

1979: viene purificato il **PSA**, l'antigene prostatico specifico, un enzima proteolitico prodotto dalla prostata il cui ruolo è sostanzialmente quello di mantenere fluido il liquido seminale.

Oggi non è più considerato un ottimo marcatore tumorale (scarsa specificità e scarsa sensibilità*); nei casi sospetti è quindi opportuno procedere con altri tipi di indagine (esplorazione rettale, prelievo bioptico).

Molto **utile** la sua misurazione rimane nella **diagnosi di ricorrenze dopo trattamento chirurgico e per seguire la risposta ad un trattamento farmacologico.**

*il PSA non distingue fra tumore e ipertrofia prostatica;
20% pazienti con tumore alla prostata ha PSA normale

Marcatori tumorali utilizzati nella pratica clinica

Biomarcatore	Tumore studiato	Altre condizioni che ne determinano l'innalzamento
PSA	Prostata	Prostatite, ipertrofia prostatica benigna
PAP	Prostata	Leucemia, linfoma non-Hodgkin, osteoporosi, cirrosi, embolia polmonare
CA 125	Ovaio, utero, cervice ut.	Endometriosi, malattia infiammatoria pelvica, pancreatitici, epatopatie, mestruazioni, gravidanza
CA 15-3	Mammella, ovaio, polmone	Endometriosi, malattia infiammatoria pelvica, epatite, gravidanza, lattazione
CA 19-9	Pancreas, stomaco, tratto biliare	Pancreatite, cirrosi
CEA	Colon-retto, mammella, stomaco, polmone, pancreas, midollo, rene, tiroide, fegato, linfomi	Fumo di sigaretta, epatopatia, pancreatite, malattie infiammatorie intestinali
AFP	Fegato, testicolo, ovaio	Epatite, cirrosi, gravidanza
HCG	Testicolo, ovaio, fegato, stomaco, pancreas	Gravidanza, uso di marijuana
NSE	Neuroblastoma, tumore di Wolms, melanoma, tiroide, reni, pancreas, testicolo	
SCC	Cervice uterina	
TPA	Tumori solidi	Infiammazioni
TG	Tiroide (papillare e follicolare)	
CYFRA 21-1	Polmone (NSCLC)	
LDH	Tumori solidi e liquidi	Epatopatia, infiammazione, infarto, sindrome nefrosica
Ferritina	Fegato, linfoma di Hodgkin	Anemia sideropenica, terapia marziale
Ormoni	Tessuto di riferimento	

Tabella 1.13. Condizioni che determinano effetti significativi sulla concentrazione dei biomarcatori

<i>Condizione</i>	<i>Biomarcatore</i>	<i>Effetto</i>
Attività fisica intensa	PSA	Aumento
Gravidanza	AFP, hCG, CA125, TG	Aumento
Ciclo mestruale	CA 125	Aumento
Attività sessuale	PSA	Variabile
Esplorazione rettale	PSA	Aumento
Agobiopsia prostatica	PSA	Aumento
Agobiopsia tiroidea	TG	Aumento
Traumi peritoneali	CA 125	Aumento

Tabella 1.14. Patologie benigne nelle quali si osservano aumenti significativi dei biomarcatori

<i>Condizione</i>	<i>Biomarcatore</i>	<i>Effetto</i>
Epatopatie e cirrosi	CEA, CYFRA 21-1, CA 19-9, CA 15-3	Incremento
Colelitiasi	CA 19-9	Incremento
Ittero	CEA, CA 19-9, CA 15-3, CYFRA 21-1	Incremento
Pancreatite acuta/cronica	CA 19-9, CA 125, CA 50	Incremento
Ipertrofia prostatica, prostatite	PSA	Incremento
Insufficienza renale cronica	CEA, CA 50, CA 125, TG, NSE	Incremento
Malattie respiratorie	CEA, TPA, CYFRA 21-1	Incremento
Malattie autoimmuni e reumatiche	Marker mucinici (CA)	Incremento

Quando richiedere il dosaggio dei marcatori tumorali?

Screening della popolazione asintomatica

- nella maggior parte dei casi ha **poco significato** date le basse sensibilità e specificità dei marcatori tumorali e la bassa incidenza dei tumori nella popolazione asintomatica. Può essere fonte di falsi positivi.
- utile nello:
 - screening di epatomi nella popolazione cinese, caratterizzata da elevatissimo tasso di incidenza di questo tumore (ricerca dell'AFP)
 - screening del tumore ovarico in pazienti con familiarità (CA 125, dosaggi seriatì per valutare aumento)
 - screening del tumore della prostata tra i 50 e i 70 anni (PSA) unito all'esplorazione digito-rettale, soprattutto nella popolazione afro-americana

