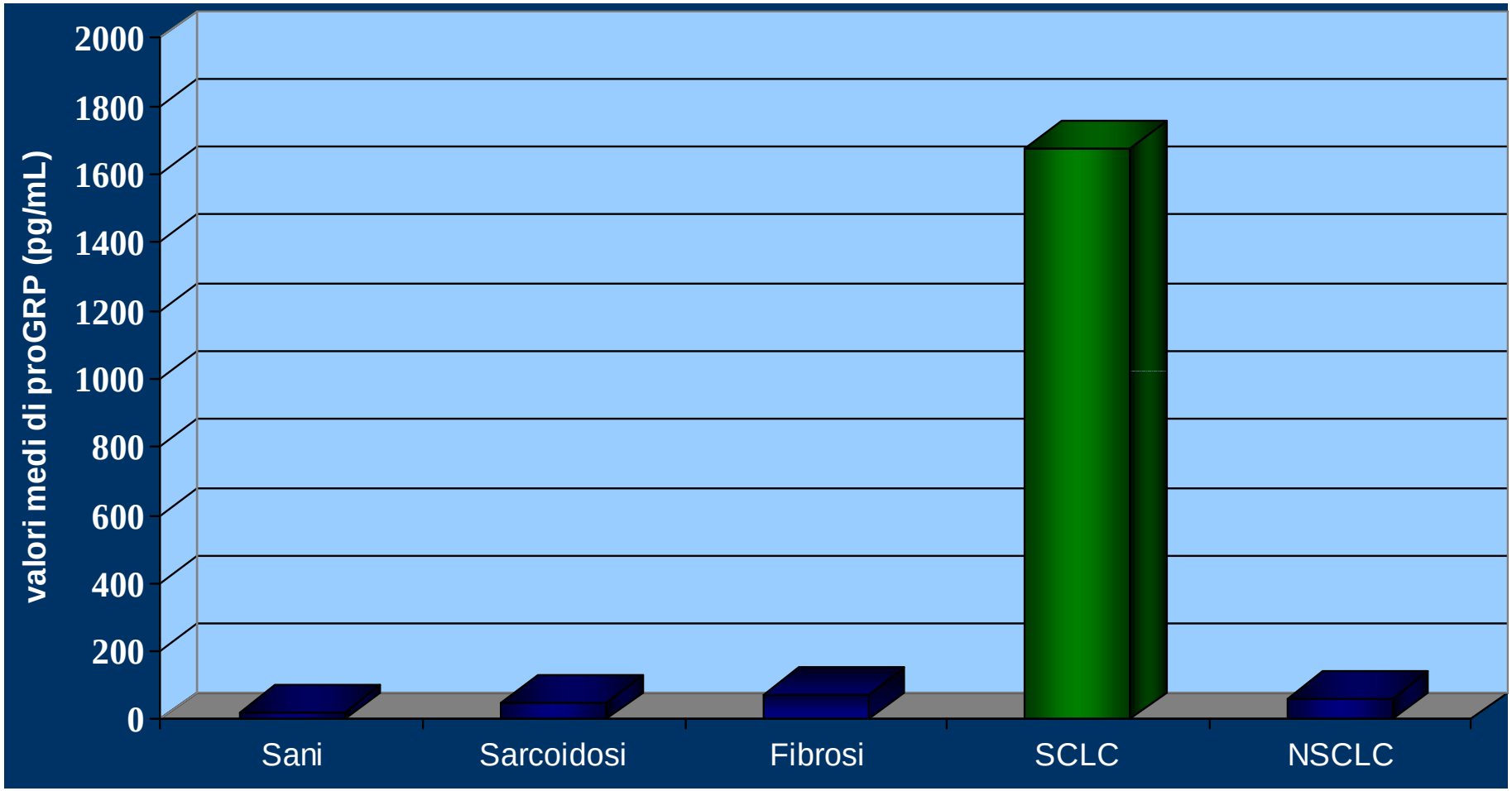
Molina R. et al, Anticancer Res 2005; 25: 1773-1778

