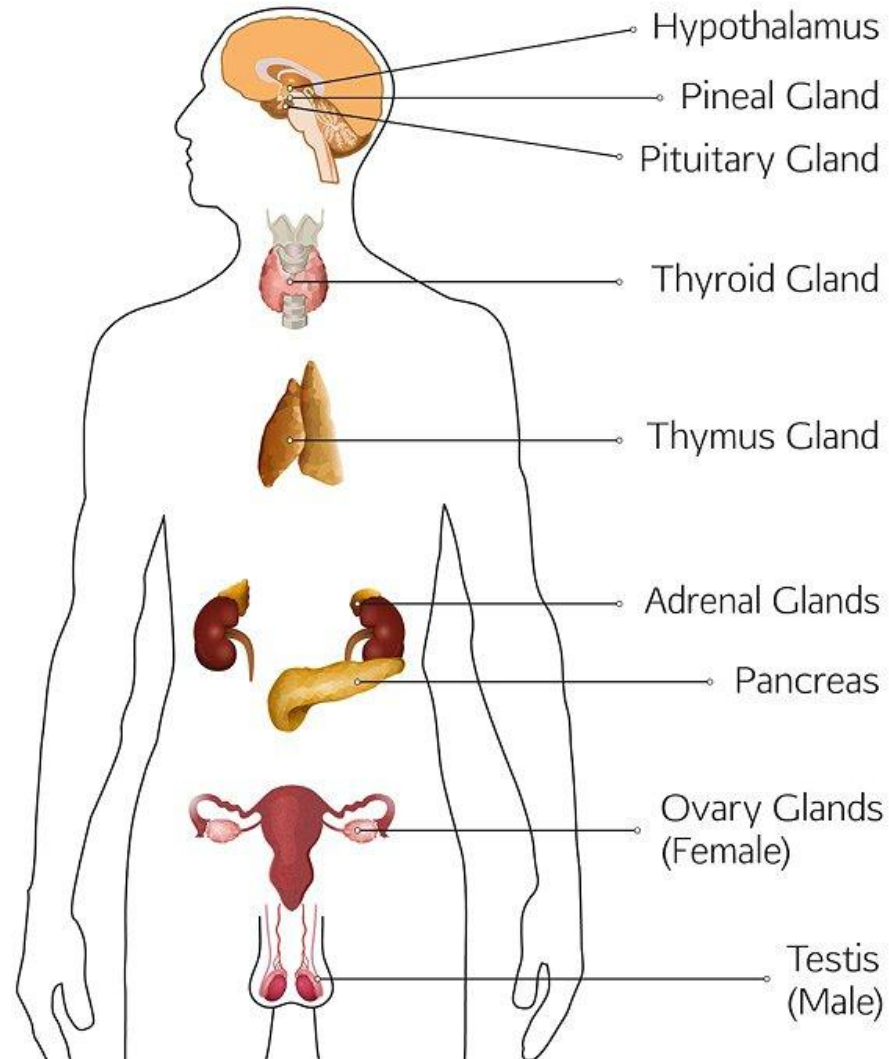


6

Regolazione endocrina

Endocrine System



ipofisi

ghiandola endocrina formata da due porzioni: la **neuroipofisi** o ipofisi posteriore (pars nervosa, o processo infundibolare) derivata dall'**ipotalamo**, e l'**adenipofisi** (preipofisi o ipofisi anteriore)

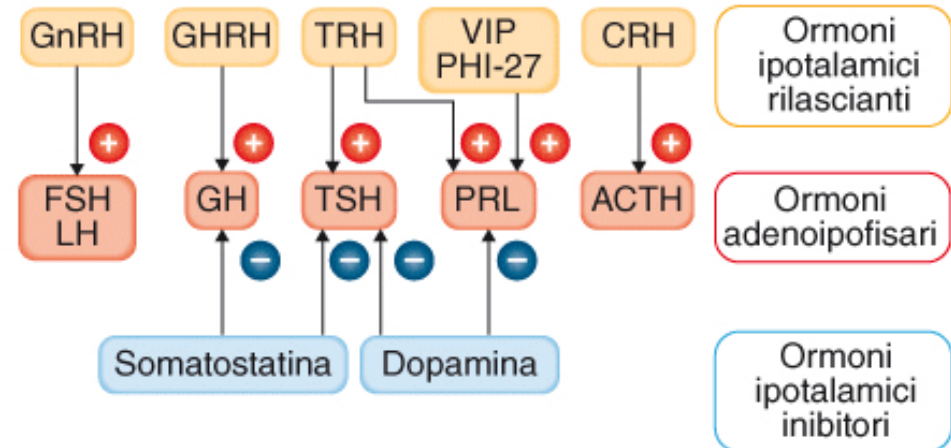
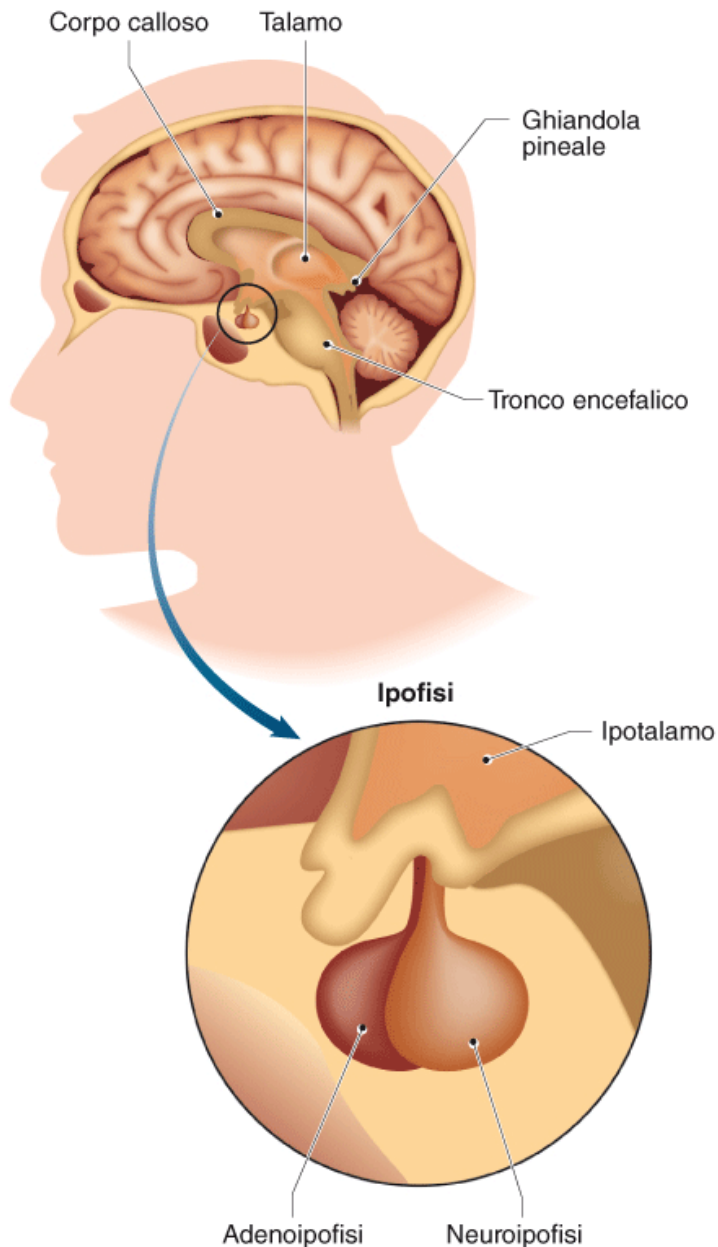
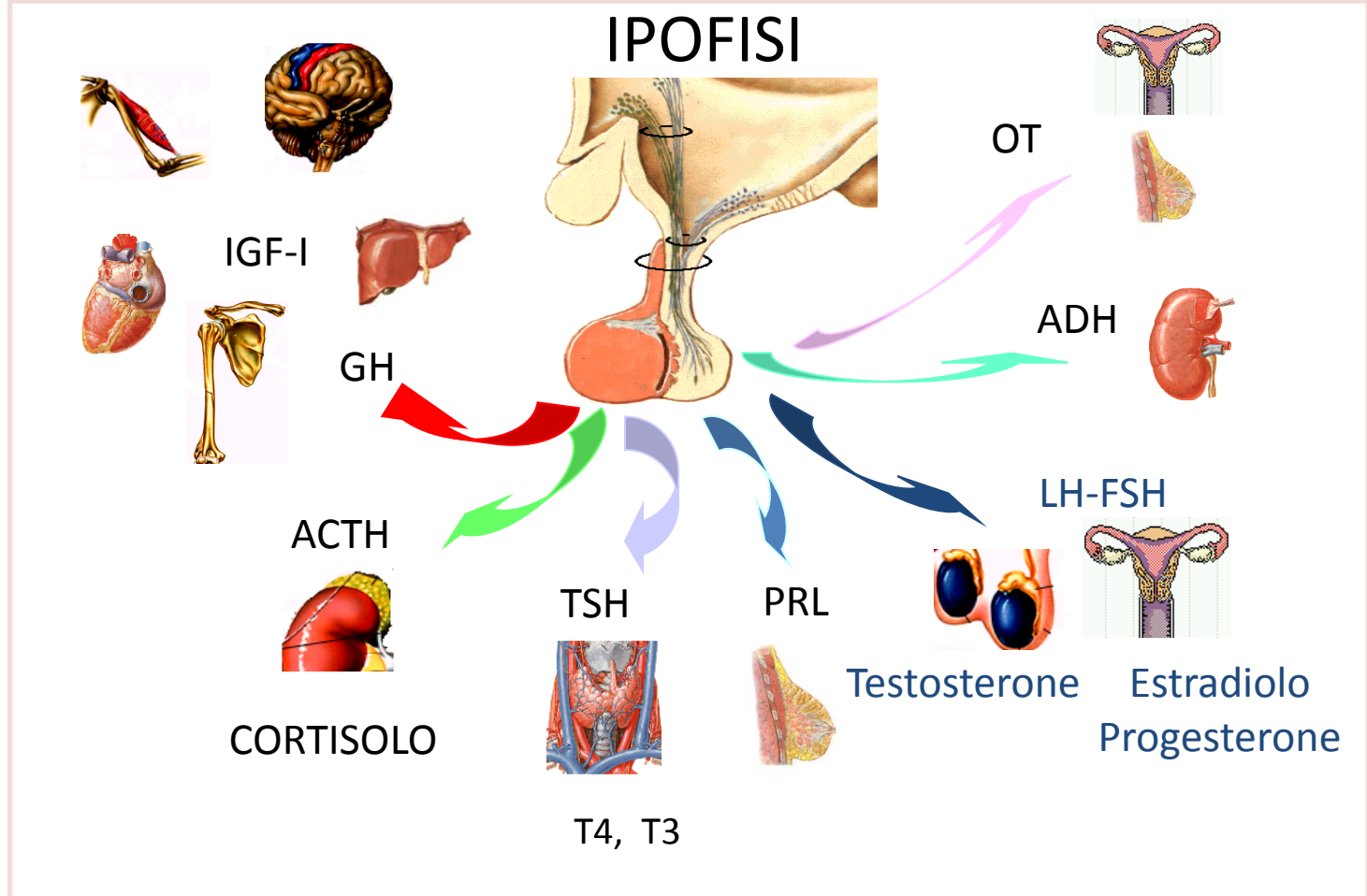


Figura 25.2: Regolazione della secrezione degli ormoni adenoipofisari. ACTH: ormone adrenocorticotropo; CRH: ormone di rilascio della corticotropina; FSH: ormone follicolo stimolante; GH: ormone della crescita; GHRH: ormone di rilascio del GH; GnRH: ormone di rilascio delle gonadotropine; PHI-27: peptide istidina-isoleucina-27; PRL: prolattina; TRH: ormone di rilascio della tireotropina; TSH: ormone tireotropo; VIP: peptide intestinale vasoattivo.



neuroipofisi :

- l'ossitocina, che stimola la contrazione dell'utero durante il parto;
- l'ormone antidiuretico (ADH), che trattiene l'acqua diminuendo l'emissione di urina.

