

I marker tumorali sono sostanze prodotte dal tumore che circolano nel sangue in quantità dosabile, e i cui livelli riflettono l'evoluzione clinica del tumore stesso. Essi rivestono un ruolo importante nella diagnosi e soprattutto nel follow-up di una neoplasia: livelli progressivamente più alti di un particolare marker tumorale indicano inevitabilmente l'avanzamento della malattia neoplastica. Per valutare l'adeguatezza di un marker tumorale bisogna conoscere la sua sensibilità e la sua specificità. La sensibilità è la capacità di rilevare la presenza di tumore: per esempio, un marker con una sensibilità del 70% è capace di rilevare la presenza del tumore nel 70% dei pazienti affetti, ma questo vuole anche dire che 30 pazienti su 100 avranno il tumore e allo stesso tempo valori normali di marker tumorali (i cosiddetti "falsi negativi"). La specificità è invece la capacità del marker di essere elevato solo in caso di neoplasia, e di essere invece assente in corso di altre malattie: per esempio, un marker con una specificità del 70% risulta positivo nel 70% dei casi per una specifica neoplasia, ma 30 pazienti su 100 avranno livelli elevati del marker in presenza di un diverso tipo di tumore o di una patologia benigna (i cosiddetti "falsi positivi"). Un concetto di fondamentale importanza per intendere l'utilità generale dei marker tumorali è che essi non hanno mai una sensibilità e una specificità del 100%: accade assai frequentemente nella pratica clinica di osservare dei risultati falsamente negativi oppure falsamente positivi. E' proprio per tale motivo che i marker tumorali non sono tanto utili in fase diagnostica, quanto piuttosto nel follow-up: l'abbassarsi o l'elevarsi dei suoi livelli riflette l'andamento clinico della neoplasia. Di conseguenza, i marker tumorali hanno due principali utilità: la prima è quella di valutare la risposta al trattamento (il valore precedente e quello successivo al trattamento indicano la sua efficacia), e la seconda è di identificare la comparsa di una eventuale recidiva o metastasi. Facciamo un esempio: se un paziente con un carcinoma localizzato al colon ha un CEA elevato al momento della diagnosi, ci si dovrà aspettare che dopo l'intervento chirurgico effettuato con intento curativo il CEA si normalizzi. L'eventuale persistenza di un suo valore elevato dovrà mettere in allarme il medico, che quindi dovrà escludere la presenza di lesioni neoplastiche a distanza, sfuggite alle indagini strumentali iniziali. Si evince, in tal modo, che la diagnosi precoce delle recidive dopo intervento chirurgico è uno degli aspetti più vantaggiosi dell'uso dei marker tumorali. Esporremo qui di seguito quali sono i marker tumorali più importanti, in ordine alfabetico. Saranno indicati i valori normali, anche se vi potranno essere delle notevoli variazioni legate ai singoli laboratori: nel referto del test, bisogna sempre osservare il range dei valori che sono normali per un determinato laboratorio. L'emivita di un marker è un altro dato importante, perché permette di calcolare il periodo minimo che deve passare quando si voglia ripetere il test: per fare un esempio pratico, sapendo che l'emivita del CEA si conta nell'arco di settimane e non di ore o giorni, si potrà comprendere come mai il CEA ritorni a livelli normali solo dopo 30-45 giorni dalla resezione completa di un tumore che lo produce.

**ALFA-FETOPROTEINA (alfa-FP) |** Livelli normali: inferiori a 25 mcg/l Emivita: 6 giorni. Aumentato in caso di: carcinoma epatocellulare (80% dei casi), cancro testicolare di tipo non-seminoma (60% dei casi), tumori ovarici (coriocarcinoma, teratocarcinoma, carcinoma embrionale), dello stomaco, e del colon. E' da ricordare che i suoi valori sono elevati anche in caso di patologie non neoplastiche: gravidanza, sofferenza fetale, difetti di chiusura del tubo neurale, cirrosi epatica, epatite virale, e morbo di Crohn. La probabilità che un paziente abbia un carcinoma epatocellulare in base all'alfa-FP dipende anche dal suo valore: poco probabile se inferiore a 20, possibile se compreso tra 100 e 350, probabile se compreso tra 350 e 500, e altamente probabile se superiore a 1000 (mcg/L).

**BETA-2-MICROGLOBULINA |** Livelli normali: inferiori a 2 mcg/ml. E' un componente degli antigeni HLA presenti su tutte le cellule nucleate. Aumentata in caso di: mieloma multiplo, linfoma, leucemia linfocitica cronica e, raramente, in caso di cancro renale, malattie infiammatorie croniche, e processi epatitici.

**BETA-HCG** | Livelli normali: inferiori a 1 ng/ml. Emivita: 24 ore. Mentre la catena alfa è la stessa di quella degli ormoni FSH, LH, e TSH, la catena beta è specifica per la gonadotropina corionica (HCG) e ne determina l'attività biologica. Questo marker è aumentato in caso di: cancro testicolare di origine germinale, coriocarcinoma dell'utero, gravidanza normale. Assente negli uomini.

