

BIOMARCATORI ONCOLOGICI

Inadeguatezza degli *Intervalli di Riferimento* in genere utilizzati dai Laboratori perché calcolati nel modo tradizionale su popolazione sana.

VALORE SOGLIA: limite superiore dell'intervallo di riferimento calcolato sulla base dei valori trovati in un gruppo di soggetti sani o comunque non affetti dalla patologia in esame.

LIVELLI DECISIONALI (CUT-OFF): valori scelti arbitrariamente sulla base dell'esperienza clinico-laboratoristica, il cui superamento suggerisce opportune decisioni cliniche.

BIOMARCATORI ONCOLOGICI

- **LINEE GUIDA** per consigliare o meno l'uso dei biomarcatori nella pratica clinica, caratterizzate da raccomandazioni di forza di TIPO B e C, cioè basate solo su discrete o scarse evidenze scientifiche.
- “suggerimenti” su cosa non fare, piuttosto che su cosa fare.

BIOMARCATORI TIPO-SPECIFICI

PUNTI CRITICI:

- Le casistiche sono spesso troppo disomogenee per raggiungere un buon grado di evidenza per ciascun biomarcatore.
- I metodi di dosaggio sono poco standardizzati ed eseguiti troppo sporadicamente per fornire risultati generalizzabili.
- Circa 1/3 di Tumori Neuroendocrini non producono e/o rilasciano sostanze che inducono sintomi specifici (silenti).

BIOMARCATORI TIPO-SPECIFICI

- INSULINA, PEPTIDE C
- GASTRINA
- 5-HIAA (*), SEROTONINA, ISTAMINA
- GLUCAGONE
- VIP
- (*) 5-HIAA: specificità 100% se corretta fase pre-analitica (raccolta urine 24H, in contenitore schermato dalla luce e contenente acido cloridrico e dopo accurata esclusione di alimenti e farmaci potenzialmente interferenti).

BIOMARCATORI NON TIPO-SPECIFICI

- Associati genericamente alla origine “neuroendocrina” della neoplasia.
- Associati spesso alla quantità di neoplasia presente.
- Misurabili anche in neoplasie silenti.

L' uso della CgA è considerato (con diverso grado di evidenza) dalle seguenti linee guida

- **NCCN 2007.** *National Comprehensive Cancer Network practice guidelines on NETs*
- **ENETS 2006.** *Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors*
- **NACB 2005.** *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines for the use of Tumor Marker in the clinic*
- **UKNETwork 2005.** *Guidelines for the management of GEP NETs*
- **Canadian National Carcinoid Expert Group 2005.** *Guidelines for carcinoid tumors: the gastrointestinal tract*
- **Nordic NE tumour Group 2004.** *Guidelines for the management of GEP NETs*
- **Consensus Report 2004.** *Consensus Report on somatostatin analogs in the management of GEP NETs*

CROMOGRANINA A

- La CgA viene comunemente misurata con metodi immunometrici.

Metodo ELISA

Ac. policlonali contro il fram. C-terminale

Concentrazioni espresse in U/L

Valore soglia 37 U/L

Metodo IRMA

Ac. monoclonali contro epitopi regione 145-245

Concentrazioni espresse in ng/mL

Valore soglia 100 ng/mL

ASPETTI ANALITICI:

- PROBLEMATICHE METODO DIPENDENTI
- PROBLEMATICHE MOLECOLA DIPENDENTI

CROMOGRANINA A

PROBLEMATICHE METODO DIPENDENTI

- ACCURATEZZA DEL METODO

(I metodi immunometrici misurano il valore “vero”?)

Metodi comparativi, l'analita viene quantizzato per confronto con una curva di calibrazione ottenuta con un antigene standard preparato dall'industria.

Non comparabilità dei risultati ottenuti con metodi e strumenti diversi con coefficiente di variazione inter-metodi > 20%.

Necessità di Standard Internazionale di riferimento per normalizzare i risultati mediante un apposito fattore di conversione.

CROMOGRANINA A

PROBLEMATICHE METODO DIPENDENTI

- PRECISIONE DEL METODO
(Il dosaggio di un biomarcatore è ripetibile?)