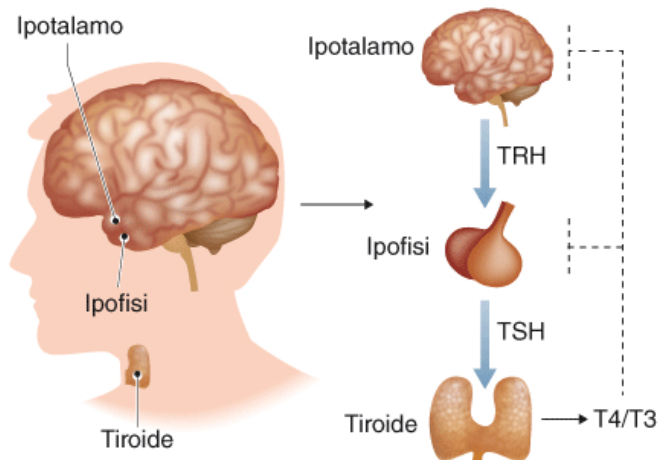
adenoipofisi : ormoni tropici o tropine

- l'ormone della crescita (GH), che promuove la sintesi e la secrezione di fattori di crescita insulino-simili (IGFs) o somatomedine;
- l'ormone tireotropo (TSH), che stimola la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei
- l'ormone follicolo stimolante (FSH), che stimola lo sviluppo dei follicoli ovarici;
- l'ormone luteinizzante (LH), che induce l'ovulazione;
- la prolattina (PRL), che avvia e mantiene la produzione di latte delle ghiandole mammarie;
- l'ormone adenocorticotropo (ACTH), che controlla produzione e secrezione degli ormoni glicocorticoidi;
- l'ormone melanociti-stimolante (MSH).

Tiroide



- piccola ghiandola a forma di farfalla localizzata nella porzione anteriore del collo, riveste un ruolo piuttosto importante nella regolazione del metabolismo energetico, producendo ormoni (come **T3, triiodotironina** e **T4, L-tiroxina**), implicati nella regolazione della velocità di consumo di energia e la sintesi proteica.
- La tiroide produce anche **calcitonina**, un ormone implicato nella regolazione dei livelli di calcio nel sangue, che agisce inibendo il riassorbimento osseo dell'elemento e aumentando l'escrezione renale dello stesso.



I livelli di T4 e di T3 nel sangue sono mantenuti costanti grazie ad una fine regolazione a feedback negativo; quando i livelli di questi ormoni decrescono, l'ipotalamo rilascia la tireotropina che stimola la produzione da parte dell'ipofisi dell'ormone **TSH (thyroid-stimulating hormone, ormone stimolante la tiroide)**, che a sua volta stimola la tiroidea produrre ormoni. Quando i livelli di T3 e T4 sono sufficienti, il livello di TSH decresce, mantenendoli quindi sempre costanti.

Ormoni tiroidei

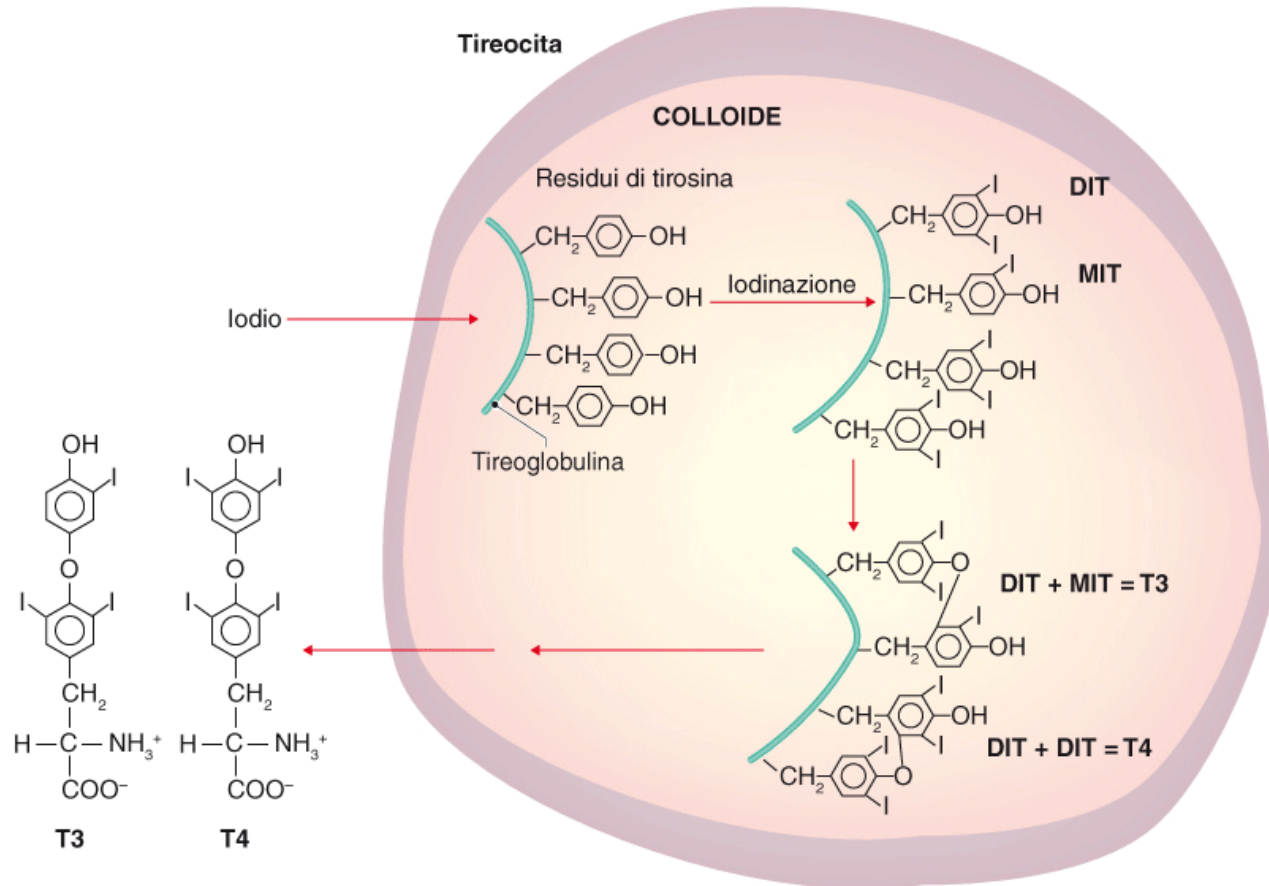
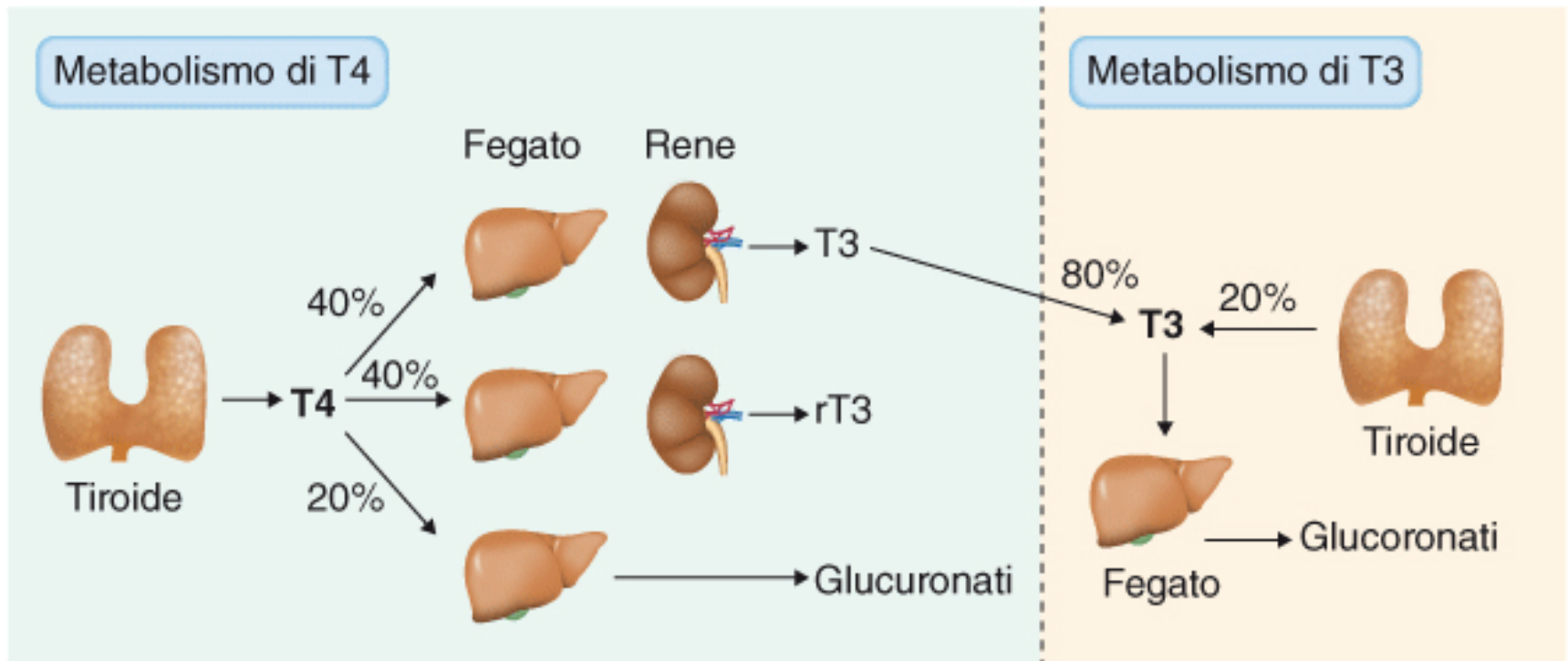
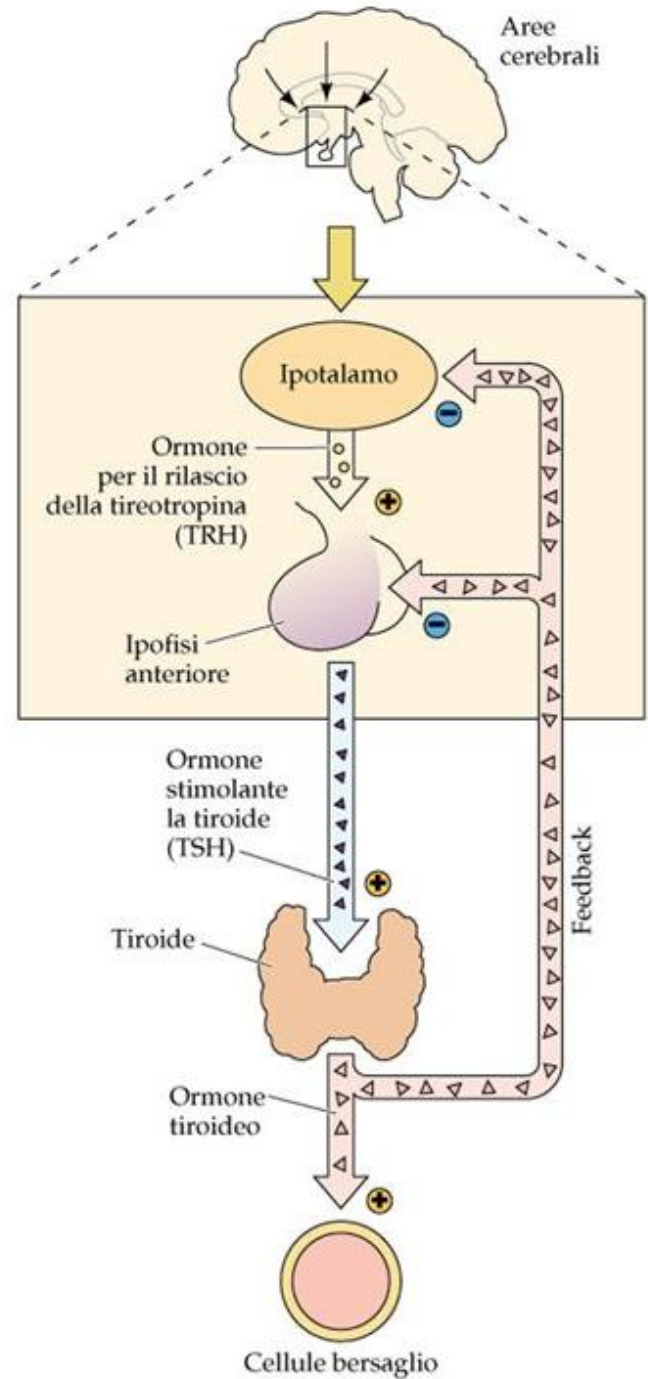
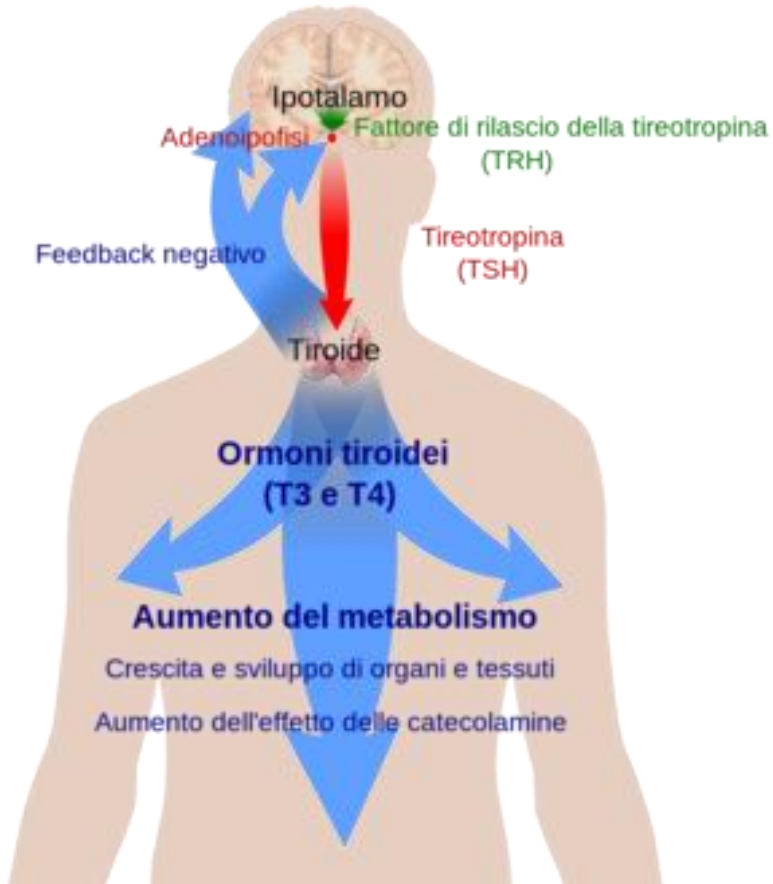