Sensibilità di vari marcatori per SCLC



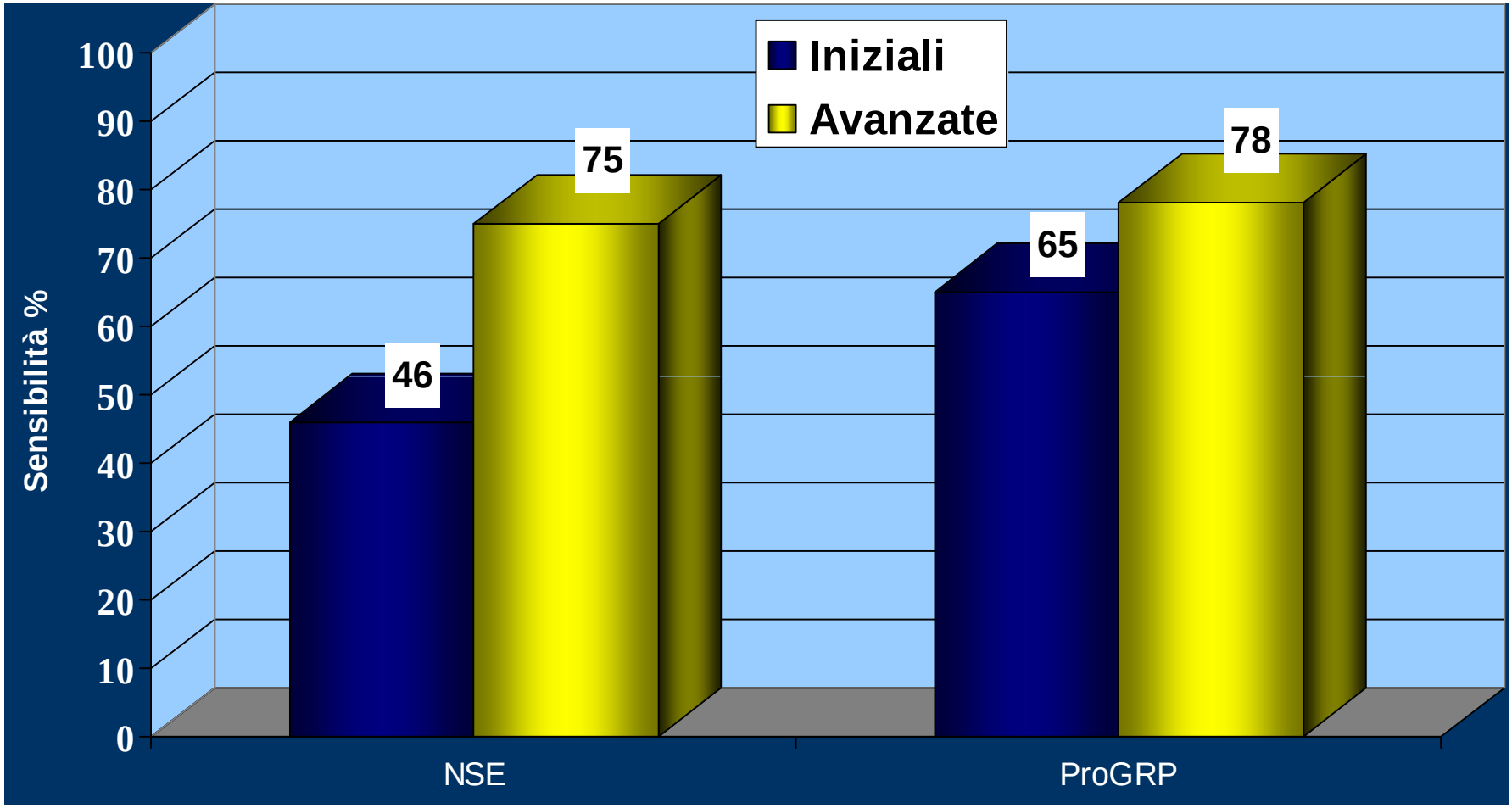
Molina R. et al, Anticancer Res 2005; 25: 1773-1778