Utilizzo dei marcatori tumorali nella diagnosi

- date le basse sensibilità e specificità dei marcatori tumorali,
 - da soli non bastano per permettere diagnosi sicura di tumori
 - non sono in grado, spesso, di distinguere tra tumore benigno e maligno
- approcci utili per migliorare il loro potere diagnostico:
 - utilizzare marcatori multipli (molto costoso)
 - misurare il loro aumento nel tempo

Utilizzo dei marcatori tumorali nel **monitoraggio del trattamento**

- Per questo scopo **sono molto utili**
 - se **dopo asportazione chirurgica** del tumore i livelli sierici di marcatori tumorali rimangono alti significa che l'asportazione non è stata completa o che siamo in presenza di metastasi
 - **durante trattamento chemioterapico**, valutare l'andamento dei marcatori è un'indicazione di efficacia della terapia e può essere utile anche per la scelta del farmaco più adatto ad ogni singolo caso

Utilizzo dei marcatori tumorali nella **ricerca di recidive**

Sono utili indicatori della presenza di recidive **quando il loro livello nel sangue si alza di nuovo** a distanza di tempo dalla asportazione chirurgica del tumore

Nessun marcatore oggi ha la caratteristica di marcatore ideale

- 1. Specificità del 100%** (riscontrabile SOLO nei pazienti portatori della neoplasia)
- 2. Sensibilità del 100%** (riscontrabile in TUTTI i pazienti portatori di neoplasia)

Necessità di nuovi marcatori: **MARCATORI MOLECOLARI**
legati ad **eventi genetici**.

Questi marcatori sono caratterizzati da:

- specificità, sensibilità analitica
- sono **molto informativi per scelte terapeutiche mirate**

IL DNA E' IL BIOMARCATORE PIU' SENSIBILE PRESENTE IN NATURA



Testpaternita.it
Kit per effettuare il TEST attraverso il DNA


Nuovo prodotto in
ESCLUSIVA EUROPEA

**All'interno
del sito:**

- Il Test
- Il Kit fai da te
- Procedura e Prezzi
- Istruzioni Dettagliate
- Domande Frequenti
- Richiedi il Kit

Per ulteriori informazioni:

- Contattare un nostro
inservicabile al numero:
338 - 961.76.61
- Inviare un e-mail a
info@testpaternita.it
- [Consultare le FAQ](#)



*Con il test di paternità
elimini ogni dubbio*

**Un Test di Paternità (Test del dna) stabilisce se un presunto padre
è il padre biologico di un bambino.**

Il test è comunemente ordinato da un individuo o una coppia che
vorrebbe sapere se l'uomo in questione sia o meno il padre biologico
del bambino, per ragioni di custodia, mantenimento, o
semplicemente per mettersi l'animo in pace.
Il test può essere usato anche per altri motivi:
- stabilire la relazione tra una donna e un particolare bambino, in

Test non invasivi: il materiale di partenza da cui estrarre il DNA è di facile reperibilità (sangue, midollo osseo, preparazioni cellulari e biopsie di tessuto).

I test molecolari nella **DIAGNOSI E PREDIZIONE DI MALATTIA**

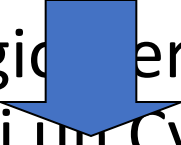
1. La definizione della base genetica di molte malattie permette di fare diagnosi certe.
2. Valenza predittiva per le malattie di origine genetica (Corea di Huntington) ma anche per malattie multifattoriali in cui c'è una componente genetica (predizione rischio di insorgenza-BRCA1* mutation and Breast cancer).
3. Individuazione di portatori sani.

*BRCA1 è un gene oncosoppressore che codifica per una proteina, denominata proteina di suscettibilità al cancro della mammella tipo 1 (dall'inglese Breast Cancer Type 1 susceptibility protein), che interviene nel controllo del ciclo cellulare.

I test molecolari nella **DEFINIZIONE DI TERAPIA**

La definizione della base genetica della capacità degli individui di rispondere in maniera diversa ai trattamenti farmacologici (FARMACOGENOMICA) permette di stabilire perché un soggetto è *resistente* o *responsivo* a un determinato medicamento.

Messa a punto di un dosaggio personalizzato (es. Warfarin) in funzione del polimorfismo di un Cyt p450

