

Quesiti clinici

le risposte dall'evidence based medicine per la pratica clinica quotidiana

I marcatori tumorali

Che cosa sono i marcatori tumorali.....	3
Definizione e classificazione.....	3
Caratteristiche biochimiche/biologiche.....	5
Marcatori circolanti rispetto ai marcatori tissutali.....	6
Aspetti metodologici e di laboratorio.....	9
Determinazione dei marcatori tumorali.....	9
Accuratezza diagnostica dei marcatori tumorali.....	11
L'interpretazione nella pratica clinica.....	13
Situazioni cliniche in grado di modificare i livelli dei marcatori.....	13
Interferenze con il metodo di dosaggio.....	16
Quando è appropriato valutare i marcatori tumorali.....	18
La questione dell'appropriatezza.....	18
Quali informazioni forniscono i marcatori nello screening?.....	21
Quali informazioni forniscono i marcatori nella diagnosi?.....	21
Quali informazioni forniscono i marcatori nel bilancio del tumore primitivo già diagnosticato?.....	22
Quali informazioni forniscono i marcatori nel follow up?.....	22
Marcatori e malattie.....	25
Schede su alcuni marcatori tumorali ampiamente usati.....	25
Schede su alcune forme tumorali frequenti.....	29

Per comodità del lettore viene fornito un elenco delle abbreviazioni contenute nel dossier

Legenda

AbTg	Anticorpi anti-tireoglobulina
AFP	Alfa-fetoproteina
CV_a	Variabilità analitica
CV_w	Variabilità biologica intrapaziente
CA125	Antigene carboidratico 125
CA15.3	Antigene carboidratico 15.3
CA19.9 (GICA)	Antigene carboidratico 19.9 (Antigene del tumore gastrointestinale, Gastro-intestinal cancer-associated antigen)
CEA	Antigene carcinoembrionario
Ct	Calcitonina
Cyfra 21.1	Frammento della citocheratina 1
hCG e beta-hCG	Gonadotropina corionica umana e subunità beta
LBE	Linee guida basate sull'evidenza
LBC	Linee guida basate sul consenso
LDH	Lattato deidrogenasi
PCR	Proteina C reattiva
PM	Peso molecolare
pro-GRP	Precursore del peptide di rilascio della gastrina (Gastrin-releasing peptide)
PSA	Antigene prostatico specifico
SCCA	Antigene del carcinoma a cellule squamose (Squamous cell carcinoma-associated antigen)
Tg	Tireoglobulina
TSH	Ormone tireostimolante
VIP	Peptide intestinale vasoattivo

1. Che cosa sono i marcatori tumorali

Punti chiave

- Definizione e classificazione
- Caratteristiche biochimiche/biologiche
- Marcatori circolanti rispetto ai marcatori tissutali

In sintesi

Si definisce marcatore tumorale ogni segnale biochimico, misurabile nei liquidi corporei, potenzialmente correlato alla presenza di una neoplasia o alle modificazioni indotte dalla terapia. L'ambito di applicazione clinica (marcatori diagnostici, farmaco dinamici, prognostici e predittivi) è il criterio di classificazione che meglio si adatta a definire il ruolo dei marcatori. Da un punto di vista biochimico, i marcatori tumorali circolanti possono essere raggruppati in marcatori associati alla estensione della neoplasia, marcatori che esprimono l'interazione tumore/ospite e marcatori associati a meccanismi cellulari noti. I marcatori circolanti correntemente usati nella pratica clinica appartengono alla categoria dei marcatori associati alla estensione della neoplasia. La determinazione dei marcatori nel tessuto e nel sangue si presta a rispondere a quesiti clinici diversi complementari e non ridondanti.

Definizione e classificazione¹⁻⁵

Secondo una delle più recenti definizioni un biomarcatore è “una caratteristica oggettivamente misurabile e valutata come indicatore di un processo biologico normale, di un processo patologico, o della risposta farmacologica a un intervento terapeutico”.⁶

Questa definizione estensiva include, assieme a indicatori biochimici e molecolari, anche segni clinici o informazioni biometaboliche derivate da tecniche di diagnostica per immagini ed è stata elaborata per supportare lo sviluppo e l'applicazione dei nuovi farmaci antitumorali mirati a meccanismi biologici noti, ma ancora privi di un preciso *target* molecolare.

Per esempio sono considerati predittivi di risposta al trattamento l'ipertensione arteriosa associata alla somministrazione di bevacizumab come prima linea di terapia per una neoplasia del colon-retto metastatica⁷ o il *rash* acneiforme che si manifesta al primo ciclo della terapia con cetuximab in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule.⁸ Per quanto riguarda l'*imaging*, variazioni nell'attività metabolica del tumore evidenziate dalla tomografia a emissione di positroni (PET-TC) sarebbero predittori precoci della risposta al trattamento in donne con tumore della mammella metastatico trattate con trastuzumab.⁹

I marcatori tumorali sono un sottoinsieme di questa ampia categoria di biomarcatori. Ai fini pratici, in oncologia può essere definito “marcatore tumorale” ogni segnale biochimico, misurabile nei liquidi corporei, potenzialmente correlato alla presenza di una neoplasia o alle modificazioni indotte dalla terapia. I marcatori possono essere espressi e rilasciati dal tessuto tumorale o dal microambiente circostante, ma anche da tessuti normali o affetti da fenomeni flogistici.

Nel tentativo di mettere ordine nella complessa varietà di marcatori sono stati proposti numerosi criteri di classificazione, fra i quali meritano di essere menzionati:

- la classe biochimica di appartenenza
- la sede subcellulare di localizzazione prevalente
- il materiale biologico dove sono principalmente presenti e misurati per scopi clinici
- l'ambito di applicazione clinica.

Fra i criteri di classificazione, l'ambito di applicazione clinica è quello che meglio si adatta a definire i campi di impiego e distingue i marcatori in quattro principali categorie:

- marcatori diagnostici
- farmaco dinamici
- prognostici
- predittivi.⁶

I marcatori circolanti utilizzati nella pratica clinica trovano impiego principalmente come marcatori diagnostici (prevalentemente per la diagnosi di ricaduta durante il follow up) e come marcatori prognostici in un numero limitato di neoplasie.