Figura 25.7: Sintesi degli ormoni tiroidei. DIT, diiodotirosina; MIT, monoiodotirosina.

Metabolismo degli ormoni tiroidei



Sistema endocrino tiroideo



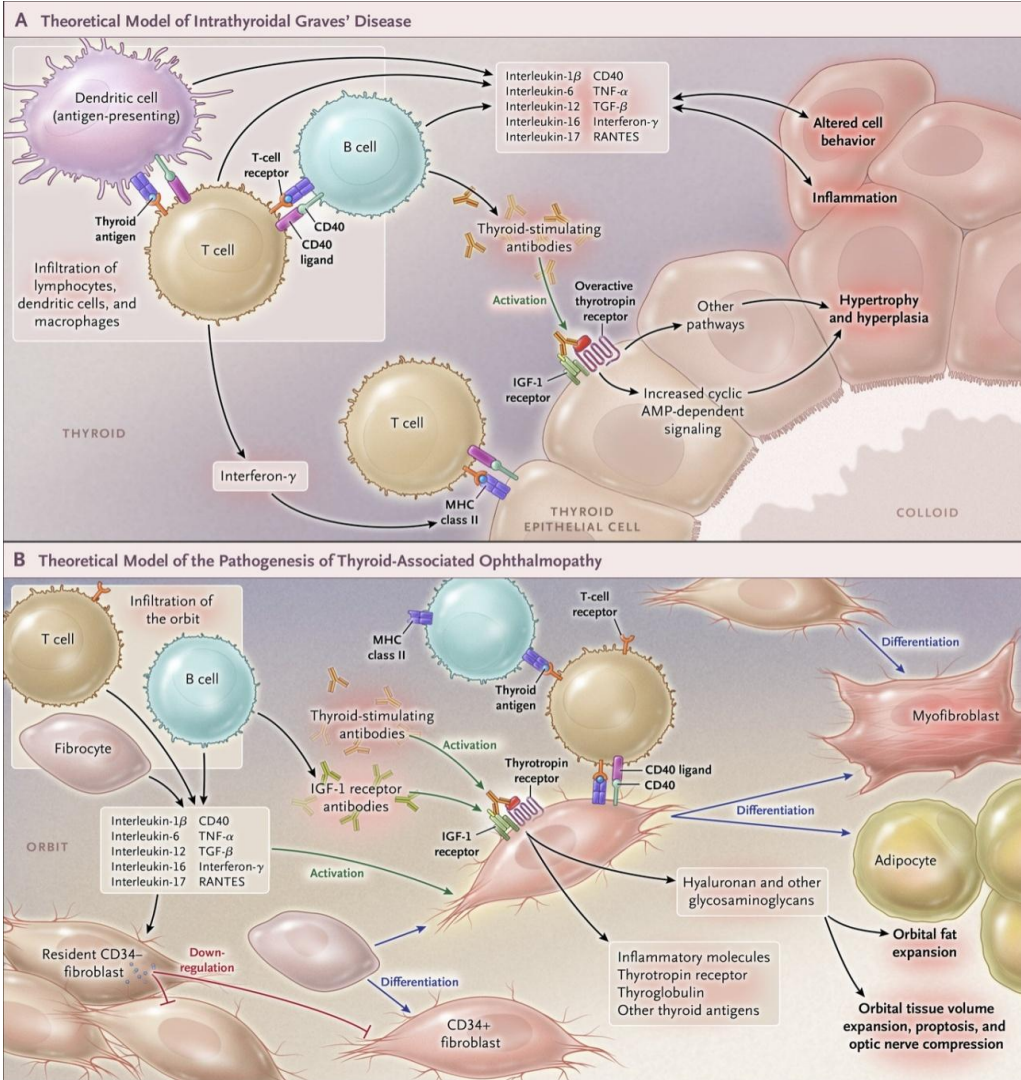
- Le cellule dei follicoli producono e immagazzinano **tireoglobulina** che all'occorrenza **viene scissa a formare gli ormoni tiroidei** T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina). La produzione di questi ormoni ed il loro rilascio nel circolo sanguigno è stimolato dall'ormone ipofisario **TSH** (thyroid stimulating hormone, ormone stimolante la tiroide).
- nei tumori della tiroide più frequenti, come l'adenocarcinoma papillare o follicolare, si osserva spesso un incremento dei livelli di tireoglobulina.
- La **TIROXINA**, T4, costituisce circa il 90% degli ormoni tiroidei. Quando l'organismo necessita di ormoni tiroidei, la tiroide rilascia nel circolo la T4 immagazzinata. Nel sangue la T4 è presente in forma libera o legata a proteine (principalmente alla thyroxine-binding globulin TBG). La concentrazione di T4 libera è solo lo 0.1% di quella totale. La T4 è convertita a T3 (**TRIIODOTIRONINA**) nel fegato e in altri tessuti. La T3, come la T4, è principalmente legata a proteine, ma sono le forme libere di T3 e di T4 ad essere biologicamente attive. La T3 libera **FT3** è 4 o 5 volte più attiva della T4 libera **FT4** circolante.
- Proteine di trasporto : TBG ed anche transtiretina , albumina e lipoproteine
- **RECETTORI (TR)**, si trovano nel nucleo delle cellule della maggior parte dei distretti cellulari e tissutali

Funzioni in cui sono fondamentali gli ormoni tiroidei

- Sviluppo fetale
- Consumo di ossigeno
- Termogenesi
- Eritropoiesi
- Controllo del centro del respiro
- Motilità intestinale
- Sviluppo del CNS
- Turnover scheletrico
- Metabolismo substrati energetici
- Metabolismo del colesterolo
- Espressione dei recettori adrenergici su muscolo scheletrico, cardiaco, adipociti, linfociti

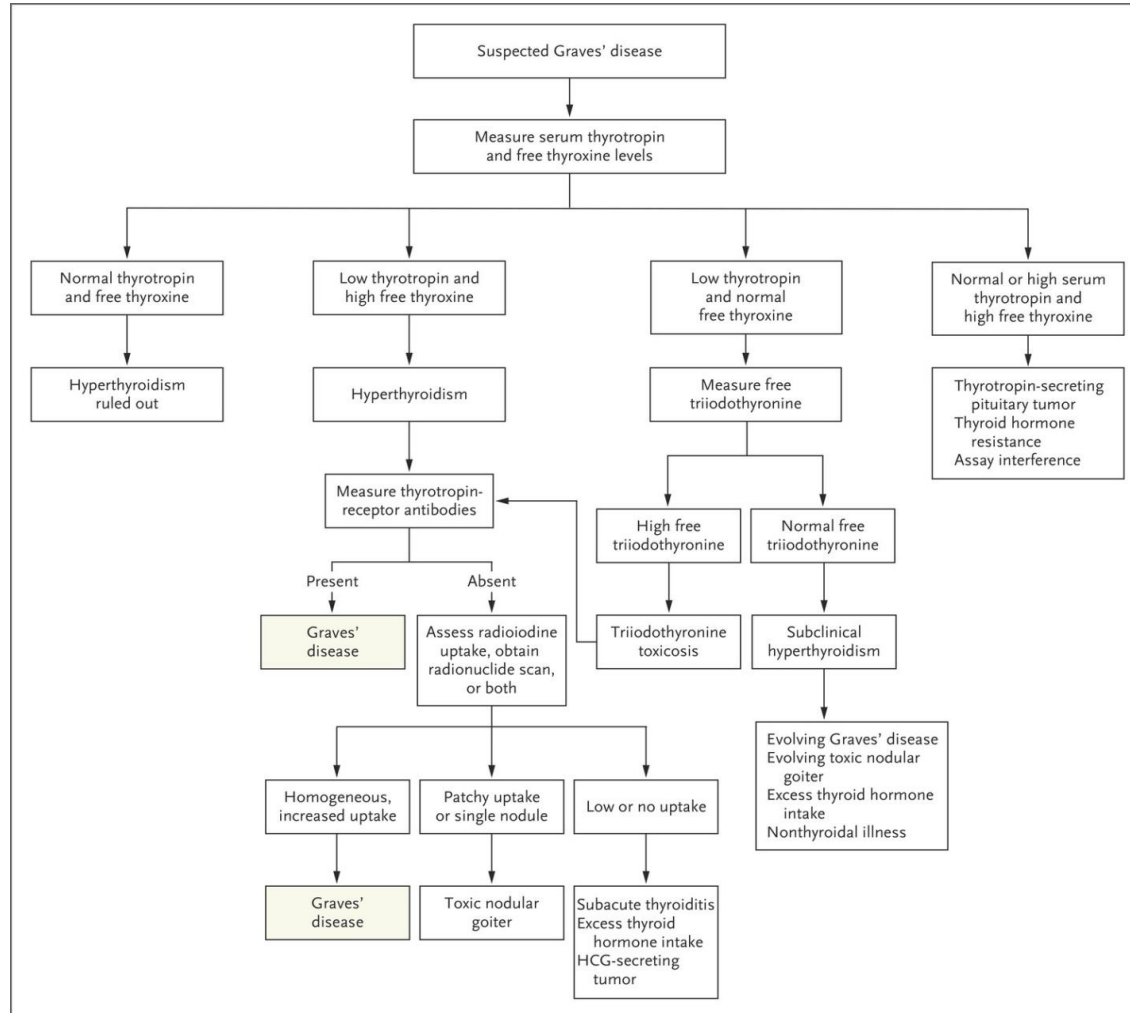
Pathogenesis of Graves' Disease Affecting the Thyroid Gland and Orbit.