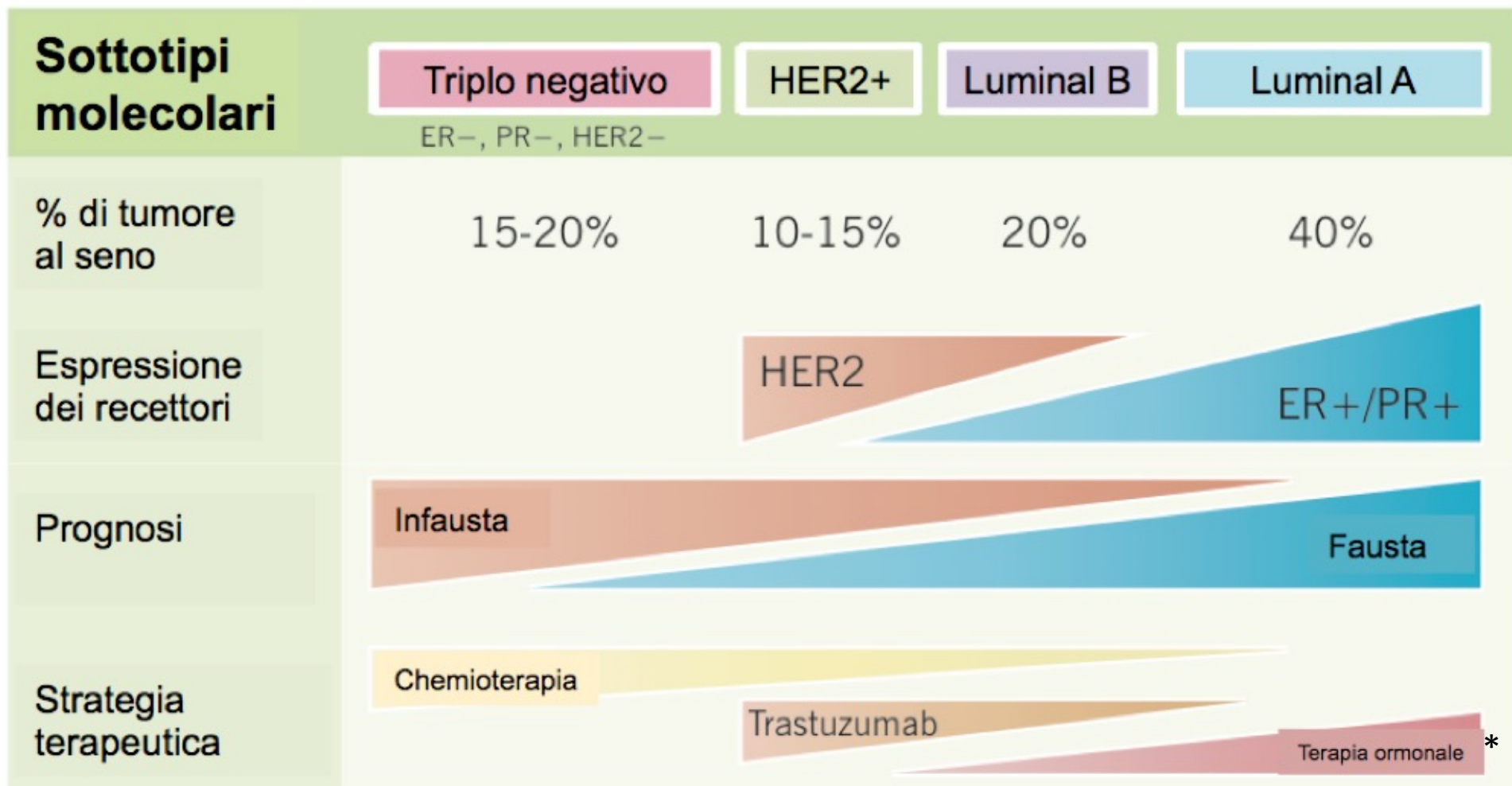


Evento genetico e scelta del (*farmaco*)

Es: carcinoma alla mammella da amplificazione del gene ErbB2 o HER-2(*Trastuzumab - Herceptin*)

Es: tumore del colon-retto da mutazione di KRAS (inutilità dell'approccio terapeutico a base di anticorpi anti EGFR, *Cetuximab, Panitumumab*)

Es: tumore al polmone da mutazioni nel dominio ad attività chinasi di EGFR (*Erlotinib o Gefitinib*)



