



# La pratica clinica dei marcatori tumorali

Alessandro Comandone

Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

# INDICE

- Ruolo dei markers tumorali nella scelta clinica e nella risposta terapeutica
- Ruolo dei marcatori nel follow up oncologico
- Il percorso dalla prescrizione del marcatore alla scelta terapeutica
- La ripercussione nell'ambito della genetica clinica

# Marcatori Tumoriali: definizione

Tumor markers may be defined as molecules which indicate the presence of cancer or provide information about the likely future behavior of a cancer (i.e., likelihood of progression or response to therapy)

*A tumor marker is anything found either in serum or in tissue or in cells in response to cancer*

Duffy M J Med Princ Pract 2013;22:4–11; NCI tumor markers 2023

# Che cosa vorrei chiedere ad un marcatore tumorale

- Definizione del rischio tumorale
- Screening sulla popolazione generale
- Diagnosi di tumore in fase iniziale
- Rendermi capace di selezionare un trattamento
- Valutazione postchirurgica sulla radicalità dell'intervento
- Diagnosi precoce di recidiva
- Monitoraggio della terapia medica
- Follow up

# NESSUN MARCATORE SIERICO E' UTILE NELLO SCREENING

**Table 1.** Biomarkers that have undergone or are currently undergoing evaluation in screening asymptomatic subjects for cancer

Marker or test	Malignancy
FOBT	colorectal
PSA	prostate
CA 125	ovarian
VMA/HVA	neuroblastoma
AFP	hepatocellular <sup>1</sup>
Pepsinogen	gastric <sup>1</sup>
HCG	trophoblastic <sup>2</sup>

VMA = Vanillylmandelic acid; HVA = homovanillic acid.

<sup>1</sup> Only in high-risk areas/high-risk subjects.

<sup>2</sup> In patients who have had a previous hydatidiform mole.

# NESSUN MARKER SIERICO AIUTA NELLA SCELTA CLINICA

**Table 1:** Main tumor markers used in clinical practice.

Tumor marker	Associated malignancies
Alpha-fetoprotein (AFP)	Hepatocellular carcinoma, germ cell tumor
Beta-2-microglobulin	Multiple myeloma
Beta chorionic gonadotropin	Choriocarcinoma, germ cell tumor
CA 125	Ovarian, lung, endometrial
CA 15-3	Breast
CA 19-9	Pancreas, biliary tract, colorectal, gastric, ovarian (mucinous tumor)
CA 72-4	Stomach, ovarian
Calcitonin	Thyroid (medullary)
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Colorectal, gastric, esophageal adenocarcinoma, non small cell lung cancer, breast
Chromogranin A	Neuroendocrine tumors
CYFRA 21-1	Non-small-cell lung cancer
Her-2-neu	Breast
HE-4	Ovarian
Neuron specific enolase (NSE)	Neuroendocrine tumors, small cell lung cancer
ProGRP	Small cell lung cancer
Total and free prostate specific antigen (PSA)	Prostate
S100	Malignant melanoma
Squamous cell carcinoma antigen (SCC)	Squamous cancers
Thyroglobulin	Thyroid

I markers sierici sono  
invece utili nel  
follow up

**Table 3.** Serum markers that may be used in postoperative surveillance and monitoring therapy in different cancers

Cancer	Marker(s)
Colorectal	CEA
Hepatocellular	AFP
Pancreatic	CA 19-9
Ovarian	CA 125
Breast	CA 15-3
Prostate	PSA
Germ cell	AFP, HCG
Lung (non-small cell)	CYFRA 21-1, SCC
Lung (small cell)	NSE, proGRP
Melanoma	S100
Trophoblastic	HCG
Thyroid (differentiated)	thyroglobulin

SCC = Squamous cell carcinoma; NSE = neuron-specific enolase.

# I markers tissutali sono utili predittori

MARCATORE	TUMORE	SEDE	FINALITA'
ALK	NSCLC, LINFOMA GR CELL.	TUMORE	PREDITTIVO
BCL2	LINFOMI, LEUCEMIA	LINFOCITI, MIDOLLO	PREDITTIVO
BCR-ABL	LEUCEMIA MIELOIDE	MIDOLLO	PREDITTIVO
BRAF V600E	MELANOMA, COLON	TUMORE	PREDITTIVO, PROGNOSI
BRCA1 E BRCA2	MAMMELLA, OVAIO ecc	TUMORE, SIERO	PREDITTIVO, PROGNOSI
C-KIT PDGFRA	GIST	TUMORE	PREDITTIVO, PROGNOSI
EGFR	NSCLC; COLON	TUMORE	PREDITTIVO
ESR 1	MAMMELLA	TUMORE	PREDITTIVO
RECETTORE ESTROGENI	MAMMELLA	TUMORE	PREDITTIVO, PROGNOSI
FGFR 2	COLANGIOCARCINOMA	TUMORE	PREDITTIVO
FOUNDATION ONE	TUMORI SOLIDI	TUMORE	PREDITTIVO