Panel A shows a theoretical model of the pathogenesis of intrathyroidal Graves' disease. Thyroid-stimulating immunoglobulins provoke the overproduction of thyroid hormones by activating the thyrotropin receptor, thus abrogating the normal regulatory role of thyrotropin. In addition, infiltrating immune cells such as B and T cells and antigen-presenting cells produce interleukins 1 β , 6, and 12; interferon- γ ; tumor necrosis factor α ; CD40 ligand; and other cytokines. These cytokines, in turn, activate and sustain inflammation and alter the behavior of thyroid epithelial cells. Antithyroid drugs can attenuate the production of thyroid hormones and the expression of intrathyroidal cytokines and thus modulate the autoimmune process. Panel B shows a theoretical model of the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. The orbit becomes infiltrated by B and T cells and CD34+ fibrocytes. The bone marrow-derived fibrocytes differentiate into CD34+ fibroblasts, which can further differentiate into myofibroblasts or adipocytes. CD34+ fibroblasts coinhabit the orbit with residential CD34-fibroblasts. These cells can all produce cytokines, depending on the molecular signals they encounter in the microenvironment. These include interleukins 1 β , 6, 8, and 16; tumor necrosis factor α (TNF- α); RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted); and CD40 ligand. These cytokines, in turn, activate orbital fibroblasts. The CD34+ fibroblasts express low levels of thyrotropin receptor, thyroglobulin, and other thyroid antigens. Thyroid-stimulating immunoglobulins activate the thyrotropin-insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor complex, leading to the expression of inflammatory molecules and glycosaminoglycan synthesis. In addition, immunoglobulins directed against the IGF-1 receptor can activate signaling in orbital fibroblasts, leading to cytokine and hyaluronan production. Cytokine-activated fibroblasts synthesize hyaluronan and other glycosaminoglycans, which expand orbital tissue and cause proptosis and optic-nerve compression. In addition, the orbital fat expands, probably as a consequence of adipogenesis. MHC denotes major histocompatibility complex, and TGF- β transforming growth factor β .

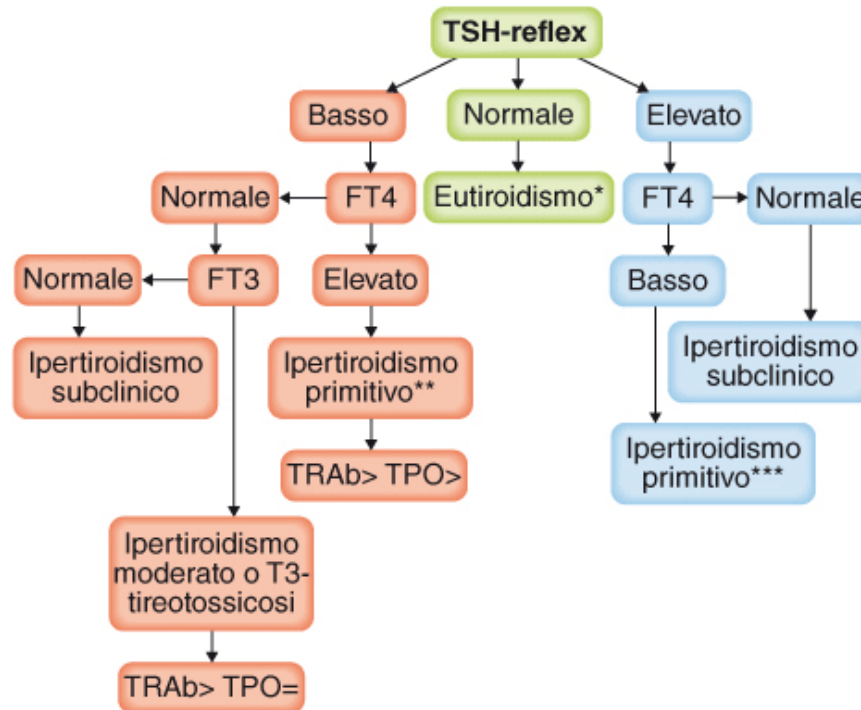


Smith TJ, Hegedüs L. *N Engl J Med* 2016;375:1552-1565.

Algorithm for Investigating the Clinical Suspicion of Graves' Disease.



Algoritmo diagnostico funzione tiroidea

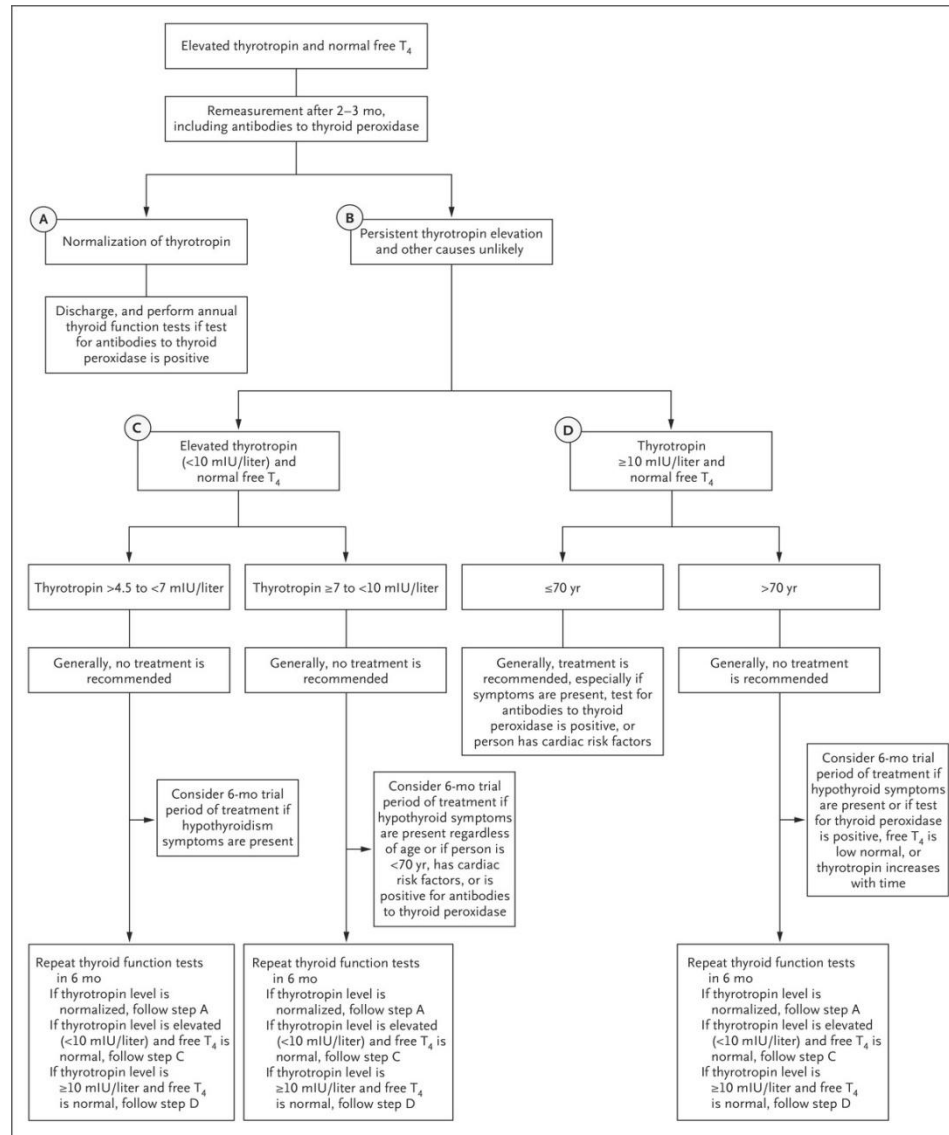


* In assenza di adenoma ipofisario TSH-secerneente oppure di resistenza ipofisaria all'azione degli ormoni tiroidei

** In presenza di esoftalmo e altri segni di Basedow non è necessaria la determinazione degli anticorpi

*** I TRAb confermano l'eziologia autoimmune nell'ipertiroidismo; gli anti-TPOAb confermano la tiroidite di Hashimoto

Treatment Algorithm for Subclinical Hypothyroidism.

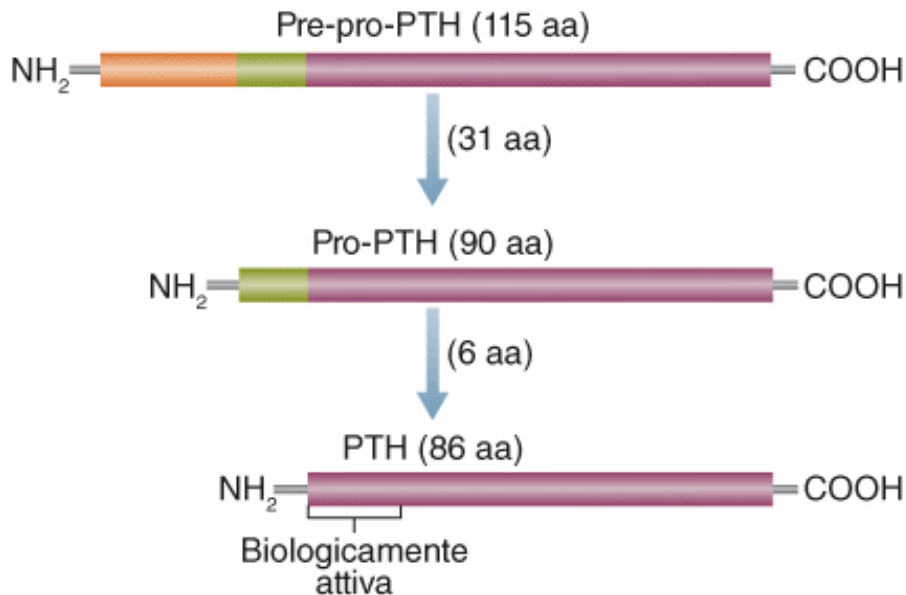


Paratiroidi



- Le **paratiroidi** sono delle piccole ghiandole endocrine situate nella parte intermedia del collo esattamente in corrispondenza della loggia tiroidea, posteriormente ai lobi della tiroide, e in genere sono 4 (2 superiori e 2 inferiori) per un peso complessivo di 120 milligrammi.
- producono un ormone detto **paratormone** (PTH) che interviene nella regolazione del metabolismo del calcio, del fosforo e delle ossa.
Il linea generale questo ormone fa aumentare i livelli di calcio nel sangue e fa diminuire i livelli di fosfato, favorisce l'attività della vitamina D e regola il deposito di calcio nelle ossa.