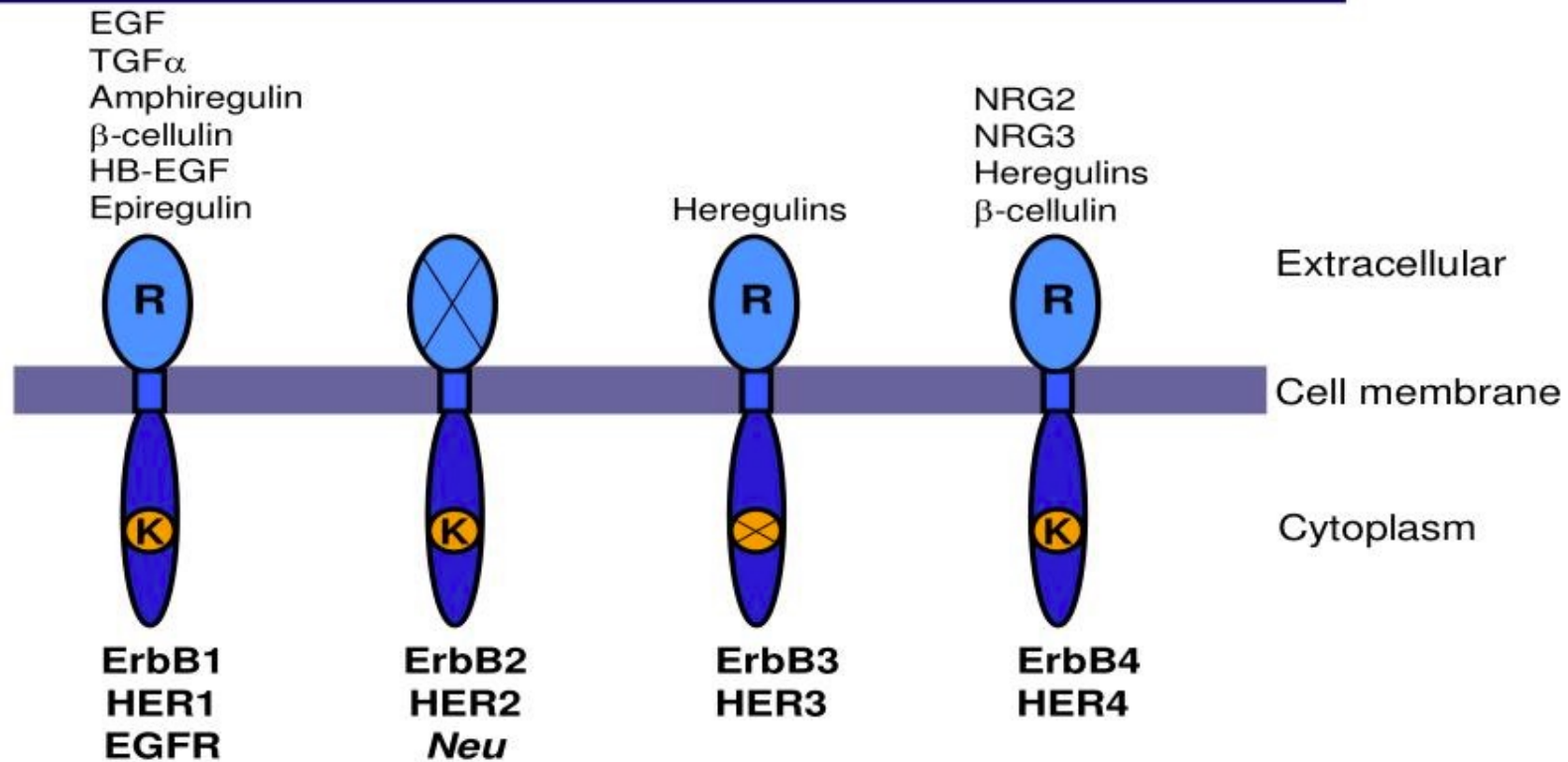
* la terapia ormonale – chiamata anche ormonoterapia o terapia endocrina – ha l'obiettivo di impedire la produzione di ormoni o di bloccarne l'azione di stimolo alla moltiplicazione delle cellule cancerose.

Subtype	Biomarkers	Therapy	Percentage
Luminal A	ER+, PR+/-, HER2- and Ki67 low	Hormonal therapy	30-70
Luminal B	ER+, PR+/-, HER2+/- and Ki67 high	Hormonal therapy Trastuzumab	10-20
HER2-enriched	ER-, PR- and HER2+	Trastuzumab Chemotherapy	15-20
Triple negative/ Basal-like	ER-, PR- and HER2-	Chemotherapy	5-15