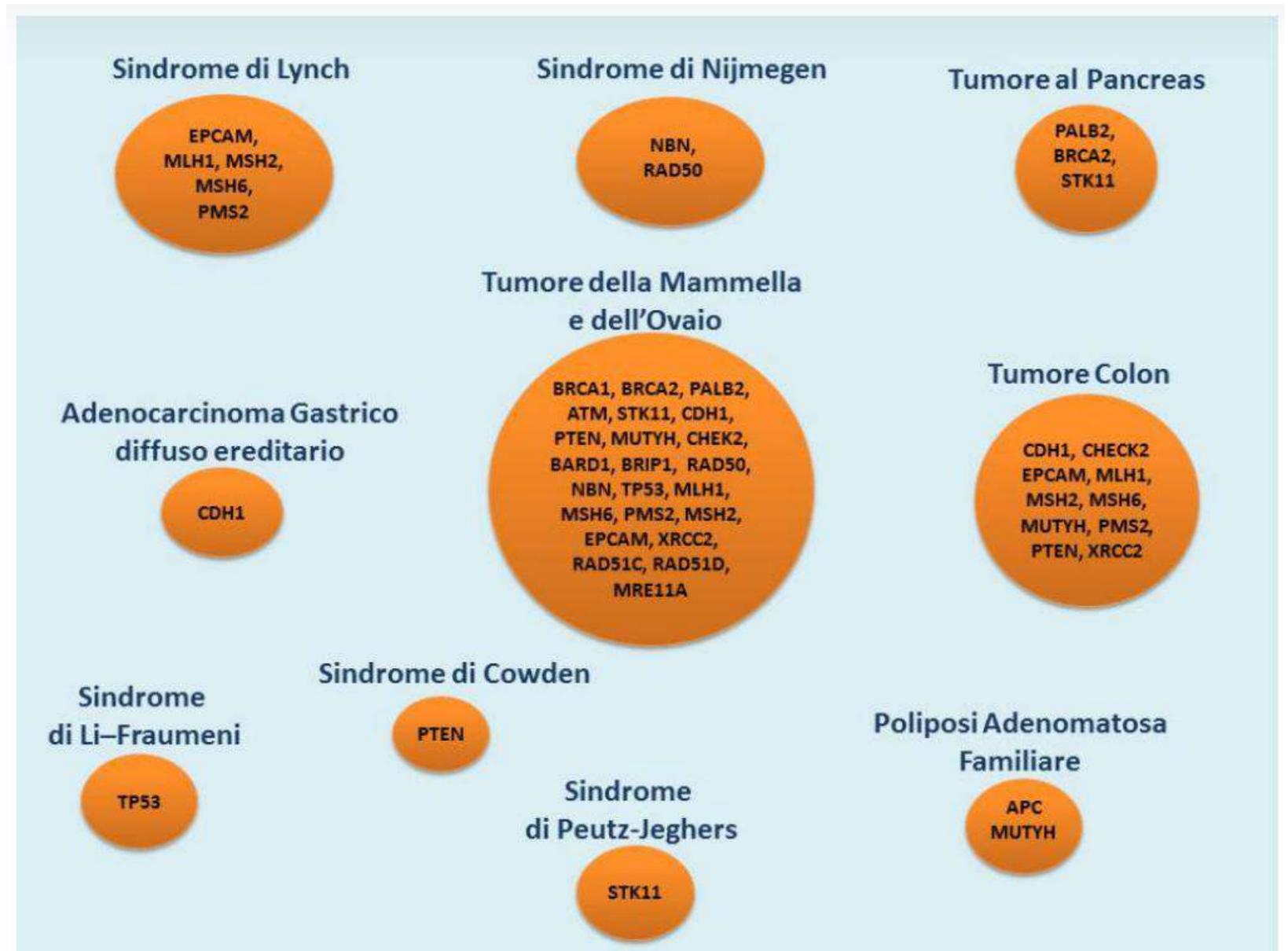
# I markers tissutali sono utili predittori

MARCATORE	TUMORE	SEDE	SIGNIFICATO
HER 2	MAMMELLA,STOMACO	TUMORE	PREDITTIVO,PROGNOSI
IDH 1 IDH2	GLIOMA,COLANGIOCA	TUMORE	PREDITTIVO
KRAS	NSCLC,COLON	TUMORE	PREDITTIVO
MSI MSS	TUMORI SOLIDI	TUMORE	PREDITTIVO
NTRK	TUMORI SOLIDI	TUMORE	PREDITTIVO
PIK3CA	MAMMELLA,COLON,NSCL	TUMORE	PREDITTIVO
PDL1 PD1	TUMORI SOLIDI	TUMORE	PREDITTIVO
RET	NSCLC,TIROIDE	TUMORE	PREDITTIVO
ROS 1	NSCLC	TUMORE	PREDITTIVO