ProGRP: specificità per SCLC



da: Oremek GM et al, Anticancer Res 2007; 1911-1916

ProGRP e NSE nella forme iniziali e avanzate



Molina R. et al, Clin Biochem 2004; 37: 505-511

Pro-GRP in forme iniziali di SCLC

Scopo: valutazione di ProGRP, NSE, Cyfra 21-1 e LDH alla diagnosi e durante la chemio- e radioterapia di pazienti con microcitoma polmonare.

Sono stati valutati 64 pazienti “naïve” con LD-SCLC (stadio iniziale). I marcatori sono stati misurati prima di ogni ciclo di terapia e dopo tre e sei mesi dalla fine del trattamento

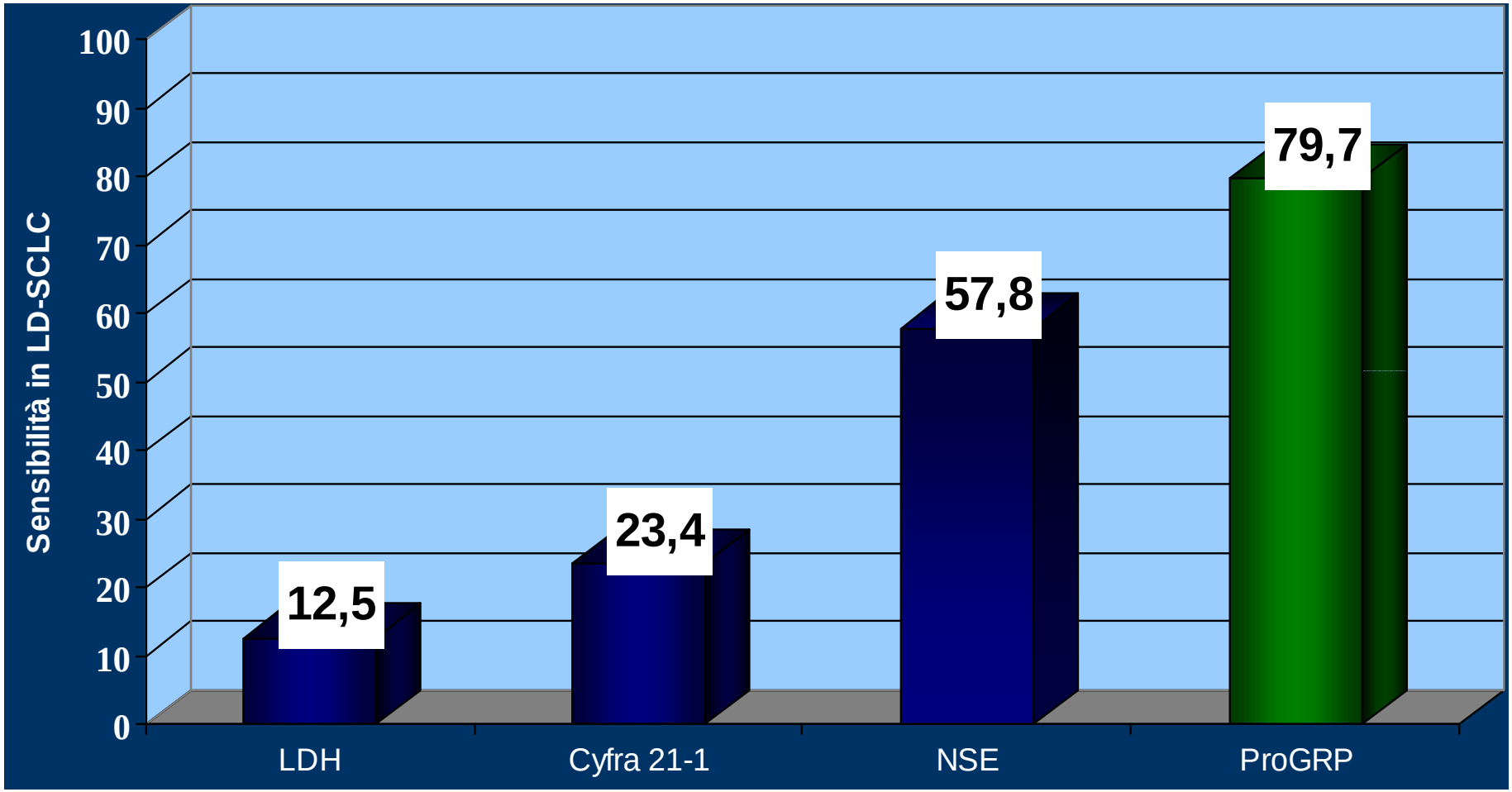
Prima della terapia, valori elevati *(>95° percentile di una popolazione sana di riferimento; per ProGRP 49 pg/mL)* di ProGRP, NSE, Cyfra 21-1 e LDH erano presenti rispettivamente nel 79,7%, 57,8%, 23,4% e 12,5%.