Da un punto di vista pratico, è opportuno distinguere anche (Tabella 1) fra:

- marcatori indicati in un solo tipo di neoplasia (PSA nel carcinoma della prostata, Ct nel tumore midollare della tiroide, Tg, AbTg e TSH nel tumore differenziato della tiroide, CA15.3 nel tumore della mammella, SMRP nel mesotelioma, NMP22 nel tumore della vescica)
- marcatori indicati in un numero limitato di tumori caratterizzati da un tipo istologico comune (tumori germinali del testicolo e dell'ovaio)
- marcatori espressi da più neoplasie.

Tabella 1. Marcatori espressi da più tipi di tumore e scenari di applicazione¹

Marcatore	Neoplasia	Scenario					
		Screening	Diagnosi	Bilancio di base	Post operatorio	Follow up	Terapia casi avanzati
AFP	Epatocarcinoma	sì ¹				sì	
	Tumori germinali del testicolo	no	sì	sì	sì	sì	sì
	Tumori germinali 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 germinali dell'ovaio		sì ²	sì		sì	

¹ in pazienti con epatopatie croniche che comportano un rischio aumentato di sviluppare un epatocarcinoma
² solo in associazione con tecniche di imaging
³ in pazienti sintomatiche o con altre indicazioni cliniche
⁴ in assenza di sintomi o di altre indicazioni cliniche
⁵ in assenza di ittero
⁶ nel sospetto di malattia avanzata

Un capitolo a parte è quello dei marcatori dei tumori neuroendocrini, neoplasie che possono esprimere e rilasciare un'ampia varietà di molecole, alcune delle quali associate a specifici quadri sintomatologici.

L'evoluzione del concetto di marcatore¹

Il concetto di marcatore ha subito nel tempo un profondo cambiamento che ne ha esteso il significato biologico e ampliato gli ambiti di applicazione clinica.

- **1845** Henry Bence-Jones pubblica l'articolo "On a new substance occurring in the urine of a patient with *mollities ossium*", introducendo per la prima volta il concetto di marcatore come segnale biochimico associato alla presenza di una neoplasia.¹⁰
- **Anni Sessanta** Vengono sviluppati i primi dosaggi immunometrici che rendono disponibili tecniche di laboratorio di semplice utilizzo, capaci di analizzare un numero elevato di campioni contemporaneamente e in un tempo breve.
- **Anni Sessanta** Vengono scoperti i recettori per gli estrogeni e messi a punti metodi di dosaggio con ligando radiomarcato. L'espressione del recettore per gli estrogeni da parte del tumore della mammella diventa il primo marcatore estesamente utilizzato in clinica per predire la risposta all'ovariectomia o alla terapia ormonale.

- **Anni Settanta** Vengono introdotti metodi immunometrici per il dosaggio di numerosi marcatori, quali l'alfa-fetoproteina (AFP), l'antigene carcinoembrionario (CEA), l'antigene carboidratico 125 (CA125), l'antigene carboidratico 19.9 (CA19.9). Si ipotizza una diversità antigenica qualitativa fra tumore e tessuto normale (si parla di "antigeni-tumore associati"). Si avanza la prospettiva che l'uso dei marcatori tumorali circolanti possa consentire la diagnosi precoce di numerose neoplasie.
- **Anni Ottanta** Grazie alla disponibilità degli anticorpi monoclonali prodotti con la tecnica dell'ibridoma, vengono identificati nuovi marcatori e messi a punto dosaggi immunometrici più sensibili e specifici. L'uso dei marcatori tumorali si diffonde e diventa routine.
- **Anni Ottanta-Novanta** Emergono due ordini di criticità comuni alla maggior parte dei marcatori: la mancanza di specificità per la diagnosi di cancro e la bassa probabilità che un tumore iniziale produca e rilasci quantità significative di marcatore. L'evidenza di queste limitazioni ridimensiona il potenziale ruolo diagnostico dei "marcatori tumorali" circolanti.
- **Anni Novanta-nostri giorni** L'aumento delle conoscenze sui meccanismi molecolari di controllo della crescita della cellula e lo sviluppo di farmaci antitumorali mirati a bersagli molecolari definiti conduce alla sempre più stretta associazione tra farmaco e bersaglio biologico e allo sviluppo del concetto di associazione farmaco-marcatore (*cognate biomarker*).

Caratteristiche biochimiche/biologiche¹⁻⁵

I marcatori tumorali circolanti comprendono un'ampia varietà di molecole con caratteristiche biochimiche e implicazioni biologiche molto diverse, che possono essere raggruppate nelle seguenti tre categorie:

- **Marcatori associati alla estensione della neoplasia** Questo gruppo include la maggior parte dei marcatori di impiego routinario, come i cosiddetti antigeni tumore-associati (CEA, AFP, PSA, eccetera), gli antigeni carboidratici (CA125, CA15.3, CA19.9, eccetera), ormoni e sub-unità (calcitonina, beta-HCG, eccetera) e gli acidi nucleici circolanti (DNA, microRNA, eccetera) che nelle ultime due decadi sono stati estesamente studiati. I marcatori di questa categoria, essendo associati alla massa della neoplasia presente, sono prevalentemente utilizzati per la diagnosi di ricaduta e il monitoraggio della neoplasia. Per alcuni tipi di tumore hanno un ruolo anche in fase di stadiazione iniziale in quanto possono avere valore prognostico.
- **Marcatori che esprimono l'interazione tumore/ospite** Questi marcatori sono espressione di danno dei tessuti dell'ospite o di risposta infiammatoria o immunologica: fra questi, l'emoglobina, l'albumina, la proteina C reattiva (PCR) e numerosi enzimi espressione di danno d'organo. Alterazioni di questi parametri possono indicare una invasione e un danno di tessuti normali da parte del tumore; il loro ruolo resta quindi in genere limitato alla valutazione dello stato di organi e tessuti nei pazienti con malattia avanzata. Fra i parametri ematochimici, l'LDH rappresenta un caso particolare. Infatti, oltre a essere un indicatore di danno d'organo può anche comportarsi come un marcatore di neoplasia in senso stretto in quanto sembra possa essere prodotto e rilasciato dal tessuto di alcuni tumori.
- **Marcatori associati a meccanismi molecolari noti** Questo gruppo comprende fattori associati all'infiammazione, alla risposta immune, alla neoangiogenesi, proteasi e loro inibitori, proteine associate al *signaling* di oncogeni e geni oncosoppressori. Si tratta di marcatori molto promettenti in quanto associati a meccanismi molecolari cruciali per il controllo delle neoplasie, ma non ancora validati per l'impiego clinico.