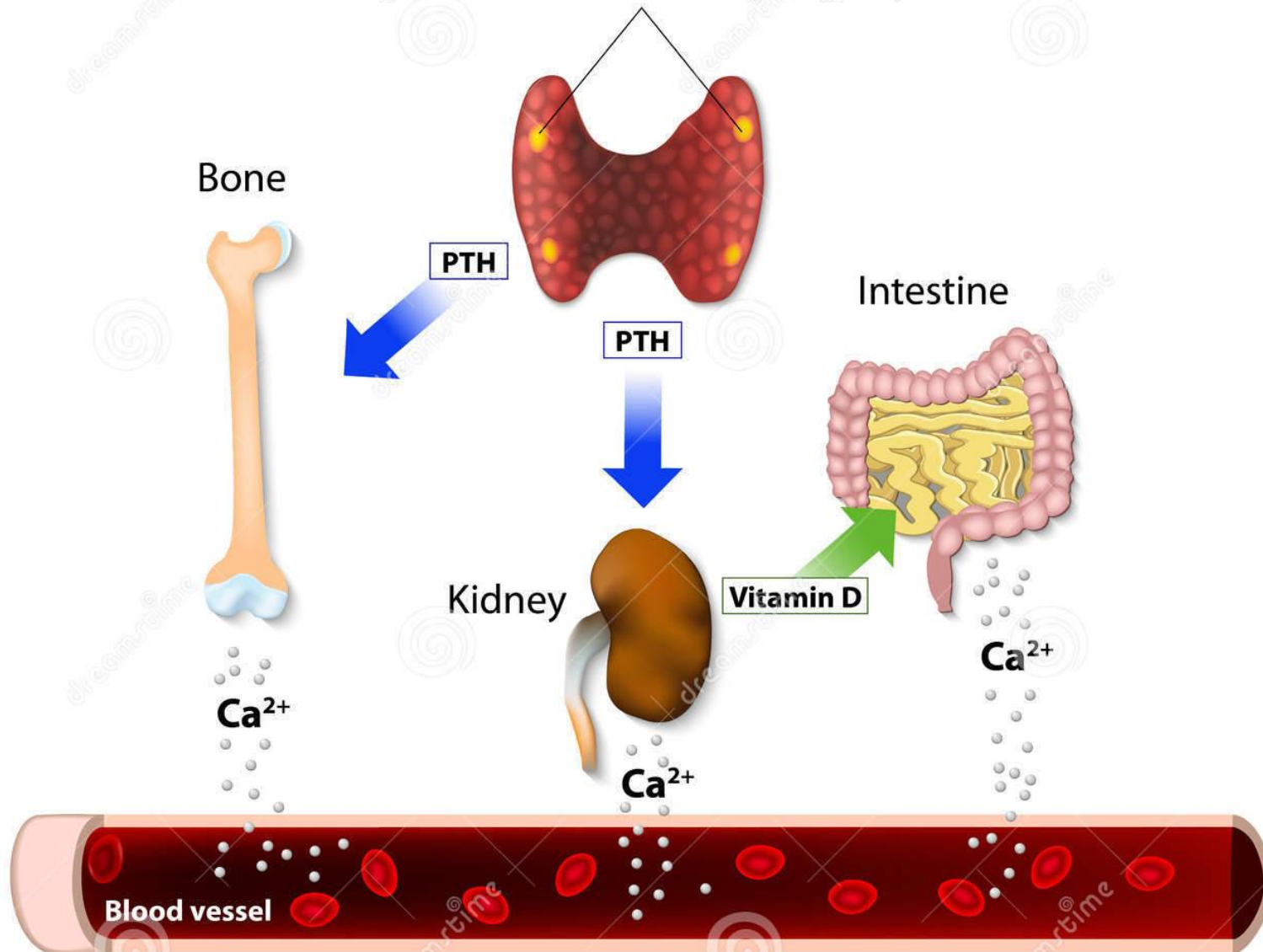
Biosintesi paratormone - PTH



- La secrezione di PTH è regolata dalla concentrazione del **calcio ionizzato**
- Il recettore per il PTH interagisce con un recettore per il Ca⁺⁺ sulla membrana cellulare per attivare i sistemi di trasduzione intracellulare
- La secrezione di PTH è regolata anche da **magnesio, litio, iperfosforemia, cortisolo, dopamina (aumento)** ed è **inibita** da somatostatina, eccesso di ormoni tiroidei, vitamina D; FGF23 (fosfatina), farmaci Ca-antagonisti

PARATHYROID GLANDS

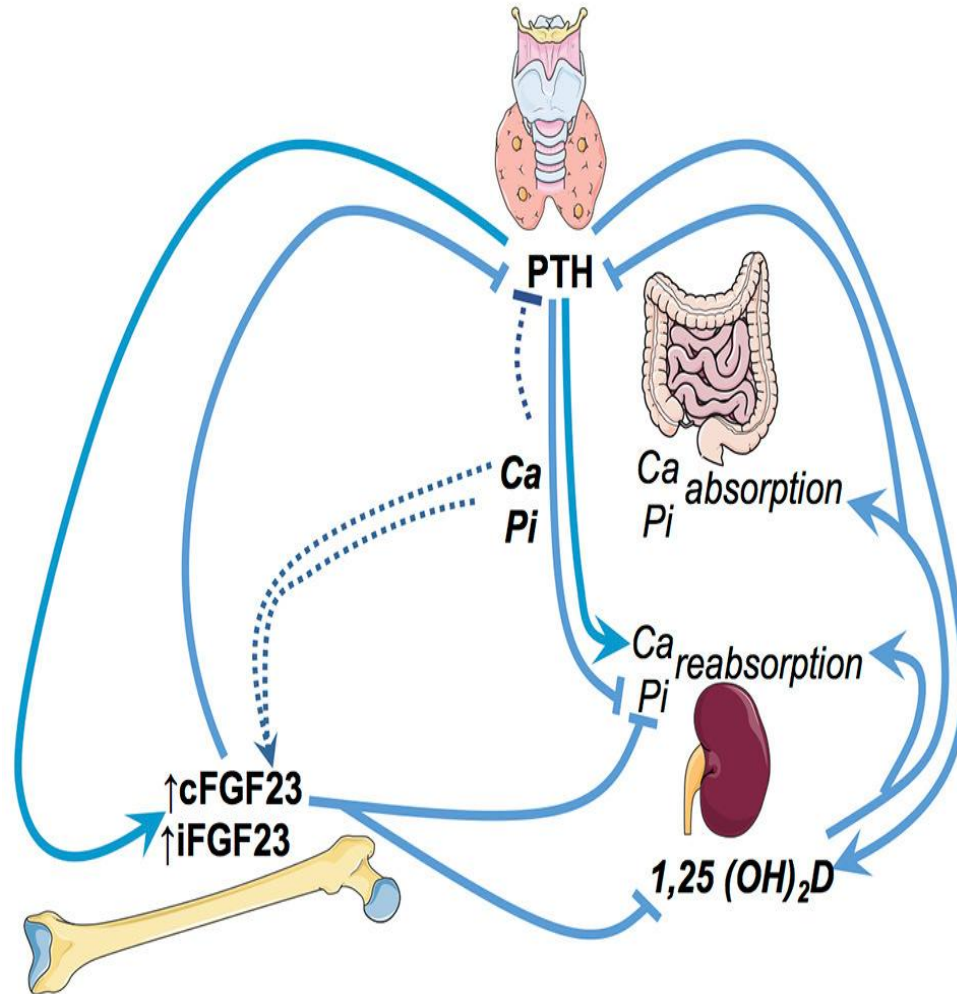
(located on the back of the thyroid gland)



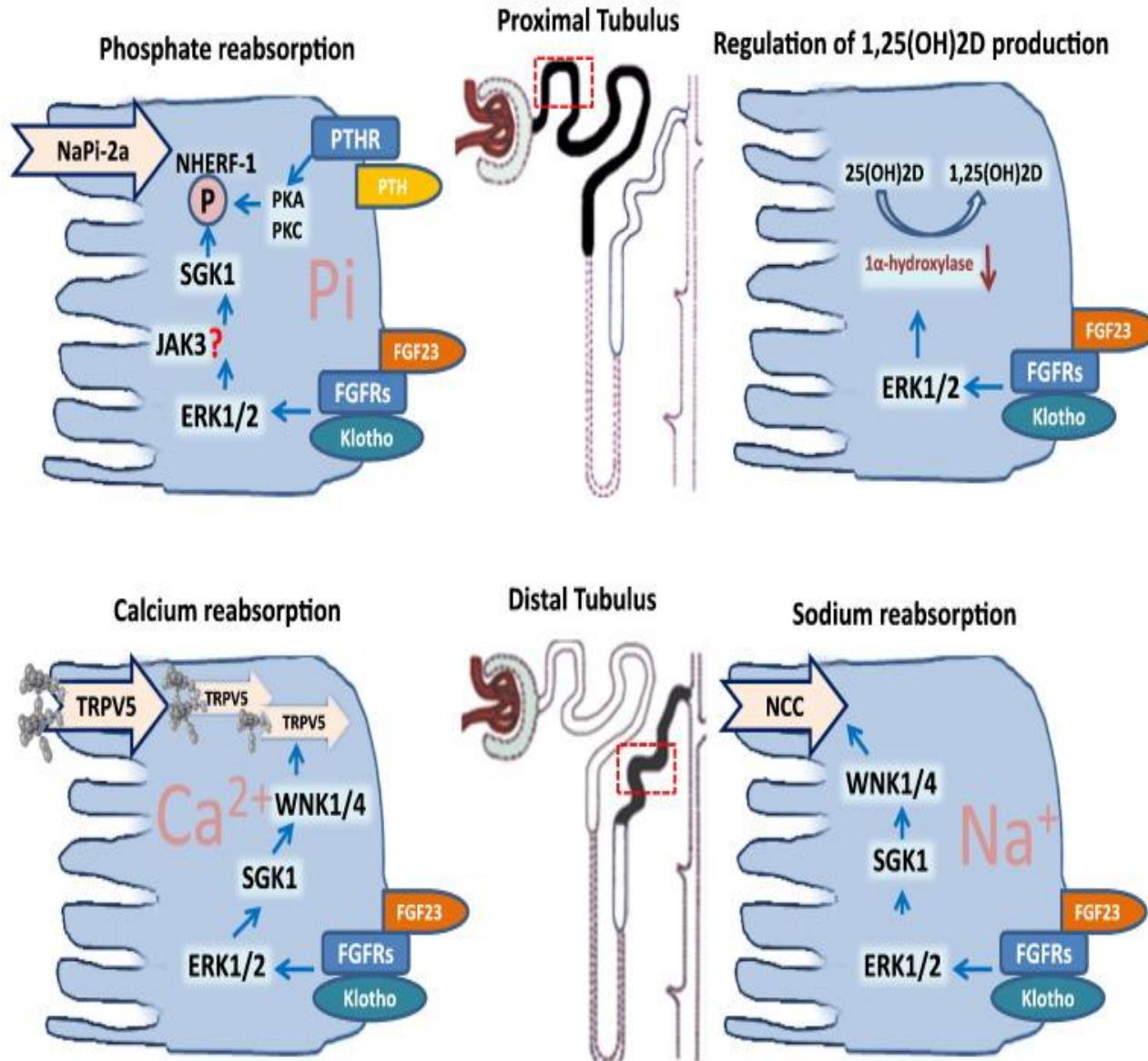
Azione biologiche

- Il PTH è **ipercalcemizzante**
 - Rene: nel tubulo prossimale induce l'escrezione di fosfati, inibendone il riassorbimento; stimola la alfa1 idrossilasi che trasforma 25-OH-colecalciferolo in 1,25(OH)₂-colecalciferolo (vit.D3, attiva), responsabile dell'assorbimento intestinale di Ca; riassorbimento del Ca contro gradiente nel tubulo distale
 - Osso : stimola il riassorbimento della matrice con aumento in circolo dei sali di Ca

Ca, Calcium; Pi, Phosphate; iFGF23, intact FGF23; cFGF23, c-terminal FGF23; PTH, parathyroid hormone.