Tabella 3: Sottotipi molecolari del tumore della mammella

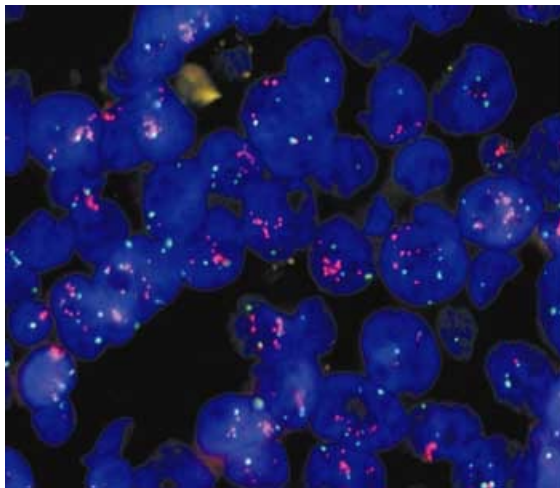
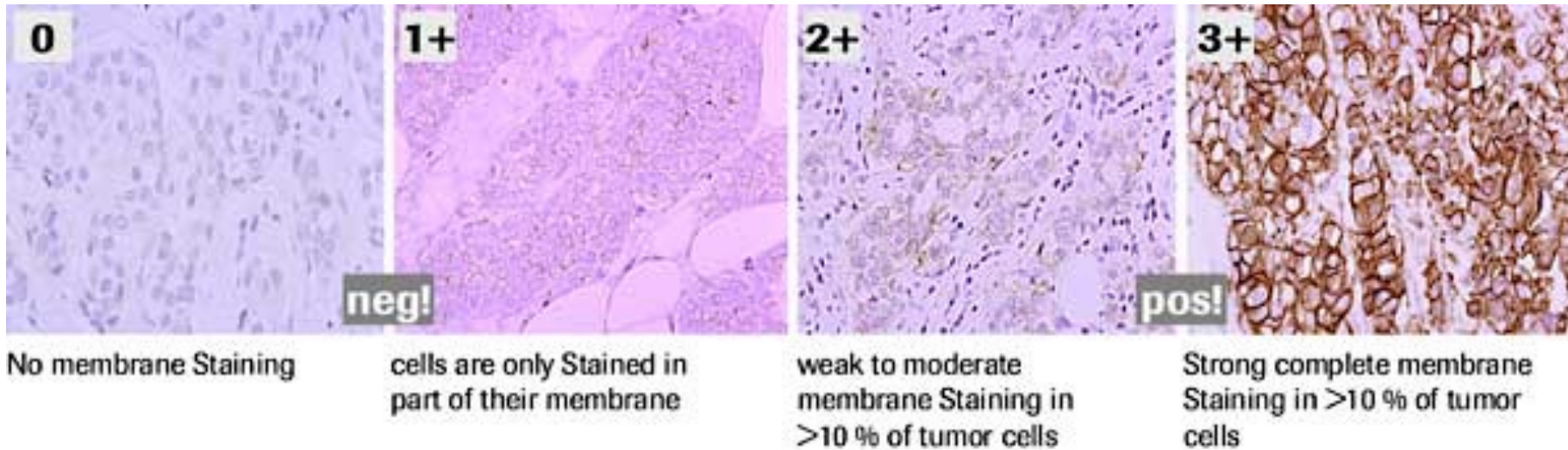
Erb Family of receptor tyrosine kinases

ErbB family of receptor tyrosine kinases (RTKs) and ligands



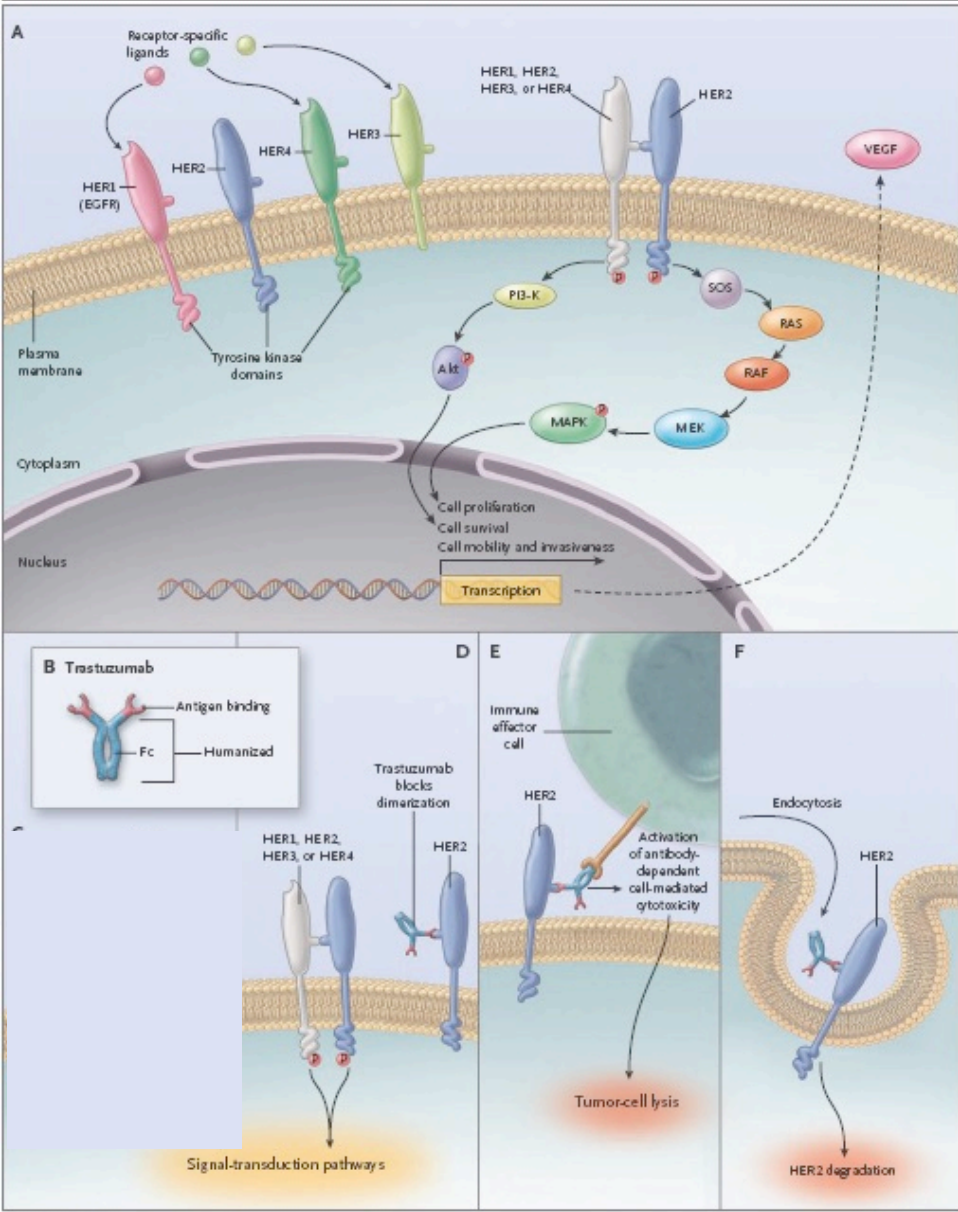
About 25-30% of women who have [metastatic](#) breast cancer overexpress HER-2 receptor