I marcatori circolanti correntemente usati nella pratica clinica appartengono alla categoria dei **marcatori associati alla estensione della neoplasia**. I principali marcatori e alcune loro caratteristiche sono riassunte nella [Tabella 2](#). La natura chimica, il peso molecolare (PM) e la emivita biologica (tempo di dimezzamento) sono informazioni di base finalizzate a un inquadramento biochimico del marcatore. In particolare, il tempo di dimezzamento è utile per stimare la clearance post operatoria di alcuni marcatori (PSA, beta-HCG, AFP), mentre la [differenza critica](#) può aiutare a capire quando le variazioni fra due risultati successivi possono avere un significato clinico.

Tabella 2. Principali caratteristiche biologiche dei marcatori³

Marcatore	Emivita	Natura chimica	PM	Differenza critica ¹
5-HIAA	5-20 ore	Metabolita della serotonina	≈ 190 D	ND
AFP	4-7 giorni	Glicoproteina (α-1-globulina), con microeterogeneità carboidratica (isoforme)	≈ 67 kD	36,5% in controlli sani 105,0% in pazienti

CA125	5-6 giorni	Glicoproteina (mucina MUC16)	≈ 500 kD	70,4% in controlli sani 129,0% in pazienti
CA15.3²	5-7 giorni	Glicoproteina (mucina MUC1)	≈ 300-400 kD	21,8% in controlli sani 49,0% in pazienti
CA19.9 (GICA)	4-8 giorni	Glicoproteina (mucina)	210 kD in forma purificata (presente anche in aggregati con PM variabile fra 600 e 2.000 kD)	47,3%
CEA	6-8 giorni	Glicoproteina	≈ 200 kD	37,8% in controlli sani
CgA	8 ore, 4-5 giorni ³	Glicoproteina acida (secretogranine)	≈ 49-52 kD	44,1% in controlli sani
Ct	2-15 minuti	Polipeptide a catena singola	360 kD	ND
Cyfra 21.1	1,5 ore	Polipeptide (frammento solubile della citocheratina 19)	30 kD	64,0%
hCG	1-3 giorni	Glicoproteina (dimero)	12-36,7 kD	ND
HE4	ND	Glicoproteina	25 kD	34,0% in premenopausa 20,0% in postmenopausa
Inibina	2-3 ore (Inibina B)	Glicoproteina	≈ 28-39 kD	33,8%
LDH	ND	Proteina	≈ 135-140 kD	20-22%
Mesotelina	ND	Glicoproteina	40 kD (31 kD forma solubile)	ND
PIVKA-II/DCP	40-72 ore	Glicoproteina (protrombina anomala)	72 kD	58,0%
pro-GRP	≈ 19-28 giorni	Polipeptide (Precursore del GRP, peptide bombesino-simile)	7,7 kD	15,0%
PSA	2-3 giorni	Glicoproteina	≈ 30-90 kD	52,0%
SCC-A	<24 ore	Glicoproteina	≈ 48 kD	110,0% in pazienti
Tg	5 giorni	Glicoproteina (dimero)	660 kD	42,2%
VIP	48 secondi	Peptide	3,5 kD	ND

ND: non disponibile
¹ Vedi [definizione](#)
² Sono disponibili altri metodi (CA27.29, MCA) che riconoscono lo stesso antigene
³ La emivita più breve si riferisce a casi di feocromocitoma dopo resezione, quella più lunga a soggetti valutati dopo interruzione dell'assunzione di inibitori di pompa protonica

Marcatori circolanti rispetto ai marcatori tissutali¹⁻⁵

Questo corso si concentra sui marcatori tumorali nei liquidi corporei e soprattutto nel sangue (marcatori circolanti). Si ritiene comunque utile confrontare vantaggi e criticità della misurazione dei marcatori nel tessuto e nel sangue per meglio comprendere perché la determinazione di marcatori nelle due matrici si presti a rispondere a quesiti clinici diversi.

Marcatori tissutali¹

La determinazione dei marcatori nel tessuto presenta punti di forza legati soprattutto al fatto che l'interpretazione dell'espressione del marcatore appare relativamente diretta. In primo luogo il marcatore è misurato nel tessuto bersaglio, quindi, a differenza di quanto avviene per i marcatori circolanti, non si verificano fenomeni di diluizione del marcatore e possibili segnali aspecifici o di fondo sono principalmente legati ad aspetti analitici. In altre parole, la capacità di identificare correttamente la molecola di interesse dipende in buona parte dalle caratteristiche del metodo di determinazione.

La determinazione dei marcatori nel tessuto ha però alcune significative limitazioni associate alla tipologia del materiale biologico:

- **La rappresentatività del campione** E' opportuno ricordare che il marcatore viene determinato in una quantità molto piccola di tessuto. La questione è di poca rilevanza in tumori omogenei, ma può essere una criticità nel caso di neoplasie intrinsecamente eterogenee.
- **La puntualità della determinazione in relazione alla potenziale variabilità della espressione del marcatore nel tempo** Questa seconda criticità è intrinseca nella caratteristica puntuale della misura che descrive lo stato biologico della neoplasia in una singola localizzazione e in un singolo punto temporale. Pertanto, le decisioni cliniche prese nel corso dell'evoluzione della malattia si

basano su una stima di probabilità fatta su un campione esaminato anche anni prima, e non sul fenotipo attuale delle neoplasia. Ciò può comportare un rischio di errore nella caratterizzazione della malattia e conseguentemente nelle decisioni terapeutiche.

La determinazione dei marcatori nel tessuto è cruciale per la valutazione prognostica e per la predizione della risposta agli agenti antitumorali (aspetto oggi di grande rilevanza per la disponibilità dei nuovi farmaci attivi su bersagli molecolari) ma, a causa delle descritte limitazioni, è intrinsecamente non adatta per la valutazione del rischio, la diagnosi, il riconoscimento precoce della ripresa di malattia e il monitoraggio della terapia per la malattia avanzata. In tutti questi scenari i marcatori circolanti trovano il proprio campo di impiego.

Marcatori circolanti¹

Si intende per marcatore circolante ogni segnale biochimico, misurabile nei liquidi corporei, potenzialmente correlato alla presenza di una neoplasia o alle modificazioni indotte dalla terapia.