Il basso livello di concentrazione dei biomarcatori (10^{-9} - 10^{-10} gr) e le caratteristiche intrinseche dei metodi immunometrici fanno sì che se uno stesso campione di siero viene misurato più volte, può presentare variazioni intorno al 5% nello stesso dosaggio ed al 10% in dosaggi diversi.

CROMOGRANINA A

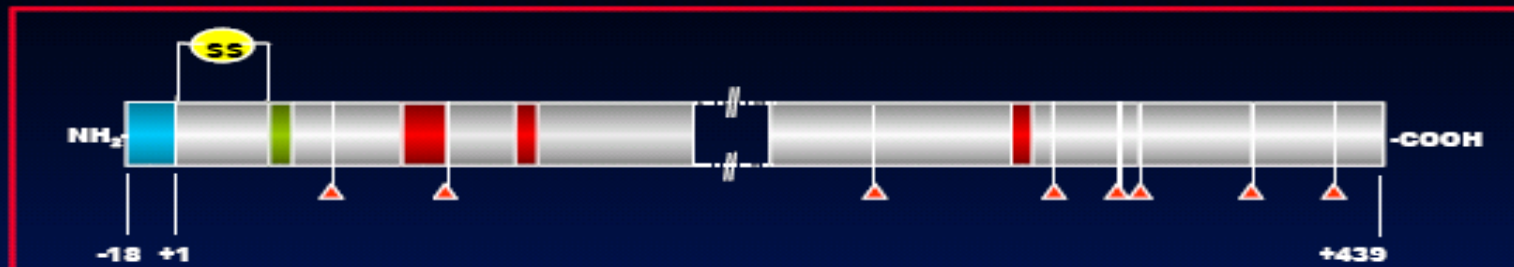
PROBLEMATICHE METODO DIPENDENTI

- Dosaggi seriatì dei Biomarcatori devono essere eseguiti presso lo stesso Laboratorio, soprattutto nel monitoraggio delle terapie antineoplastiche e nella sorveglianza dei pazienti in follow-up, quando un incremento o decremento di un risultato di $\pm 25\%$ frequentemente viene considerato come clinicamente significativo.
- Il Laboratorio Analisi deve evidenziare nel Referto il metodo usato per la determinazione dei Biomarcatori e comunicare prontamente l'eventuale modificazione.

CROMOGRANINA A

PROBLEMATICHE MOLECOLA-DIPENDENTI

Cromogranina A: precursore di peptidi biologicamente attivi



————— Vasostatina (CgA 1-76)

————— β -Granina (CgA 1-113)

————— Cromostatina (CgA 124-143)

————— Pancreastatina (CgA 248-293)

————— WE-14 (CgA 316-329)

LL-33 (CgA 332-366) ———

GE-25 (CgA 366-403) ———

Parastatina (CgA 347-439) ———



CROMOGRANINA A

PROBLEMATICHE MOLECOLA-DIPENDENTI

- Presenza di numerosi residui dibasici che costituiscono dei possibili siti di idrolisi specifica.
- Sono stati isolati numerosi peptidi derivati dalla frammentazione della Cromogranina A.
- Questi peptidi hanno in genere una specifica azione biologica (es. modulazione sulla secrezione esocrina ed endocrina).

CROMOGRANINA A

PROBLEMATICHE MOLECOLA-DIPENDENTI

PEPTIDI DERIVATI DALLA FRAMMENTAZIONE:

- PROBLEMA: Ridurre la distorsione dei frammenti.
- OPPORTUNITA': Ruolo diagnostico del dosaggio dei frammenti.

Cromostatina: Carcinoidi e T. Neuroendocrini GEP.

WE-14: T. Neuroendocrini GEP e Carcinomi Midollari Tiroidei.

GE -25: T. Insulari Pancreatici, Neoplasie Ipofisarie.

Tumori Neuroendocrini GEP

CONCLUSIONI:

- BIOMARCATORI utili non nella diagnosi, ma sicuramente nel monitoraggio della terapia e nel follow-up del paziente.
- Importante il dosaggio in pre-trattamento, perché rappresenta il valore basale del paziente. Un aumento di tale valore, riscontrato anche nell'ambito di un intervallo di riferimento normale, può essere significativo.
- L'approccio multidisciplinare risulta fondamentale nell'attuare percorsi diagnostici efficaci, di qualità ed efficienti.