Rene



Vitamina D

- Ormone steroideo coinvolto in vari processi
 - Mantenimento omeostasi del calcio
 - Controllo della proliferazione cellulare
 - Inibizione neoangiogenesi
 - Induzione differenziazione cellulare
 - Induzione all'apoptosi

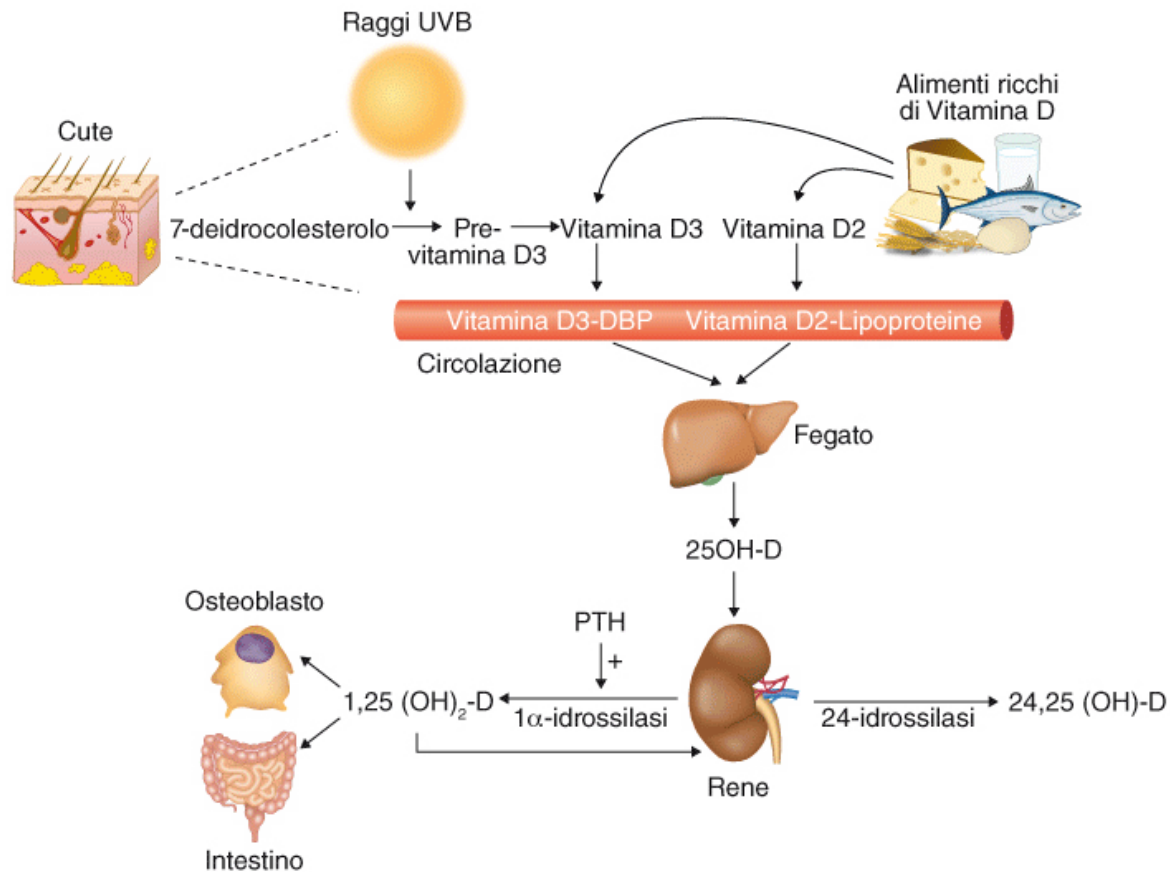


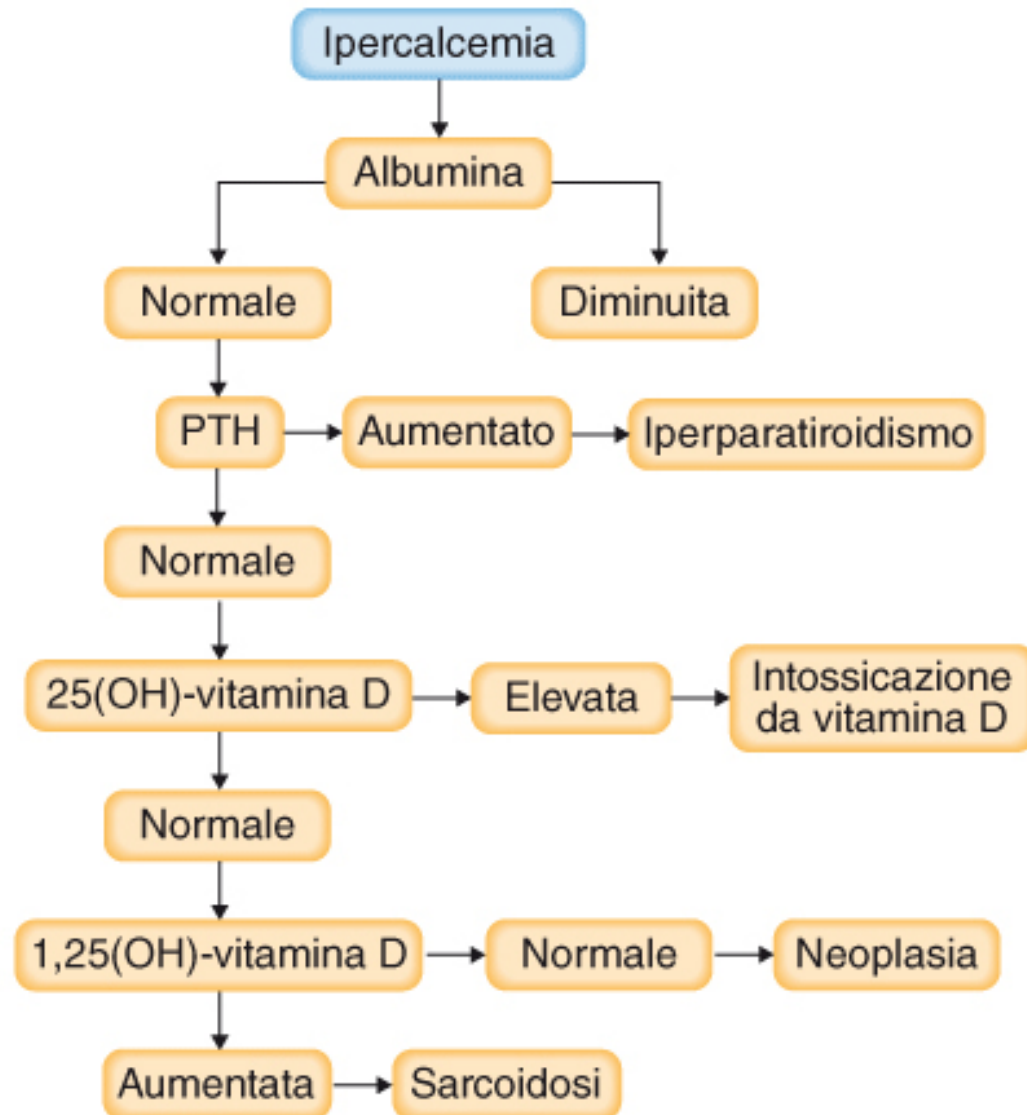
Figura 25.13: Biosintesi e azioni calcemiche della vitamina D. La vitamina D può essere sintetizzata nella cute, in seguito a esposizione ai raggi ultravioletti (UVB) del sole che mediano la conversione del 7-deidrocolesterolo (pro-vitamina D) in pre-vitamina D3 (pre-D3), la quale viene convertita in vitamina-D3 grazie al calore, oppure essere assunta con l'alimentazione sotto forma di vitamina D2 e vitamina D3. Queste ultime, una volta ingerite, a livello intestinale sono incorporate nei chilomicroni e assorbite nel sistema linfatico, attraverso cui raggiungono la circolazione, dove sono legate alla proteina legante la vitamina D (DBP) e alle lipoproteine. A livello epatico, la vitamina D subisce una prima idrossilazione a 25-idrossivitamina D (25(OH)D), la quale, a livello renale, subisce una seconda idrossilazione che la converte nella forma attiva, la 1,25 diidrossivitamina D (1,25(OH)₂D), a opera dell'enzima 1α-idrossilasi, la cui attività è stimolata dal paratormone (PTH). La 1,25(OH)₂-D svolge numerose funzioni, tra cui il mantenimento dell'omeostasi del calcio, agendo a livello degli osteoblasti, degli enterociti e del tubulo renale. A livello renale, è presente un'altra idrossilasi (24-idrossilasi) che converte il 25OH-D nella forma inattiva, 24,25-diidrossivitaminaD [24,25(OH)₂-D].

ipercalcemia

Tabella 2. Cause di ipercalcemia e meccanismo patogenetico (modificata da Makras et al.)⁵

| Associata a neoplasie | Mediata dal PTH | Malattie granulomatose | Farmaci | Miscellanea |
|---|--|---|--|---|
| Produzione di releasing factor che stimolano l'azione degli osteoclasti/ PTH related peptide | Azioni del PTH su osso/rene/intestino *mutazioni con perdita di funzione nel gene per il calcium sensing receptor | Produzione ectopica di 1,25(OH) ₂ D ₃ | Ridotta eliminazione/aumentato assorbimento del calcio | |
| Mammella, esofago, polmone, cervice, testa-collo | Iperparatiroidismo primitivo Iperparatiroidismo terziario *Ipercalcemia familiare ipocalciurica | Sarcoidosi, tubercolosi, lebbra, candidiasi, istoplasmosi, granulomatosi di Wegener, morbo di Chron | Tiazidici Litio Teofillina Vitamina D Vitamina A | Iperparatiroidismo, insufficienza surrenalica, feocromocitoma, milk-alkali syndrome, nutrizione parenterale, insufficienza renale acuta/cronica, immobilizzazione |

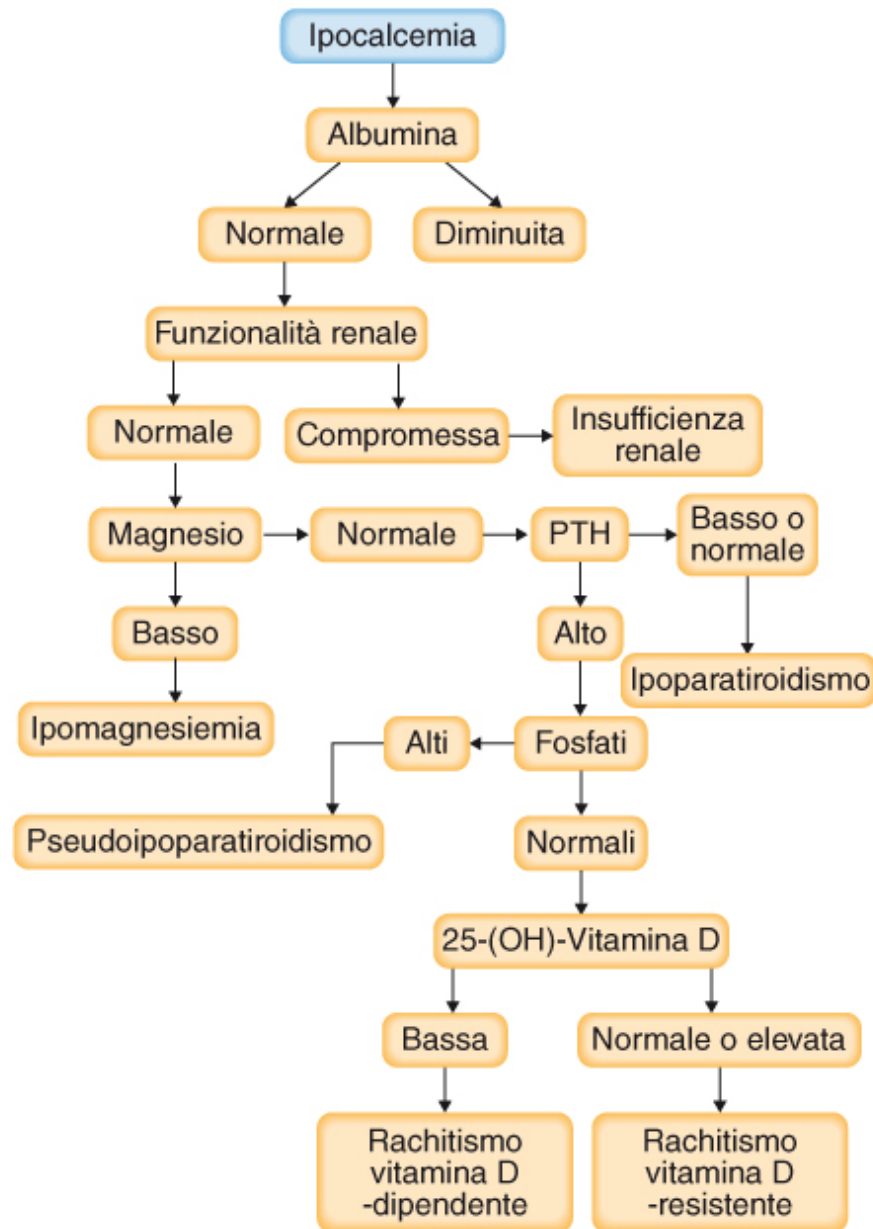
ipercalcemia



Ipocalcemia

- **Ca⁺⁺ < 4 mEq/L**
- **Cause**
 - avitaminosi D (rachitismo)
 - Ipoparatiroidismo/ipersecrezione calcitonina
 - Sindromi malassorbitive
 - Anormale secrezione acida gastrica
 - Infezioni diffuse o infiammazione peritoneale
 - alcalosi
- **Segni & Sintomi**
 - Fratture patologiche
 - Parestesie, iperreattività riflessi neuromuscolari e tetania (Trousseau, Chvostek)
 - Convulsioni nei casi severi