Determination of HER2-protein overexpression (semiquantitative DAKO Hercep Test™)



**Fluorescence in situ hybridisation (FISH)
of HER2 amplification**

Herceptin suppressed HER2 activity through 3 mechanisms of action

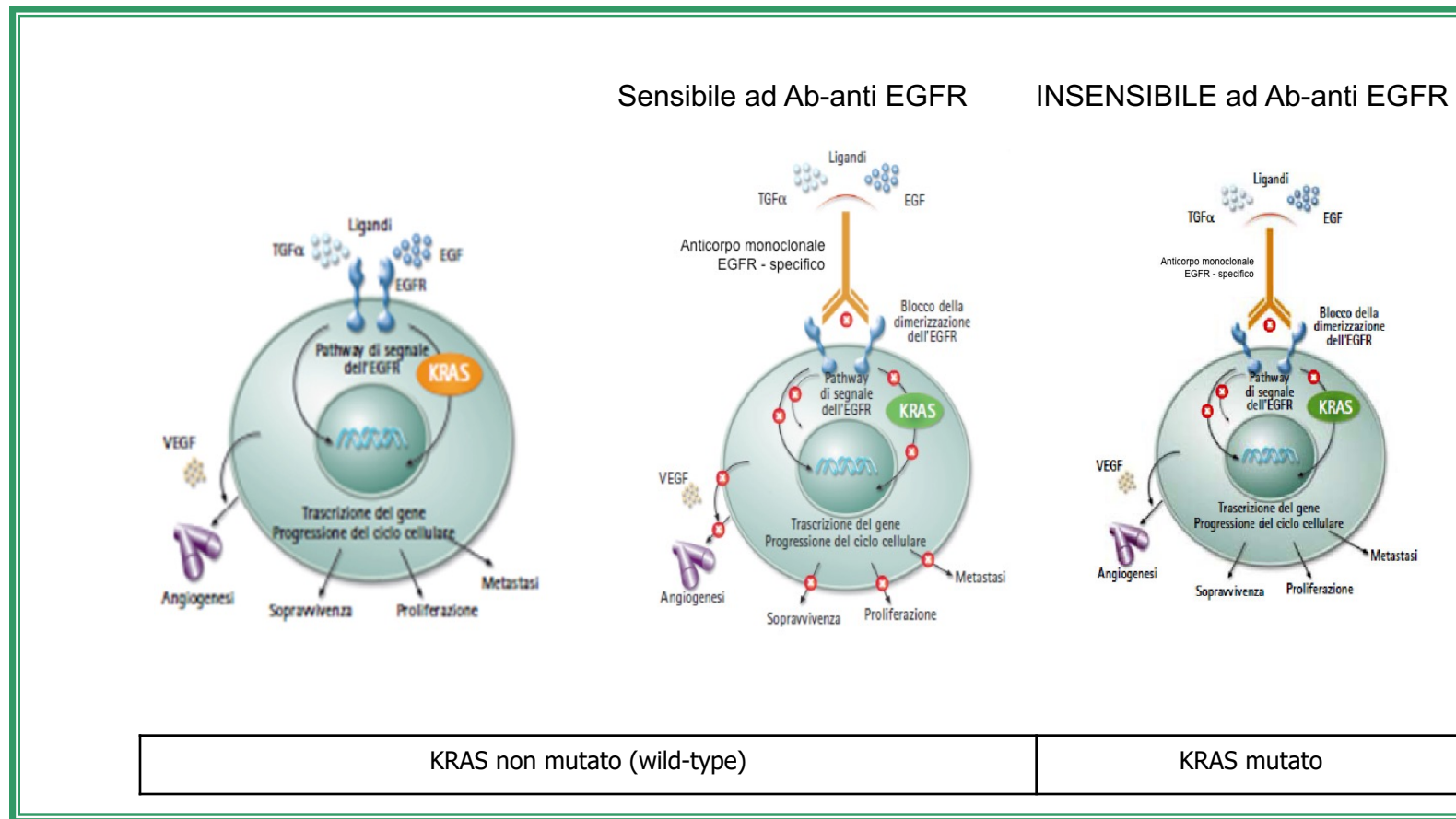


Herceptin
(TrastuzuMab)
anti-HER MAb

Mutazioni di KRAS e tumori

<u>Tumor type</u>	<u>Incidence of ras mutations</u>
Pancreatic Adenocarcinoma	90%
Colon Adenoma	50%
Colon Adenocarcinoma	50%
Seminoma	40%
Lung Adenocarcinoma	30%
Myelodisplatic Syndrome	30%