**CA 15-3** | Livelli normali: inferiori a 25 U/ml. Emivita: inferiore a 2 settimane. Aumentato in caso di: carcinoma mammario e, più raramente, in caso di cancro ovarico, coloretale, polmonare, patologie benigne del seno, malattie epatobiliari, e malattie autoimmunitarie. In alcuni laboratori, questo marker è stato sostituito dal CA 27-29, che è perfettamente equivalente al CA15-3.

**CA 19-9** | Livelli normali: inferiori a 37 U/ml. Aumentato in caso di: cancro pancreatico, gastrico, coloretale, melanoma, e patologie benigne (malattie epatobiliari e polmonari). In corso di pancreatite acuta, il CA 19-9 può arrivare fino a valori di 16.000 U/ml. E' importante notare che circa l'1% dei soggetti normali ha un CA 19-9 costituzionalmente elevato, per motivi genetici.

**CA 125** | Livelli normali: inferiori a 35 U/l. Emivita: 5 giorni. Aumentato in caso di cancro ovarico, polmonare, linfomi non-Hodgkin (40% dei casi), e affezioni benigne: endometriosi, cisti ovariche, mastopatia fibrocistica, cirrosi epatica, pancreatite acuta, e gravidanza. In caso di cancro ovarico, un aumento del CA 125 in assenza di lesioni rilevabili alle indagini strumentali radiologiche può autorizzare un intervento di una seconda laparotomia esplorativa ("second look").

**CALCITONINA** | Livelli normali: inferiori a 0.1 ng/ml. Emivita: 12 minuti. E' un ormone polipeptidico prodotto dalle cellule C della tiroide. Aumentata in caso di: carcinoma midollare della tiroide e, raramente, altri tipi di tumore.

**CEA** | Livelli normali: inferiori a 5 ng/ml. Il nome deriva da "Carcino-Embryonic Antigen", ed è dovuto al fatto che si tratta di una glicoproteina normalmente espressa nei tessuti fetali. Emivita: alcune settimane. Aumentato in caso di: cancro coloretale, di mammella, polmone, stomaco, pancreas, fegato, e molti altri. Malattie infiammatorie intestinali, epatobiliari e lesioni polmonari benigne possono far aumentare i livelli di CEA. Anche il fumo di sigaretta può produrre questo effetto, ma i valori in genere sono compresi tra 5 e 10 ng/ml.

**D-DIMERO** | Di solito non si pensa al D-dimero come ad un marker tumorale, perché esso è perlopiù usato in caso di sospetta embolia polmonare o coagulazione intravascolare disseminata. Tuttavia, i livelli di D-Dimero sono elevati in alcuni tipi di tumore, ad esempio: mammario, polmonare, coloretale, prostatico, e cervicale. E' stato dimostrato che in caso di cancro mammario, i livelli di D-Dimero sono correlati all'invasione dei vasi linfatici, all'interessamento linfonodale, e allo stadio clinico. In caso di carcinoma coloretale, i livelli di D-Dimero sono correlati alla profondità dell'invasione tumorale al momento dell'intervento chirurgico.

**ENOLASI NEURONE-SPECIFICA (NSE)** | Livelli normali: inferiori a 12 mcg/l. Emivita: 2 settimane. E' un enzima normalmente prodotto dalle cellule del sistema APUD. Aumentato in caso di: neoplasie di origine neuroendocrina, microcitoma polmonare, e neuroblastoma.

**FOSFATASI ACIDA PROSTATICA (PAP)** | Aumentata in caso di: carcinoma prostatico in fase metastatica (85% dei casi) e, raramente, in corso di carcinoma gastrointestinale.

**PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA)** | Livelli normali: inferiori a 4.0 ng/ml. Emivita: circa 5 giorni. Si tratta di una proteina ad attività enzimatica (proteasi serinica, omologa alla callicreina) il cui

ruolo fisiologico è legato alla liquefazione del coagulo seminale dopo l'eiaculazione. Aumentato in caso di neoplasia prostatica, ma anche in molte altre condizioni: ipertrofia prostatica benigna, prostatite, esplorazione rettale, cistoscopia, agobiopsia prostatica, e resezione prostatica transuretrale. Si raccomanda di determinare il PSA almeno 5 giorni dopo l'esecuzione di un'esplorazione rettale, e almeno 1 mese dopo un'agobiopsia. Il PSA è aumentato in quasi tutti i casi di cancro prostatico in fase avanzata: infatti risulta negativo solo nell'1% di tali pazienti.

**TIREOGLOBULINA** | Livelli normali: inferiori a 10 ng/ml. Emivita: alcune settimane. Aumentata in caso di: cancro tiroideo e patologie benigne della tiroide (tiroidite, gozzo tossico, morbo di Basedow).