Poiché i marcatori sono misurati in liquidi biologici periferici alla neoplasia, a differenza dei marcatori tissutali la loro determinazione rappresenta una misura indiretta della quantità di marcatore prodotta e rilasciata dal tessuto del tumore. La concentrazione di un marcatore nel sangue è infatti il risultato di numerose variabili addizionali alla produzione e al rilascio dal tessuto tumorale, che possono contribuire alla concentrazione ematica di un marcatore in maniera non prevedibile sia all'interno dello stesso paziente in tempi diversi, sia tra pazienti differenti. Tra le variabili che possono contribuire ai livelli circolanti di un marcatore, provocandone un aumento o una diminuzione (vedi [Capitolo 3](#)) si possono citare le seguenti:

- la produzione da parte di tessuti normali
- la possibile presenza nel sangue di sostanze interferenti con il sistema di misura
- la diluizione nel volume sanguigno
- il metabolismo
- la clearance.

La [Tabella 3](#) riassume i campi di applicazione dei marcatori nei due distretti corporei.

Tabella 3. Indicazione all'impiego dei marcatori tissutali e circolanti nei diversi scenari clinici¹

Scenari clinici	Indicazione all'impiego dei marcatori	
	Tessuto tumorale	Sangue
Valutazione del rischio di sviluppare una neoplasia	no	sì
Screening di popolazione	no	sì
Screening dei soggetti a maggior rischio	no	sì
Diagnosi (orientamento diagnostico)	no	sì
Prognosi	sì	no/sì
Predizione della risposta alla terapia	sì	no
Riconoscimento precoce della ricaduta nel follow up	no	sì
Monitoraggio della risposta alla terapia per la malattia avanzata	no	sì

Bibliografia

- Gion M, Trevisiol C, Fabricio ASC. Marcatori circolanti in oncologia: ambiti di applicazione, criticità, prospettive. In: Ciaccio M, Lippi G. Biochimica clinica e medicina di laboratorio. Edises, Napoli 2017.
- Gion M, Trevisiol C, et al. Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. I Quaderni di Monitor. Roma: AGENAS, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, 2016.
http://www.agenas.it/images/agenas/monitor/quaderno/pdf/16_Quaderno_Marcatori_tumorali.pdf
- Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 1). Int J Biol Markers 2016;31:e332-67.
<http://www.biological-markers.com/Attach/b19f63b0-dcc6-4454-8c62-c1dd4b25d591/38eeec32-e9ac-4659-92c1-ca5035d11fd8>
- Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 2). Int J Biol Markers 2017;32:e1-52.
<http://www.biological-markers.com/Attach/efc014c4-4bf7-4f17-8369-138c4f3a128b/b4b7ccf3-d848-4d17-ab43-779017f52e23>
- Khleif S, Doroshow J, Hait W; AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative consensus report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. Clin Cancer Res 2010;16:3299-318.
- Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 3). Int J Biol Markers 2017;32:e147-e181
<http://www.biological-markers.com/Attach/76855c02-c986-40de-b218-489affdeacb2/20bae937-16c9-4287-a6ba->

[a4e2f3bd016c](#)

7. De Stefano A, Carlomagno C, et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1207-13.
8. Gatzemeier U, von Pawel J, et al. First-cycle rash and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy: a subgroup analysis of data from the FLEX phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:30-7.
9. Humbert O, Cochet A, et al. HER2-positive breast cancer: 18F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1525-33.
10. Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patients with *mollities ossium*. *Phil Trans R Soc Lond* 1848;138:55-62.

2. Aspetti metodologici e di laboratorio

Punti chiave

- Determinazione dei marcatori tumorali
- Accuratezza diagnostica dei marcatori tumorali

In sintesi

La determinazione dei marcatori tumorali con metodi immunometrici è una misura comparativa di immunoreattività fra l'antigene ricercato e un antigene di riferimento standard. Una corretta interpretazione del dato di laboratorio presuppone la conoscenza del metodo utilizzato e delle *performance* dello stesso. Per confermare o escludere la presenza di malattia nel paziente è necessario comprendere il significato degli indicatori di accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, valore predittivo e rapporto di verosimiglianza) e saper interpretare le differenze di valori fra prelievi seriati.

Determinazione dei marcatori tumorali¹⁻⁵

I marcatori tumorali vengono misurati con metodi immunometrici^{1,2} che sfruttano l'alta affinità di uno specifico anticorpo verso l'antigene cercato. Questa caratteristica consente una elevata sensibilità analitica (minima quantità di antigene misurabile come significativamente diverso dalla assenza di antigene), adeguata a riconoscere le concentrazioni molto basse dei marcatori nei liquidi biologici (10^{-9} - 10^{-10} g/l).

La determinazione dei marcatori nel sangue è una misura tipicamente quantitativa espressa su scala continua (la suddivisione in positivi e negativi sulla base di un valore soglia è un'operazione convenzionale di dicotomizzazione) che si può effettuare in tutte le fasi di malattia e ripetere nel tempo.

Bisogna però ricordare che i metodi immunometrici sono metodi "comparativi" in quanto l'analita nel campione biologico non viene identificato direttamente con un metodo chimico, ma viene quantizzato indirettamente per confronto con una curva di calibrazione preparata con un antigene standard. L'assunzione di identità immunologica fra l'antigene ricercato nel campione biologico e l'antigene standard usato per la curva di calibrazione - principio base dell'immunometria - non sempre è rispettata nella realtà diagnostica. Pertanto, questa criticità intrinseca nella metodologia immunometrica usata per dosare i marcatori può portare, in casi fortunatamente non comuni, a risultati spuri.

Indicatori di *performance*¹⁻⁵

I metodi immunometrici sono oggi ampiamente standardizzati e disponibili su piattaforme commerciali. Tuttavia, per interpretare correttamente il dato di laboratorio è necessario tenere conto di come le caratteristiche della misurazione immunologica possa incidere sulle performance dei metodi di dosaggio, monitorandole con idonei indicatori.