Prima del 2° ciclo di terapia i livelli di tutti i marca tori, eccetto LDH,erano diminuiti: solo ProGRP mostrava un calo progressivo per tutta la durata della terapia. Le variazioni di ProGRP sono più precise di NSE nel monitoraggio.

Per la predittività di recidiva la migliore strategia sembra la determinazione associata di NSE e di ProGRP

Wojcick E. et al, Anticancer Res 2008; 28: 3027-3034

Pro-GRP in forme iniziali di SCLC



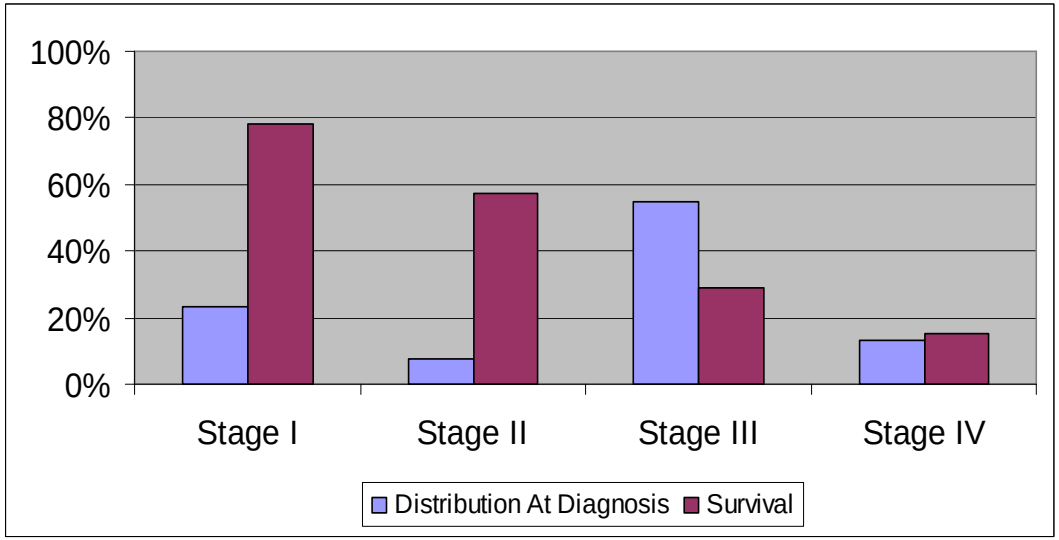
da: Wojcick E. et al, Anticancer Res 2008; 28: 3027-3034

Carcinoma ovarico – perchè è importante la rilevazione precoce?