ipocalcemia



Marcatori tumorali

- *I marcatori tumorali possono essere definiti come segnali biochimici presenti nei fluidi biologici di soggetti affetti da neoplasia maligna e/o in cellule o tessuti che sono in corso di trasformazione maligna o già trasformati*
- *Nel caso specifico delle neoplasie, per segnale biochimico si intende un composto chimico, o una serie di essi, la cui presenza o quantità può essere posta in relazione con la presenza della neoplasia.*
- si sono dimostrati però indici diagnostici caratterizzati da
 - bassa specificità
 - bassa sensibilità

● marcatori tumorali presenti nei fluidi biologici o umorali (buona accessibilità)

- marcatori prodotti dalle cellule neoplastiche
- marcatori prodotti dall'ospite

● marcatori tumorali espressi sulle cellule neoplastiche (scarsa accessibilità)

- marcatori nucleari
- marcatori citoplasmatici
- marcatori di superficie

● marcatori tumorali localizzati localizzati nella matrice extra-cellulare (scarsa accessibilità)

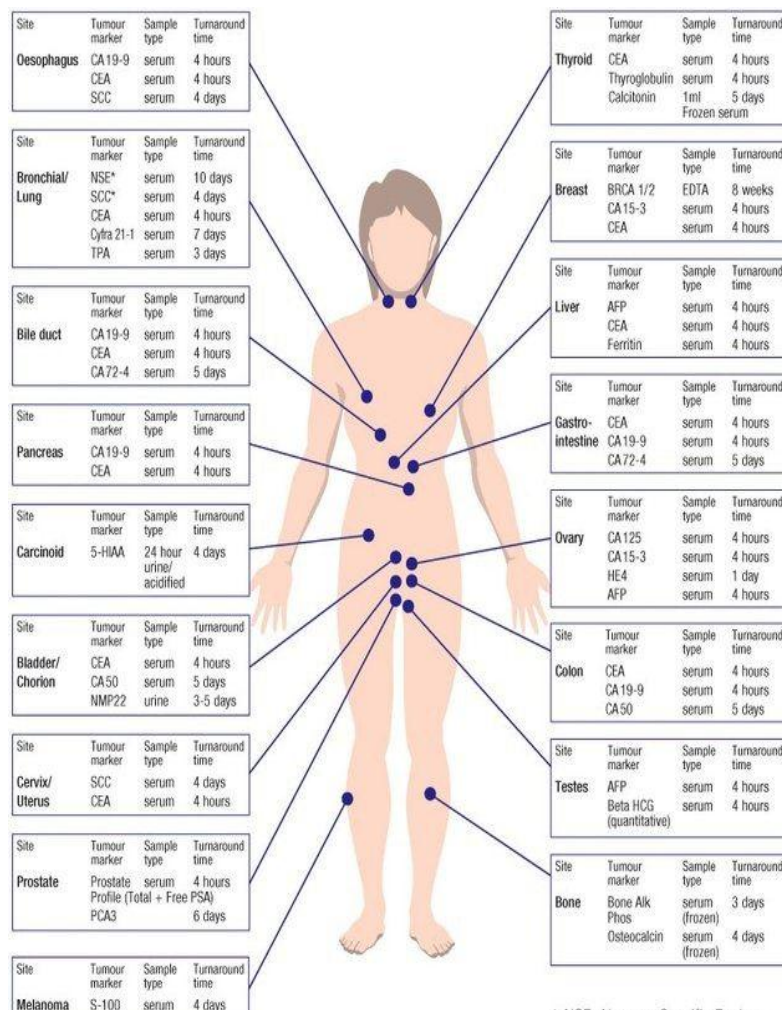
- fattori di crescita
- metallo-proteinasi

● marcatori prodotti dalla neoplasia

- prodotti onco-fetali
- enzimi
- ormoni o loro metaboliti
- proteine plasmatiche
- antigeni tumore-associati

● marcatori prodotti dall'ospite

- fosfatasi alcalina
- idrossiprolina urinaria



* NSE: Neuron Specific Enolase

Tabella 19.3 Marcatori espressi da più tipi di tumore: indicazioni formalmente strutturate come raccomandazioni presentate nelle linee guida che hanno evidenza di aver eseguito una revisione sistematica

| Marcatore | Neoplasia | Scenario | | | | | |
|-----------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------|
| | | Screening | Diagnosi | Bilancio di base | Postoperatorio | Follow-up | Terapia casi avanzati |
| AFP | Epatocarcinoma | Sì ¹ | | | | Sì | |
| | Tumori germinali del testicolo | No | Sì | Sì | Sì | Sì | Sì |
| | Tumori non epiteliali dell'ovaio | | Sì ² | Sì | | Sì | |
| CA125 | Carcinoma dell'endometrio | | | Sì | | | |
| | Carcinoma epiteliale dell'ovaio | No | Sì ² | | | Sì ³ /No ⁴ | Sì |
| CA19.9 | Carcinoma del colon-retto | | | No | | No | |
| | Carcinoma del pancreas | | | Sì ⁵ | | | |
| CEA | Carcinoma del colon-retto | | | Sì | | Sì | |
| | Carcinoma della mammella | | | | | Sì ³ /No ⁴ | Sì |
| | Carcinoma del polmone | | | | | | Sì |
| | Carcinoma midollare della tiroide | | Sì | Sì | Sì | Sì | Sì |
| LDH | Melanoma | | | Sì | | No | Sì |
| | Tumori del rene | | Sì ⁶ | | | Sì | Sì |
| | Tumori germinali del testicolo | No | Sì | Sì | Sì | Sì | Sì |
| | Tumori non epiteliali dell'ovaio | | Sì ² | Sì | | Sì | |

AFP: α -fetoproteina; CA19.9: antigene carboidratico 19.9; CA125: antigene carboidratico 125; CEA: antigene carcinoembrionario; LDH: lattato deidrogenasi.

¹In pazienti con epatopatie croniche che comportano un rischio aumentato di sviluppare un epatocarcinoma.

²Solo in associazione con tecniche di imaging.

³In pazienti sintomatiche o con altre indicazioni cliniche.

⁴In assenza di sintomi o di altre indicazioni cliniche.

⁵In assenza di ittero.

⁶Nel sospetto di malattia avanzata.

Marcatore prodotti dalle neoplasie

PRODOTTI ONCO-FETALI

☞ I principali prodotti onco-fetali utilizzati in diagnostica umana sono:

- CEA (*carcino-embryonic antigen*, antigene carcino-embrionale)
- AFP (α 1-fetoproteina)

CEA (*carcino-embryonic antigen*, antigene carcino-embrionale)

☞ Il CEA (antigene carcino-embrionale)


- è prodotto durante le prime 6 settimane di vita embrionale dalle cellule del tratto intestinale, dal fegato e dal pancreas
- è un complesso di diverse glicoproteine appartenenti alla super-famiglia delle immunoglobuline ed, in particolare, a quelle coinvolte nel processo di riconoscimento cellulare
- a livello embrionale tali proteine svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della crescita e del differenziamento cellulare

☞ La produzione del CEA è comunque continua (anche se in misura minima) durante tutta la vita, per cui bassi livelli di questa proteina possono essere riscontrati anche in soggetti sani


I livelli plasmatici di CEA possono aumentare soprattutto nel siero di pazienti con:

- carcinomi del colon
 - carcinomi della mammella
 - carcinomi del polmone
 - carcinomi degli organi urogenitali
-

AFP (α 1-fetoproteina)

 La AFP (α 1-fetoproteina)

- è una α 1-globulina
- viene sintetizzata nel sacco vitellino e, a partire dal 4° mese, dal fegato fetale
- dall'8° mese la sua concentrazione sierica decresce rapidamente, contestualmente alla aumentata produzione di albumina

 I valori continuano a diminuire dopo la nascita fino ad assestarsi intorno ai 20 ng/mL a partire dal primo anno di vita

L'AFP può aumentare soprattutto nel siero dei pazienti con:

- epato-carcinomi
 - tumori germinali del testicolo e dell'ovaio
 - carcinomi embrionali del testicolo
 - teratomi e terato-carcinomi del testicolo e dell'ovaio
-

ENZIMI

Marcatori prodotti dalle neoplasie

👉 I principali enzimi utilizzati in diagnostica oncologica umana sono:

- NSE (*neuron-specific enolase*, enolasi neurono-specifica): marcatore di neoplasie derivate da cellule nervose e neuro-endocrine
 - PAP (*prostatic acid phosphatase*, fosfatasi acida prostatica): elevato in caso di tumori della prostata
 - LDH (*lactic dehydrogenase*, lattico deidrogenasi): elevato nella leucemia linfoblastica acuta, nel sarcoma di Ewing e nel seminoma. Elevato anche in alcune patologie non-neoplastiche: anemie emolitiche
-

ORMONI E LORO METABOLITI

👉 I principali ormoni o loro metaboliti utilizzati in diagnostica oncologica umana sono:

- HCG (*human chorionic gonadotropin*, gonadotropina corionica)
 - CT (calcitonina)
 - VMA (*vanilmandelic acid*, acido vanilmandelico)
 - OVA (*omovanilic acid*, acido omovanilico)
 - 5-HIAA (*5-hydroxy-indolacetic acid*, acido 5-idrossi-indolacetico)
-

HCG (gonadotropina corionica)

👉 HCG (gonadotropina corionica): ormone prodotto durante la gravidanza dal tessuto sinciziotrofoblastico ed utilizzato come test di gravidanza

può aumentare nel siero di pazienti con

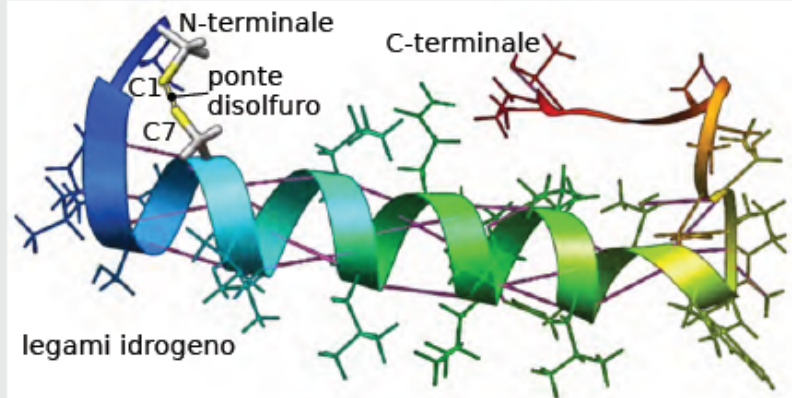
- corion-carcinoma
 - tumori delle cellule germinali del testicolo e dell'ovaio
-