Il primo indicatore di *performance* da considerare è la **precisione**, o **imprecisione**, del metodo, espressa come coefficiente di variazione fra misure ripetute, nello stesso dosaggio (*within-assay*) e fra dosaggi diversi (*between-assay*), di uno stesso siero di controllo. La misura dell'imprecisione rappresenta l'errore casuale del metodo ed è una stima della ripetibilità della misura all'interno dello stesso metodo. Il livello di imprecisione dei metodi commerciali per i marcatori tumorali ha raggiunto valori soddisfacenti (coefficienti di variazione intorno al 3-5%). Tuttavia, la concentrazione molto bassa dei marcatori nei liquidi biologici (ng/ml o pg/ml) comporta un rischio di imprecisione intrinseco superiore a quello riscontrabile per gli esami di chimica clinica, che nel sangue si trovano infatti a concentrazioni almeno mille volte superiori (mg/ml).

Il grado di imprecisione di un metodo viene misurato e monitorato con i programmi di controllo di qualità interno, basati sulla ripetizione in ogni dosaggio di più sieri di controllo a quantità di antigene nota. Della imprecisione è necessario tenere conto nella valutazione delle variazioni dei marcatori fra prelievi seriati dello stesso paziente.

Un secondo indicatore di performance di cruciale importanza per i metodi immunometrici è l'**esattezza** del metodo, che esprime la concordanza tra il valore di riferimento (valore "vero") di un analita presente in un campione e la media di una serie di misure ripetute dello stesso campione; esso riflette "l'errore sistematico" del metodo, inteso come la differenza fra valore "vero" e valore misurato.

Nell'uso comune per definire lo scostamento dal valore "vero" si utilizza il termine **accuratezza** che rappresenta lo scostamento di una singola determinazione rispetto al valore "vero"; esso comprende quindi non solo l'esattezza, ma anche l'imprecisione del metodo stesso.

Il grado di inaccuratezza viene misurato e monitorato attraverso programmi di verifica esterna di qualità (VEQ), basati sulla determinazione periodica di uno o più sieri di controllo a concentrazione di antigene ignota al laboratorio inviati da enti terzi, i cui risultati sono poi esaminati dall'ente responsabile del programma VEQ, espressi come variazioni rispetto alle medie dei diversi metodi e ritrasmessi ai singoli laboratori. L'inaccuratezza esprime le differenze dei risultati che possono essere ottenuti in laboratori che usano metodi diversi. Di questo parametro bisogna tenere conto se un paziente esegue i marcatori in laboratori diversi.

Le differenze di risultato fra metodi diversi possono essere consistenti; in alcuni casi (come per esempio per il CA19.9) l'uso di metodi diversi può portare a classificare uno stesso campione come positivo o negativo. La disponibilità di uno standard internazionale di riferimento contribuisce a ridurre la variabilità fra metodi. A oggi uno standard internazionale di riferimento è disponibile per AFP, CEA, AFP, hCG, calcitonina, tireoglobulina e PSA; negli altri casi i dosaggi dei marcatori vengono calibrati con standard preparati dall'industria ed espressi in unità arbitrarie. Per tale ragione la confrontabilità tra metodi diversi non è ancora ottimale e per numerosi marcatori la determinazione dipende dal sistema di misura.

I prelievi seriati¹⁻⁶

Un aspetto particolare nella gestione clinica dei marcatori è rappresentato dalla necessità di valutare la consistenza clinica di incrementi o diminuzioni dei livelli fra prelievi seriati. Questa evenienza si può verificare nella sorveglianza dopo il trattamento con intenti curativi del tumore primitivo o durante il monitoraggio della terapia per la malattia avanzata.

I criteri per interpretare eventuali variazioni fra prelievi seriati devono essere idonei a distinguere le fluttuazioni non significative dalle variazioni clinicamente rilevanti. A tale scopo, l'analisi delle variazioni deve tenere in considerazione sia la variabilità dovuta al metodo (variabilità analitica, *analytical coefficient of variation* CV_a), di cui si è appena detto, sia la variabilità biologica del marcatore (variabilità biologica intrapaziente, *within-subject coefficient of variation* CV_w); questa è dovuta a fluttuazioni spontanee intorno al livello omeostatico dell'analita, di cui sono responsabili numerosi fattori di individualità (variazioni di metabolismo e clearance, eterogeneità dell'antigene, presenza in circolo di autoanticorpi o di sostanze cross-reagenti, interferenti aspecifici, eccetera).

Per distinguere le variazioni significative da quelle non significative viene utilizzata la **differenza critica**, che rappresenta la variazione minima necessaria per poter considerare due valori consecutivi dello stesso paziente significativamente diversi. Per calcolarla vengono utilizzate la variabilità biologica intrapaziente (CV_w) e la variabilità analitica (CV_a), espresse come coefficiente di variazione (CV), moltiplicate per un fattore statistico, secondo la formula⁶

$$\text{differenza critica} = 2,77 * (CV_w^2 + CV_a^2)^{1/2}$$

Nella pratica clinica l'uso della differenza critica è ancora poco comune e spesso vengono utilizzati approcci decisionali arbitrari per giudicare la rilevanza clinica delle variazioni. Tuttavia è opportuno ricordare che i valori di differenza critica riportati in letteratura, pur mostrando ampie variazioni fra marcatore e marcatore, frequentemente sono superiori al 50%. E' quindi necessario usare prudenza nel valutare empiricamente differenze fra prelievi successivi, per evitare il rischio di considerare clinicamente rilevanti variazioni verosimilmente casuali.

Dal punto di vista operativo, è opportuno consigliare ai pazienti che devono essere seguiti nel tempo di servirsi possibilmente sempre nello stesso laboratorio (vedi [Box](#)).

L'importanza dei prelievi seriati e del dosaggio nello stesso laboratorio

La valutazione delle variazioni nel tempo fra prelievi seriati dello stesso paziente è importante:

- in alcune neoplasie, nel monitoraggio a lungo termine dopo la terapia con intenti curativi per identificare precocemente la ricaduta
- nella maggior parte delle neoplasie per monitorare la risposta alle terapie per la malattia metastatica

Il confronto fra risultati seriati nello stesso paziente è più accurato se il dosaggio viene eseguito con lo stesso metodo.

E' raccomandabile che il medico curante spieghi al paziente l'importanza di eseguire il dosaggio di un marcatore sempre nello stesso laboratorio.

E' raccomandabile che il laboratorio informi il medico e il paziente in caso di variazione di metodi.

