I marcatori neuroendocrini nella pratica clinica: utilità e limite.

Nicole Brighi, Guido Biasco, Davide Campana

I tumori neuroendocrini (NET) sintetizzano e secernono vari peptidi che possono essere utilizzati come biomarkers. Questi vengono suddivisi in due gruppi: quelli "generali", comuni a tutte le neoplasie neuroendocrine, quali la Cromogranina A (CgA) e la Enolasi neurone-specifica (NSE) e quelli "specifici" dei singoli tumori comprendenti gli ormoni che le cellule sono in grado di produrre.

Marcatori Aspecifici

La **Cromogranina A** (CgA) è il biomarker più utilizzato sia per la diagnosi sia per il follow-up dei NET, soprattutto quelli gastro-entero-pancreatici. La CgA è una glicoproteina presente nei granuli densi secretori delle cellule neuroendocrine e viene rilasciata sotto stimolazione insieme ad altri ormoni peptidici.

Per la valutazione dei livelli circolanti di CgA esistono attualmente in commercio tre differenti kit: CIS (CGA-RIA CT; CIS bio international, Gif-sur-Yvette cedex, France), DAKO (DAKO Chromogranin A ELISA kit; DAKO A/S, Glostrup, Denmark) ed ED (EuroDiagnostica, Malmö, Sweden). Poiché i risultati dei differenti kit non sono confrontabili, è buona norma che per ogni paziente il dosaggio della CgA venga eseguito sempre con la stessa metodica.

Il dosaggio della CgA ha una sensibilità del 60-90% e correla con lo stadio di malattia, il tumor burden epatico, il grado di differenziazione delle cellule neoplastiche, la presenza o meno di malattia sindromica e la sede del tumore primitivo. Al contrario la specificità della Cromogranina A risulta essere particolarmente bassa poiché le cause di falsi positivi (tabella 1) sono molteplici e non sempre facilmente evidenziabili.

Questa relativa bassa specificità sconsiglia l'utilizzo di questo marcatore come strumento di screening e ne limita l'utilizzo in presenza di forte sospetto di patologia tumorale neuroendocrina (previa accurata anamnesi) o in presenza di diagnosi certa.

L'utilizzo della CgA nel follow-up del paziente con NET dopo chirurgia radicale o in corso risposta alla terapia medica è ancora ampiamente dibattuto, mancando studi prospettici in grado di valutarne l'effettiva utilità.

La NSE è espressa nelle cellule a differenziazione neuroendocrina; risulta elevata nei microcitomi, nei neuroblastomi e nel 30-50% dei NET, particolarmente in quelli scarsamente differenziati. E' molto meno sensibile della CgA e, nella pratica clinica, è utilizzato come marcatore complementare a questa.

Marcatori Specifici

In Tabella 2 sono riportati i principali marcatori tumorali associati alle differenti sindromi endocrine. I più utilizzati nella pratica clinica sono:

- Acido 5-idrossi-indolacetico urinario delle 24 ore (µ5-HIAA). Presenta una sensibilità del 70-75% con specificità di quasi il 100% nel prevedere un tumore primitivo a secrezione di serotonina. L'accuratezza di questo marcatore è elevata quando il valore è almeno doppio rispetto al cut-off massimo (20 mg/24 h). In considerazione della bassa specificità, ad oggi è sconsigliata la valutazione della serotonina circolante ed urinaria.
- Gastrina. Livelli elevati di gastrinemia basale si riscontrano nel 98-99% dei pazienti con sindrome di Zollinge-Ellison (ZES). La gastrinemia basale maggiore di 10 volte rispetto al valore massimo normale si osserva nel 40% circa dei pazienti con ZES. Una maggiore accuratezza diagnostica si ottiene eseguendo il test alla secretina, ovvero effettuando dosaggi seriati di gastrinemia dopo iniezione sottocutanea di secretina (0.4 U/Kg). Sono possibili falsi positivi nel dosaggio di gastrinemia basale (ma non di gastrinemia dopo stimolo secretinico) con l'utilizzo di inibitori della pompa protonica (in questo caso è necessaria sospensione della terapia per almeno 7 giorni, 24 ore nel caso di assunzione di H2 antagonisti) ed in presenza di una gastrite cronica atrofica.
- Insulina. Elevati livelli di insulinemia associati ai bassi livelli di glucosio (< 55 mg/dl), ed elevati valori di C-peptide (> 200 pmol/L) è suggestiva di sindrome da insulinoma. Il test del digiuno con misurazione dei tre parametri suddetti in un periodo di 72 ore consente di raggiungere un'accuratezza diagnostica del 100%.

Tabella 1: Principali cause di aumento dei livelli circolanti di CgA ad esclusione dei tumori neuroendocrini.

Patologie endocrinologiche	Sensibilità
Feocromocitoma	71-100
Carcinoma midollare della tiroide	27-100
Iperparatiroidismo	68
Patologie gastro-intestinale	
Gastrite cronica atrofica	78-100
Malattie infiammatorie intestinali	28-55
Sindrome dell'intestino irritabile	20-31
HCC	70-83
Epatopatia cronica	19-48
Altre cause	
Insufficienza cardiaca	100
Insufficienza renale	92
Artrite reumatoide con manifestazioni sistemiche	100
Terapia con inibitori di pompa protonica	100

Tabella 2. Alterazioni biochimiche associate a specifici tumori neuroendocrini.

Tumore Neuroendocrino	**Alterazioni Biochimiche**
Carcinoide	↑µ5-HIAA, (↑serotonina, ↑PP, ↑SP)
Gastrinoma	↑gastrina, ↑BAO, positività ai test provocativi con secretina
Insulinoma	↓glucosio, ↑insulina, ↑peptide C, ↑ proinsulina, positività al test provocativo del digiuno
Glucagonoma	↑glucagone, ↑glucosio, ↓aminoacidi
Vipoma	↑VIP
Somatostatinoma	↑somatostatina, ↑glucosio

PP: polipeptide pancreatico; SP: sostanza P; u5-HIAA: acido 5-idrossiindolacetico urinario; BAO: basal acid output; VIP: peptide vasointestinale

Bibliografia:

1. Modlin IM, Oberg K, Taylor A et al. Neuroendocrine tumor biomarkers: current status and perspectives. Neuroendocrinology 2014; 100:265-277
2. Oberg K, Modlin IM, De Herder w et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. Lancet Onc 2015;16:435-446.
3. O'Toole D et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in NETs: biochemical markers. Neuroendocrinology 2009;90(2):194-202.