- Il 70 – 75% dei casi viene diagnosticato in uno stadio avanzato, con una sopravvivenza a 5 anni del 20 – 30%
- Se la diagnosi avviene precocemente, con cellule ancora ben differenziate e la malattia confinata all'ovaio, la sopravvivenza arriva al 90%

http://www.ovariancancer.jhmi.edu/menu_understanding.cfm

Il Ca ovarico è ben trattabile se viene identificato precocemente. La maggior parte dei casi vengono diagnosticati troppo tardi



Ca ovarico: il CA-125 non basta

- Il CA -125 viene essere utilizzato per:
  - La discriminazione di una massa pelvica
  - Il monitoraggio della terapia
  - La prognosi
- I valori normali (non tumorali) di CA-125 sono generalmente <35 U/mL
- **Solo l'80% delle donne con Ca ovarico hanno livelli di CA -125 >35 U/ml**
- La concentrazione di CA -125 aumenta con la massa tumorale e negli stadi più avanzati

Codificata dal gene WFDC2, la human epididymal protein 4 (HE4) è una proteina di 13 kDa (20-25 kDa nella sua forma matura, glicosilata) a singola catena peptidica. Viene iperespressa nel carcinoma ovarico mentre ha una espressione minima nel tessuto ovarico normale

HE4 + CA-125 – l'efficacia della combinazione

Stime di sensibilità – validazione crociata

Analisi di esclusione	Sensibilità per Ca ovarico vs. patologia benigna a:		
Marcatore/i	Specificità 90%	Specificità 95%	Specificità 98%
CA 125	61,2%	43,3%	22,9%
HE4	77,6%	72,9%	64,2%
CA 125 + HE4	80,7%	76,4%	71,6%
CA 125+HE4+CA 72-4	82,1%	78,8%	71,5%

Da: Moore RG et al, Gynecology Oncology 2008; 108: 402-406

HE4 + CA-125 – l'efficacia della combinazione

Stime di sensibilità – validazione crociata

Analisi di esclusione	Sensibilità per Ca ovarico vs. patologia benigna a:		
Marcatore/i	Specificità 90%	Specificità 95%	Specificità 98%
CA 125	61,2%	43,3%	22,9%
HE4	77,6%	72,9%	64,2%
CA 125 + HE4	80,7%	76,4%	71,6%
CA 125+HE4+CA 72-4	82,1%	78,8%	71,5%

- Come singolo marcatore, HE4 è più sensibile del CA-125
- La combinazione di HE4 e CA-125 è più sensibile di ciascuno dei marcatori da solo
- **Nello stadio I, HE4 da solo era il marcatore più sensibile**

Indice predittivo per Ca ovarico

Per la discriminazione di una massa pelvica può essere utilizzato un indice predittivo, calcolato in base ai risultati di CA-125II e di HE4. Se l'indice è elevato, la paziente dovrebbe essere valutata da uno specialista in oncologia ginecologica

Donne in premenopausa PI = -12,0 + 2,38 x LN[HE4] + 0,0626 x LN[CA125]

Donne in postmenopausa: PI = -8,09 + 1,04 x LN[HE4] + 0,732 x LN[CA125]