Accuratezza diagnostica dei marcatori tumorali¹

I marcatori tumorali vengono utilizzati per confermare la presenza di malattia in un individuo che effettivamente ne sia affetto o per escluderla in un soggetto non affetto. Diversamente da altri parametri biologici, nel caso dei marcatori tumorali gli individui non affetti non sono necessariamente soggetti sani di controllo, ma possono includere pazienti con malattie non oncologiche, spesso oggetto di diagnosi differenziale con la neoplasia.

I metodi di dosaggio dei marcatori forniscono valori su scala continua, ma i risultati vengono comunemente classificati come positivi o negativi applicando un valore soglia (detto anche *cut-off*), che viene calcolato in genere sulla base della distribuzione del marcatore in una popolazione di controllo, costituita da soggetti normali o pazienti affetti da patologie non oncologiche.

L'analisi dei livelli del marcatore riscontrati nei soggetti con la neoplasia di interesse e nei soggetti di controllo in riferimento al valore soglia positivo/negativo permette di classificare pazienti e controlli in 4 gruppi:

- veri positivi (VP): malati con marcatore positivo
- falsi negativi (FN): malati con marcatore negativo
- veri negativi (VN): non malati con marcatore negativo
- falsi positivi (FP): non malati con marcatore positivo.

Indicatori di accuratezza diagnostica

Le frequenze di pazienti e controlli che cadono nei 4 gruppi consentono di calcolare gli indicatori di accuratezza diagnostica (o *performance* diagnostica) del marcatore:

- sensibilità
- specificità
- valore predittivo
- rapporto di verosimiglianza (vedi [Tabella 4](#)).

Tabella 4. Indicatori di accuratezza diagnostica² (modificata)

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 (<i>likelihood ratio</i>) di un risultato positivo (LR+)	VP/FP	Rapporto fra la proporzione di test positivi nei malati e nei non malati
Rapporto di verosimiglianza (<i>likelihood ratio</i>) 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		

Nell'interpretazione dei risultati dei test diagnostici, **sensibilità** e **specificità** sono considerati indici primari di accuratezza in quanto sono indipendenti dalla prevalenza della malattia.

E' opportuno rimarcare che per la maggior parte dei marcatori sensibilità e specificità diagnostiche sono limitate da caratteristiche intrinseche alla biologia dei marcatori tumorali circolanti, che riassumiamo di seguito.

La **sensibilità diagnostica** è condizionata dalla concentrazione del marcatore nel sangue. Come si è detto, i livelli ematici dei marcatori comunemente usati nella pratica clinica sono approssimativamente correlati con le dimensioni del tumore. Pertanto, nel caso di tumori di piccole dimensioni la concentrazione del marcatore presente nel sangue è bassa. Questa caratteristica limita di molto le possibilità di impiego dei marcato-

ri come strumento per la diagnosi di neoplasie iniziali o per il riconoscimento precoce della progressione durante il follow up.

La **specificità diagnostica** è limitata dal fatto che i marcatori cosiddetti “tumorali” non sono in realtà segnali tumore-specifici, ma sostanze prodotte normalmente da numerosi organi o tipi cellulari. La quantità di marcatori prodotti o rilasciati dalle cellule è bassa in condizioni normali, ma può aumentare in condizioni anomale, quali lo sviluppo di un tumore, ma anche in caso di flogosi o infezioni, malattie autoimmuni, traumi o semplicemente per iperplasia del tessuto-organo (tipico il caso dell’ipertrofia prostatica benigna). Per tale ragione numerose situazioni e condizioni non oncologiche (vedi [Capitolo 3](#)) possono modificare i livelli circolanti del marcatore. E’ importante sottolineare che spesso i marcatori sono elevati nelle patologie benigne dell’organo o del distretto per le quali il marcatore è specificamente indicato in caso di neoplasia (vedi anche [schede](#) e, per maggiori dettagli, Gion et al, 2017¹).

Il **valore predittivo** è invece condizionato dalla prevalenza della malattia e offre una informazione importante per valutare la probabile accuratezza diagnostica del test in scenari clinici diversi. Per esempio, un test con sensibilità e specificità eccellenti può avere un valore predittivo positivo molto basso se la malattia è rara. Il **rapporto di verosimiglianza** (*likelihood ratio*, LR) considera la verosimiglianza di un risultato del test, positivo o negativo, negli individui affetti dalla malattia di interesse. E’ espresso dalla proporzione di malati con un dato risultato (positivo oppure negativo) del test, diviso per la proporzione di soggetti non malati con lo stesso tipo di risultato. Quindi il LR+ è il rapporto fra la percentuale di risultati positivi (VP) nei malati e la percentuale di risultati positivi (FP) nei non malati; il LR- è il rapporto fra la percentuale di risultati negativi (FN) nei malati e la percentuale di risultati negativi (VN) nei non malati. I soggetti con la malattia hanno una maggiore probabilità di avere il test positivo di quelli non malati e l’entità della discrepanza indica la potenziale utilità del test quando applicato in clinica. Convenzionalmente, si ritiene che un test potenzialmente utile debba mostrare una frequenza di positività almeno 10 volte superiore nei malati che nei non malati. Analogamente, si conviene che un test possa essere di aiuto per escludere la malattia se i valori negativi trovati in soggetti con la malattia è almeno 1/10 dei valori negativi trovati nei soggetti non affetti.⁶

L’impiego di un test in un dato contesto clinico deve tenere conto degli indicatori di accuratezza diagnostica. Per esempio, un test candidato per programmi di screening di un tumore nella popolazione generale deve avere un specificità molto alta; è infatti necessario che il tasso di falsi positivi sia estremamente basso, perché le procedure di secondo livello indotte da un risultato positivo possono essere invasive e costose. Diversamente, per valutare la prognosi in soggetti già malati è preferibile un marcatore con un’alta sensibilità, in modo da selezionare il massimo numero di pazienti candidati a un trattamento che può modificare esiti clinici rilevanti.