Acute Myelogenous leukemia	30%
Keratinoacanthoma	30%
Thyroid carcinoma	25%
Melanomas	20%
Bladder carcinoma	6%

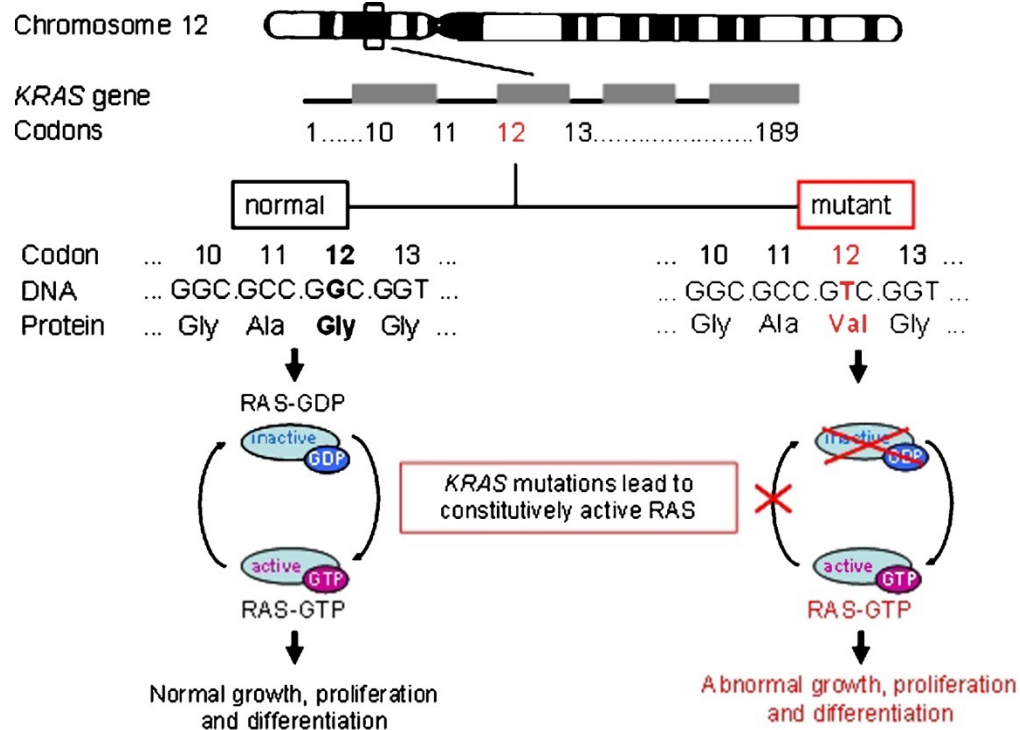
Nel caso del carcinoma del **colon** un trattamento personalizzato con **anticorpi** monoclonali (*Cetuximab*, *Panitumumab*) è possibile intervenendo sul recettore del fattore di crescita **EGF**, che a sua volta blocca la via intracellulare del gene RAS, responsabile di numerosi processi di proliferazione e metastatizzazione del **tumore**.