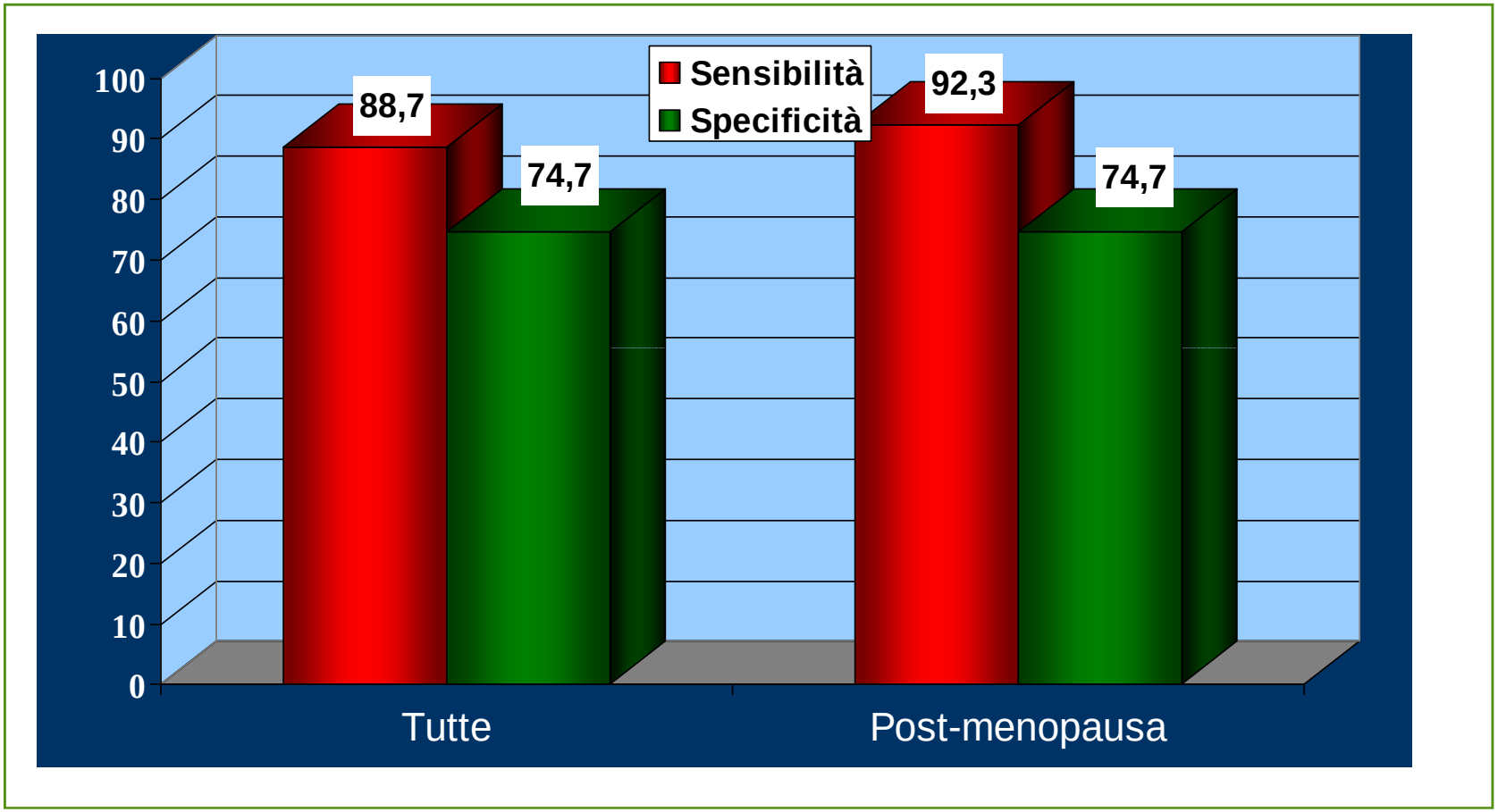
La predittività per Ca ovarico viene calcolata come rapporto percentuale tra il valore esponenziale di PI ed il suo reciproco:

Probabilità predittiva % = v.e.(PI) / [1 + v.e. (PI)] * 100

MESSAGGIO CHIAVE: ***La combinazione dei risultati di CA-125 e HE4 aiuta la paziente giusta ad andare dal medico giusto in modo da garantire l'esito migliore***

Efficacia della combinazione CA 125 + HE4

Valutazione su 531 donne (129 con carcinoma ovarico)



Da: Moore RG et al, Gynecol Oncol 2009; 112: 40-46

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