Bibliografia

1. Gion M, Trevisiol C, Fabricio ASC. Marcatori circolanti in oncologia: ambiti di applicazione, criticità, prospettive. In: Ciaccio M, Lippi G. Biochimica clinica e medicina di laboratorio. Edises, Napoli 2017.
2. Gion M, Trevisiol C, et al. Marcatori circolanti in oncologia: guida all’uso clinico appropriato. I Quaderni di Monitor. Roma: AGENAS, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, 2016.
http://www.agenas.it/images/agenas/monitor/quaderno/pdf/16_Quaderno_Marcatori_tumorali.pdf
3. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 1). Int J Biol Markers 2016;31:e332-67.
<http://www.biological-markers.com/Attach/b19f63b0-dcc6-4454-8c62-c1dd4b25d591/38eeec32-e9ac-4659-92c1-ca5035d11fd8>
4. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 2). Int J Biol Markers 2017;32:e1-52.
<http://www.biological-markers.com/Attach/efc014c4-4bf7-4f17-8369-138c4f3a128b/b4b7ccf3-d848-4d17-ab43-779017f52e23>
5. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 3). Int J Biol Markers 2017;32:e147-e181
<http://www.biological-markers.com/Attach/76855c02-c986-40de-b218-489affdeac2/20bae937-16c9-4287-a6ba-a4e2f3bd016c>
6. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. Acta Paediatr 2007;96:487-91.

3. L'interpretazione nella pratica clinica

Punti chiave

- Situazioni cliniche in grado di modificare i livelli dei marcatori
- Interferenze con il metodo di dosaggio

In sintesi

Diverse situazioni fisiologiche, condizioni patologiche non neoplastiche e interventi terapeutici possono modificare i livelli dei marcatori, con il rischio di condurre a interpretazioni fuorvianti del risultato. Oltre alle variazioni dovute a cause cliniche, sono possibili interferenze con il metodo di dosaggio da parte di sostanze presenti nel campione. Per evitare interpretazioni fuorvianti del dato, è necessario tenere conto della possibilità di valori spuri dovuti a ragioni non oncologiche sia prima di prescrivere i marcatori sia al momento della interpretazione dei risultati.

Situazioni cliniche in grado di modificare i livelli dei marcatori¹⁻⁵

Come si è detto, i marcatori possono essere espressi e rilasciati anche da tessuti e organi in condizioni di normalità o quando affetti da patologie non neoplastiche. Per tale ragione, i livelli circolanti di numerosi marcatori possano variare indipendentemente dalla presenza di una neoplasia per eventi fisiologici, patologie non oncologiche o interventi medici. Per evitare interpretazioni fuorvianti del dato, il medico deve tenere conto della eventualità di possibili valori spuri dovuti a ragioni non oncologiche sia quando prescrive la determinazione di un marcatore tumorale, sia quando ne interpreta i risultati.

Patologie non oncologiche

Le patologie non oncologiche responsabili di incrementi dei marcatori tumorali possono essere malattie d'organo o sistemiche. Per quanto riguarda le patologie d'organo, si è già detto che spesso i marcatori sono elevati in patologie non tumorali dell'organo o del distretto per le quali si chiederebbe al marcatore di essere d'aiuto nella diagnosi differenziale verso il tumore, limitando così di molto le possibilità di impiego dei marcatori come strumento diagnostico ([Tabella 5](#)).

Le patologie sistemiche possono determinare incrementi di più marcatori, in relazione alla patologia di base più che all'organo che produce prevalentemente il marcatore. Per esempio, in caso di insufficienza epatica o renale si può verificare una riduzione del metabolismo o della clearance di numerosi marcatori, con conseguente aumento dei livelli circolanti. Analogamente, le malattie autoimmuni, attraverso la produzione di anticorpi anomali, possono provocare interferenze nei metodi di dosaggio di numerosi marcatori e portare a risultati spuri.

Va infine segnalato che alcune condizioni possono causare valori di marcatori molto elevati in assenza di neoplasie. Le più comuni sono l'ittero, che può indurre incrementi dei livelli del CA19.9 dell'ordine di centinaia o migliaia di unità, e l'ascite, che può causare innalzamenti del CA125 di centinaia di unità.

Tabella 5. Malattie non oncologiche che possono causare un incremento delle concentrazioni dei marcatori²

Marcatore	Condizione patologica
AFP	Epatite, cirrosi, ostruzione vie biliari, tossicità epatica da chemioterapia
CA15.3	Patologia mammaria benigna, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, infezioni delle vie urinarie, malattie autoimmuni
CA19.9	Pancreatite acuta, pancreatite cronica, colelitiasi, colecistite, ittero*, malattie reumatiche e autoimmuni, diabete, nefropatia diabetica, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, patologia benigna del polmone, fibrosi cistica
CA125	Endometriosi*, infiammazione pelvica, epatopatia, leiomioma uterino, lupus eritematoso sistemico, malattie flogistiche dell'intestino, sierositi (ascite di qualsiasi eziologia, versamento pleurico o pericardico), insufficienza cardiaca congestizia, polmonite, pancreatite acuta, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, malattie autoimmuni, insufficienza renale cronica

CEA	Epatopatia cronica, cirrosi epatica, patologia benigna del polmone, insufficienza renale cronica, malattie respiratorie croniche
CgA	Gastrite cronica atrofica, infezione da <i>Helicobacter pylori</i> , ipertensione arteriosa, malattie infiammatorie croniche
Ct	Insufficienza renale, tiroidite autoimmune, iperparatiroidismo, ipergastrinemia (anche secondaria all'uso di inibitori di pompa protonica), mastocitosi, sepsi
Cyfra 21.1	Malattie polmonari, insufficienza renale, cirrosi epatica, pemfigo, psoriasi, versamenti in cavità sierose
HE4	Insufficienza renale
Inibina	Sindrome dell'ovaio policistico, mola idatiforme, gravidanza con feto affetto da sindrome di Down
pro-GRP	Insufficienza renale, malattie epatobiliari, polmonite, fibrosi polmonare, broncopneumopatia cronica ostruttiva, tubercolosi polmonare, malattie gastrointestinali
PSA	Ipertrofia prostatica benigna, prostatite, infarto prostatico, ritenzione urinaria acuta
SCC-A	Malattie della pelle (per esempio, psoriasi, eczema), del polmone (per esempio, sarcoidosi) del fegato e del rene (insufficienza renale cronica)
Tg	Malattie benigne della tiroide, insufficienza renale cronica

Interventi medici

Circa le manovre e gli interventi diagnostici o terapeutici invasivi, in alcuni casi, vale un discorso analogo a quello delle patologie non oncologiche, dal momento che essi possono provocare variazioni delle concentrazioni ematiche dei marcatori del tessuto o dell'organo che è sottoposto all'intervento perché sospettato di essere sede della neoplasia ([Tabella 6](#)).