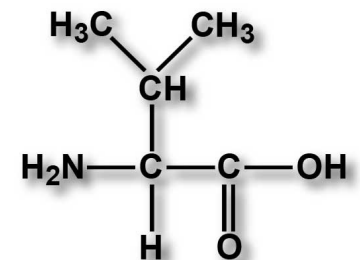
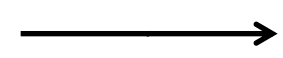
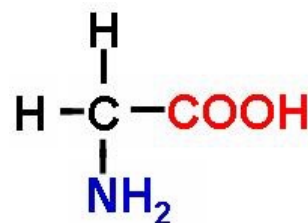
Nei tumori con KRAS mutato, la proteina KRAS risulterà insensibile all'anticorpo anti-EGFR

Sapere se il KRAS di un tumore è normale o mutato può aiutarci a predire la risposta ai farmaci biologici a bersaglio molecolare che agiscono inattivando l'EGFR

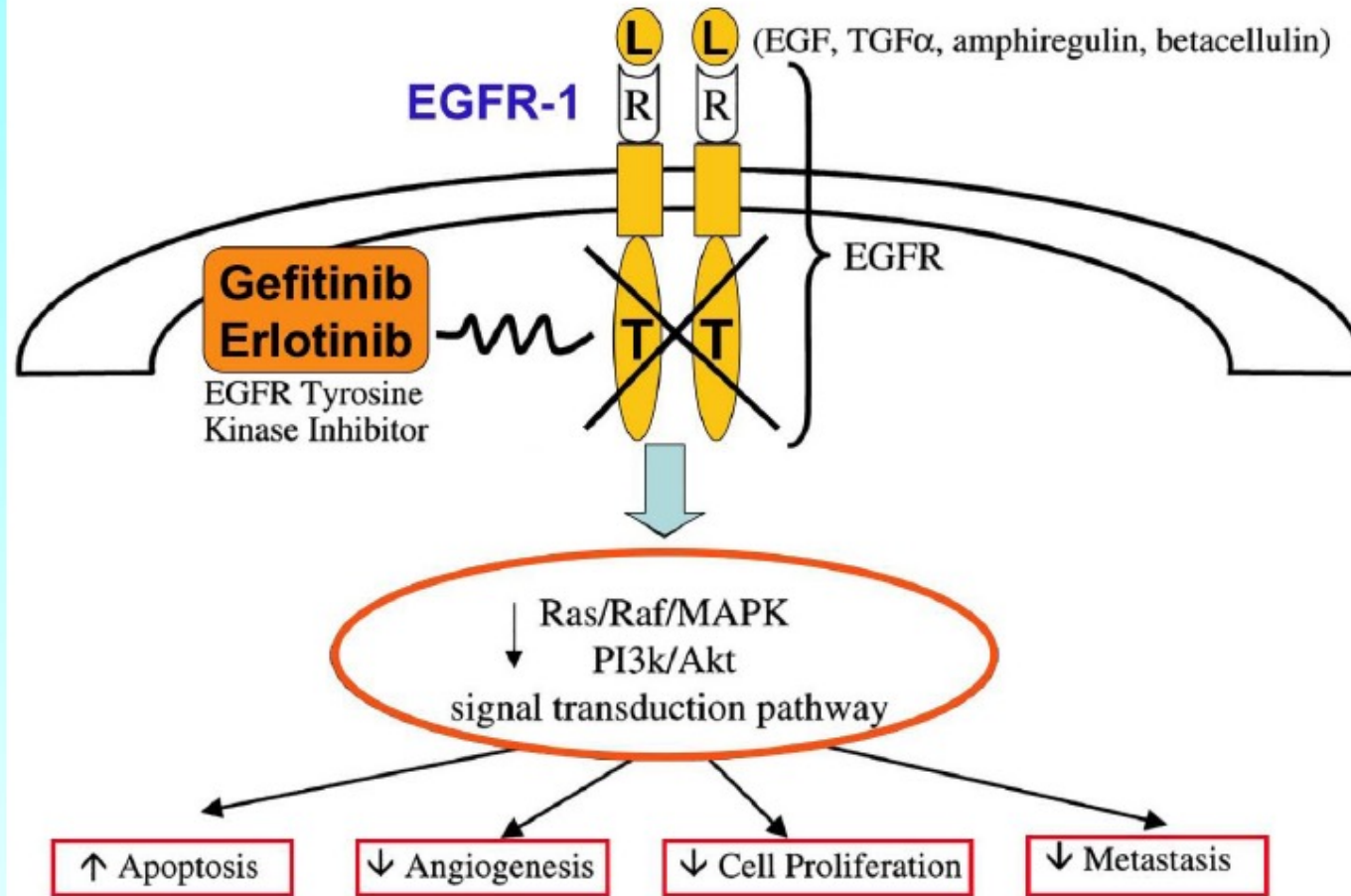
Mutazione K-ras



La mutazione di K-ras più frequente è quella nel codone 12 e consiste nella sostituzione dell'amminoacido glicina con la valina.



L'EGFR è molto espresso e talora mutato nelle cellule di alcuni tipi di carcinomi umani – per esempio nei tumori del polmone



In presenza di mutazioni attivanti l'attività chinasi:

INIBITORI TK: competono con ATP per occupare il domain catalitico impedendo la fosforilazione