CT (calcitonina)

☞ CT (calcitonina): ormone prodotto dalle cellule C (para-follicolari) della tiroide; può aumentare nel siero di pazienti con

- carcinoma midollare della tiroide

Figura 13.1. Calcitonina. Liberamente tratto da [pdb 2GLH](#), Andreotti (2006)



VMA (acido vanilmandelico) e OVA (acido omovanilico)

☞ VMA (acido vanilmandelico) e OVA (acido omovanilico): sono i metaboliti urinari delle catecolamine, prodotte caratteristicamente dai

- tumori della midollare del surrene (feocromocitomi e neuroblastomi)

5-HIAA (acido 5-idrossi-indolacetico)

☞ 5-HIAA (acido 5-idrossi-indolacetico): metabolita urinario della serotonina, prodotta dai

- tumori carcinoidi

PROTEINE PLASMATICHE C

Tabella 13.1. Marcatori tumorali: le proteine plasmatiche

| proteina | possibile aumento in caso di: |
|---|---|
| 👉 ferritina | <ul style="list-style-type: none"> ● linfomi ● carcinomi del tratto gastroenterico ● carcinomi della mammella ● carcinomi del testicolo |
| 👉 β2 microglobulina | <ul style="list-style-type: none"> ● mielomi |
| 👉 TG (tireoglobulina) | <ul style="list-style-type: none"> ● carcinomi follicolari della tiroide |
| 👉 Para-proteine (immunoglobuline monoclonali) | <ul style="list-style-type: none"> ● mielomi ● linfomi ● leucemie linfatiche croniche |
| 👉 citocheratine (TPA; TPS, CYFRA 21-1) filamenti intermedi delle cellule epiteliali | <ul style="list-style-type: none"> ● tumori di origine epiteliale |

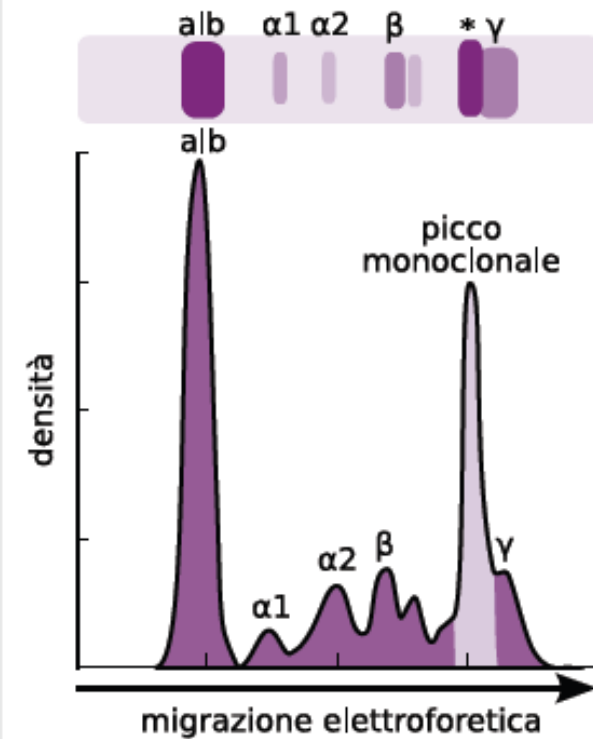













Figura 13.2. Tracciato elettroforetico dimostrante la presenza di una immunoglobulina monoclonale

Marcatori prodotti dalle neoplasie

ANTIGENI TUMORE ASSOCIATI

Tabella 13.2. Marcatori tumorali: gli antigeni tumore-associati. Le conoscenze nel campo dei bio-marcatori tumorali è in continua evoluzione e pertanto il seguente elenco ha valore esclusivamente esemplificativo

| antigene | possibile aumento in caso di: |
|---|--|
|  PSA (<i>prostatic-specific antigen</i>, antigene prostatico specifico) glicoproteina prodotta esclusivamente dalle cellule epiteliali della prostata; mantiene solubile il liquido seminale |  patologie prostatiche |
|  CA-125 (<i>cancer antigen 125</i>) |  carcinomi dell'ovaio (più frequente) |
|  CA-15.3 (<i>cancer antigen 15.3</i>) |  neoplasie della mammella (più frequente) |
|  CA-19.9 GICA (<i>cancer antigen 19.9</i>) o GICA (<i>gastro-intestinal cancer antigen</i>) |  carcinomi del pancreas (più frequente) |
|  CA-72-4 (<i>cancer antigen 72-4</i>) |  carcinoma gastrico |
| HER2/neu (<i>recettore per il fattore di crescita epiteliale</i>) |  carcinoma della mammella |

Marcatori prodotti dall'ospite

Fosfatasi alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*)

☞ Si distinguono 4 forme iso-enzimatiche organo specifiche:

- epatica
- ossea
- placentare
- intestinale

● *n.b.: la forma ossea aumenta in tutte le lesioni ossee che producono uno stimolo riparativo e quindi una attivazione degli osteoblasti*

Idrossiprolina urinaria

☞ Un aumento dell'idrossiprolinuria si associa a qualunque processo stimoli il *turnover* del collagene

Es.:

- osteopatia
- collagenopatia
- metastasi ossee

Dato che l'escrezione urinaria di idrossiprolina dipende dalla funzionalità renale, per una diagnosi corretta l'idrossiprolinuria dovrebbe essere valutata assieme alla creatininemia

Sensibilità e specificità dei marcatori tumorali

Un marcatore tumorale, per essere effettivamente applicato come *test di screening*, dovrebbe avere una sensibilità almeno superiore al 75% (capacità di identificare almeno 75 soggetti malati su 100) ed una specificità almeno del 95% (non più del 5% di falsi positivi): attualmente, nessun marcatore tumorale ha questi requisiti

Condizioni non neoplastiche in cui si possono riscontrare elevate concentrazioni di marcatori tumorali

Tabella 13.3. Condizioni patologiche non neoplastiche in cui possono osservare elevate concentrazioni di marcatori tumorali. Le conoscenze nel campo sono in continua evoluzione per cui i dati riportati hanno valore didattico esemplificativo

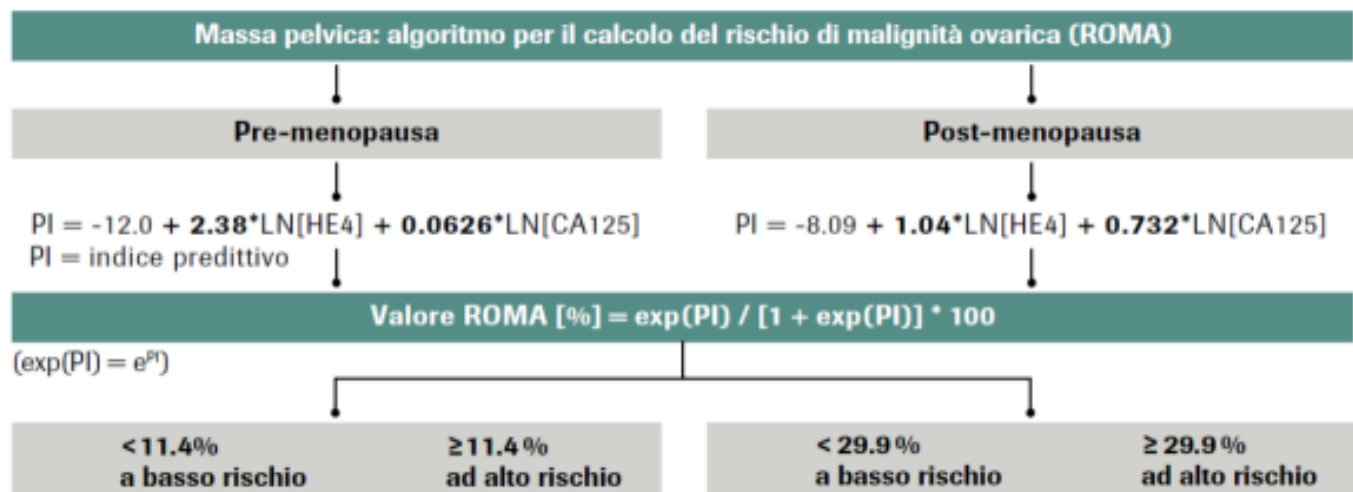
| condizione clinica | marcatore | condizione clinica | marcatore |
|-------------------------------|--|-----------------------------|------------------------|
| gravidanza | AFP, HCG, MCA, CA-125 | ascite, versamenti pleurici | CA-125 |
| ciclo mestruale | CA-125 | endometriosi | CA-125 |
| alcool, fumo | CEA, TPA | pancreatite | CA-19.9, CA-50, CA-125 |
| terapia marziale, trasfusioni | ferritina | nefropatia cronica | CEA, TPA |
| liposuzione | CA-19.9, CA-50 | tireopatie | TG |
| catetere vescicale | PAP, PSA | ipertrofia prostatica | PSA, PAP |
| epatopatia cronica | CEA, TPA, MCA, CA-15.3, CA-19.9, CA-50 | affezioni respiratorie | CA-15.3, MCA, CEA, TPA |
| ittero | CEA, TPA, CA-19.9, ferritina | malattie reumatiche | CA19-9 |
| psoriasi | SCC | diabete | CA19-9, CA-50 |

Pertanto al momento i marcatori tumorali non possono costituire elementi primari per la diagnosi di un tumore, ma la loro principale utilità nella medicina clinica consiste nel confermare il sospetto diagnostico; a questo scopo debbono essere valutati in termini quantitativi e in associazione a marcatori affini

Carcinoma ovarico

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

- La proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) è un biomarker che appare estremamente elevato nel carcinoma ovarico di origine epiteliale e si è dimostrato coinvolto nella proliferazione e nell'invasione cellulare nel cancro alle ovaie
- HE4 aumenta la sensibilità di CA125 nel rilevamento del carcinoma ovarico in pazienti che presentano una massa pelvica
- Tra le donne che presentano una massa pelvica, l'uso congiunto di HE4 e CA 125 utilizzando il ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) può migliorare la sensibilità e la specificità del rilevamento del carcinoma ovarico anche nello stadio I/II, rispetto al CA 125 da solo⁵
- Inoltre, HE4 rappresenta il complemento di CA 125 nell'identificazione di pazienti con recidiva e progresso della malattia



Indicatori di accuratezza diagnostica

| Indicatore | Formula | Definizione |
|---|---------------------------|--|
| Sensibilità (SS) | $VP/(VP+FN)$ | Proporzione di risultati positivi del test nei malati |
| Specificità (SP) | $VN/(VN+FP)$ | Proporzione di risultati negativi del test nei non malati |
| Valore predittivo positivo (VPP) | $VP/(VP+FP)$ | Proporzione di malati negli individui con risultato positivo del test |
| Valore predittivo negativo (VPN) | $VN/(VN+FN)$ | Proporzione di non malati negli individui con risultato negativo del test |
| Accuratezza diagnostica | $(VP+VN)/(VP+FN)+(VN+FP)$ | Proporzione totale di individui correttamente classificati dal test, rispetto al totale dei soggetti esaminati |
| Rapporto di verosimiglianza (Likelihood ratio) di un risultato positivo (LR+) | VP/FP | Rapporto fra la proporzione di test positivi nei malati e nei non malati |
| Rapporto di verosimiglianza (Likelihood ratio) di un risultato negativo (LR-) | FN/VN | Rapporto fra la proporzione di test negativi nei malati e nei non malati |

FN: falsi negativi; FP: falsi positivi; VN: veri negativi; VP: veri positivi.
(Modificata da: [21], con il permesso degli autori)