# I markers tissutali sono utili predittori

MARCATORE	TUMORE	SEDE	SIGNIFICATO
ONCOTYPE DX	MAMMELLA	TUMORE	PREDITTIVO,PROGNOSI
MAMMAPRINT	MAMMELLA	TUMORE	PREDITTIVO,PROGNOSI
TUMOR MUTAT. BURDEN	TUMORI SOLIDI	TUMORE	PREDITTIVO
UGT1A1	FLUOROPIRIMIDINE	SIERO	PREDITTIVO TOX
DYPD	FLUOROPIRIMIDINE	SIERO	PREDITTIVO TOX
UPA - PAI -1	MAMMELLA	TUMORE	PREDITTIVO,PROGNOSI

# MUTAZIONI LEGATE AL CANCRO



# Geni, familiarità e cancro (AIRC 2024)

- Il cancro non è generalmente una malattia ereditaria. Esistono però alcune varianti genetiche che possono **predisporsi a un maggiore rischio** di sviluppare alcuni tipi di tumore e che possono essere ereditate da uno o da entrambi i genitori. Un maggiore rischio non equivale alla certezza di avere la malattia nel corso della vita, ma ne aumenta la probabilità. **(AIRC 2024)**
- **I tumori ereditari sono circa il 15-17 per cento del totale.** Ogni anno, sulla base di recenti studi, i casi di tumori ereditari diagnosticati in Italia potrebbero essere circa 60 mila. Le mutazioni responsabili delle forme familiari di cancro sono in genere **varianti difettose di geni chiamati oncosoppressori**, cioè che ostacolano la formazione dei tumori, o di geni coinvolti nei **processi di riparazione dei danni al DNA**

# Geni, familiarità e cancro (AIRC 2024)

- Tra le mutazioni associate a tumori in diverse parti del corpo, le più note sono quelle dei **geni BRCA1** e **BRCA2**, che nei portatori, rispetto alla popolazione generale, aumentano nettamente il rischio di tumore al seno, sia in femmine e maschi, sia all'ovaio, nelle femmine. Vi è aumentato rischio di ca pancreas e ca prostata giovanile.
- Mutazioni del **gene APC** (Adenomatous Polyposis Coli) possono invece provocare la **poliposi adenomatosa familiare**.
- Altre sindromi, raggruppate sotto la sigla **MEN** (Multiple Endocrine Neoplasia) sono caratterizzate da diverse combinazioni di tumori benigni e maligni in vari tessuti, in particolare in quelli ghiandolari endocrini, dalla tiroide al pancreas, con formazioni tumorali in altri tessuti e talvolta anomalie di altro tipo.

# DGR 71-8681 Regione Piemonte

“

*La Regione Piemonte è stata la prima in Italia a strutturare percorsi diagnostici nell'ambito dei tumori eredo-familiari. Già con determinazione n. 485/1999, è stato approvato il Progetto sperimentale di rete di Unità funzionali multidisciplinari di riferimento per la diagnosi genetica dei tumori ereditari, al quale è stato dato pratico avvio tra la fine del 2000 e l'inizio del 2001. Con D.G.R. n. 71-8681 del 29.03.2019, sono state approvate le disposizioni in merito alla diagnosi precoce del tumore della mammella e dell'ovaio, in soggetti sani con diagnosi di rischio eredo-familiare, individuando il **codice di esenzione D99, per i portatori di mutazione genetica BRCA1 e BRCA2** e definendo i relativi percorsi di presa in carico, nell'ambito di un programma di screening dedicato, che si integra con il programma istituzionale di screening oncologici, attivo in Piemonte*

”

# Determina Regione Piemonte 750/2019

“

*Con determinazione n. 750/2019 sono state definite le modalità di presa in carico dei soggetti con mutazione BRCA1 e BRCA2, **identificando i centri deputati all'esecuzione degli esami**. Le prestazioni erogate in regime di esenzione D99, pertanto, vengono effettuate a favore di soggetti sani, portatori di mutazione, sia maschi, sia femmine e rientrano nei programmi di screening, per i quali i tempi per le chiamate sono definiti per ogni paziente, essendo in presenza, appunto, di persone non malate, ma sottoposte a percorsi di prevenzione personalizzata. Tali esami vengono dunque eseguiti presso i **centri afferenti alla rete regionale**, nell'ambito della quale vengono effettuate le prestazioni del programma **"Prevenzione Serena"**. Nei medesimi percorsi di prevenzione, inoltre, a fronte di persone con mutazione del BRCA1/2, viene dagli specialisti comunemente posta anche l'eventuale opzione, oltre che di screening personalizzato, anche di mastectomia bilaterale e/o ovariectomia, a scopo profilattico, effettuate a carico del SSR.*

”



THE

# THE ANGELINA EFFECT

Angelina Jolie's double mastectomy puts genetic testing in the spotlight. What her choice reveals about calculating risk, cost and peace of mind.

BY JEFFREY KLUGER & ALICE PARK

ANGELINA

JOLIE