L'esempio più noto è l'incremento di PSA dopo biopsia prostatica, che può essere consistente (fino a 50 volte il valore di partenza) e persistente (fino a 2 mesi dalla manovra biotica). Analogamente, l'agobiopsia tiroidea può provocare incrementi della tireoglobulina indipendentemente dalla patologia tiroidea in essere. Un altro esempio importante è l'aumento del CA125 secondario a interventi chirurgici sull'addome per qualsiasi indicazione (patologia benigna o maligna sia dell'apparato genitale sia del tratto gastroenterico); esso è conseguente al traumatismo sul tessuto peritoneale e si riscontra in percentuali di casi che oscillano dal 20% al 75%. La durata di questo fenomeno è variabile, con ritorno ai valori basali in un periodo che va da poche settimane a tre mesi.

Anche numerosi farmaci possono influenzare i livelli circolanti dei marcatori ([Tabella 6](#)).

Tabella 6. Manovre diagnostiche o atti terapeutici responsabili di possibili variazioni dei marcatori⁶

Marcatore	Effetto	Manovra diagnostica o atto terapeutico
PSA	↑↑	Agobiopsia prostatica
	↑	Allopurinolo
	↑	Esplorazione rettale, cateterismo vescicale, cardiocirurgia con circolazione extracorporea
	↓	Finasteride o dutasteride, statine
	↓	Ospedalizzazione
Tg	↑	Agobiopsia tiroidea
CgA	↑↑	Inibitori della pompa protonica
CA125	↑	Traumatismo chirurgico sul peritoneo
CA15.3	↑	Fattori di crescita per i granulociti
CEA, hCG, AFP	↑	Chemioterapia
5-HIAA	↑	Paracetamolo, caffeina, efedrina, diazepam, nicotina, gliceril-guaiacolato, fenobarbital
	↓	Acido acetilsalicilico, alcol etilico, imipramina, levodopa, inibitori delle monoammino-ossidasi, eparina, isoniazide, metildopa, antidepressivi triciclici

In pazienti con carcinoma del colon-retto sono stati segnalati valori falsamente elevati di CEA durante le prime 4-6 settimane di trattamento con regimi di chemioterapia anche precauzionale contenenti 5-fluorouracile o oxaliplatino. Inoltre, durante il trattamento con chemioterapia citotossica di una neoplasia metastatica possono verificarsi incrementi paradossi di marcatori in pazienti che rispondono al trattamento (CA15.3 e CEA per il carcinoma mammario metastatico, AFP e hCG per il cancro del testicolo) verosimilmente per effetto della citolisi neoplastica. Poiché tale comportamento si osserva quando il prelievo viene effettuato durante o subito dopo la somministrazione dei farmaci citotossici, può essere evitato se il campionamento del sangue viene effettuato prima di ogni nuovo ciclo di chemioterapia.

La chemioterapia può inoltre influire sulla funzionalità epatica e renale; pertanto, essa può causare incrementi non correlati al tumore di alcuni marcatori, verosimilmente interferendo con i meccanismi di metabolismo e di escrezione degli stessi.

Per quanto riguarda i farmaci non oncologici, è opportuno menzionare gli inibitori della alfa-reduttasi (finasteride, dutasteride) utilizzati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna; essi provocano una riduzione del PSA che mediamente si aggira intorno al 50% del valore di partenza. Numerosi autori suggeriscono, se si misura il PSA durante il trattamento, di moltiplicare per 2 il valore trovato, asserendo che tale valore derivato può essere considerato la "vera" concentrazione del PSA che il paziente avrebbe in assenza di trattamento. Alcuni studi mostrano tuttavia una importante variabilità nell'entità dell'effetto degli inibitori della alfa-reduttasi sul PSA, che possono indurre riduzioni variabili da caso a caso dal 20 all'80% rispetto al valore di partenza. Pertanto, non è probabilmente opportuno applicare la regola del "moltiplica per 2" e conviene invece, qualora si intenda valutare il PSA in corso di terapia con inibitori della alfa-reduttasi, eseguire una determinazione basale pre-terapia.

Condizioni fisiologiche e stili di vita

Esistono infine situazioni fisiologiche, tipicamente la gravidanza, ma anche abitudini legate allo stile di vita in grado di determinare un aumento di alcuni marcatori circolanti ([Tabella 7](#)).

Tabella 7. Eventi fisiologici e abitudini di vita che possono causare un incremento delle concentrazioni dei marcatori²

Cause fisiologiche	
CA15.3	Gravidanza
CA19.9	<i>Riduzione</i> Il CA19.9 può essere non dosabile (anche in pazienti con carcinoma del pancreas) nelle persone con antigene Lewis negativo
CA125	Mestruazione, gravidanza
Ct	Età, sesso, peso, calcemia
hCG	Gravidanza
PSA	Eiaculazione recente (24-48 ore), uso della bicicletta, attività fisica pesante
Tg	Gravidanza
Abitudini di vita	
AFP	Abuso di alcol
CEA	Fumo, abuso di alcol
Ct	Fumo, consumo di alcol
hCG	Uso di cannabis
5-HIAA	Fumo; cibi e bevande: ananas, banana, pompelmo, kiwi, avocado, prugne, melone, frutta secca, datteri, melanzane, pomodoro, formaggi stagionati, miele, alcolici
SCC-A	Fumo, abuso di alcol
Tg	Fumo

Interferenze con il metodo di dosaggio

Oltre alle variazioni dovute a cause cliniche, valori spuri di un marcatore posso essere dovuti a interferenze con il metodo di dosaggio da parte di sostanze presenti nel campione ([Tabella 8](#)).

Un tipico esempio è la presenza di anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg), che possono interferire nella determinazione della tireoglobulina causando prevalentemente una sottostima dei valori reali del marcatore. La determinazione degli AbTg può essere di aiuto come marcatore surrogato nei casi in cui l'interferenza da essi prodotta impedisca un affidabile impiego del dosaggio della Tg.

Un secondo importante esempio è rappresentato dagli anticorpi eterofili, così chiamati perché sono prodotti dall'organismo in conseguenza al contatto con materiali biologici di origine animale. Il caso più noto, e rilevante per l'uso clinico dei marcatori tumorali, è rappresentato dallo sviluppo di anticorpi eterofili in seguito alla somministrazione di anticorpi monoclonali murini per tecniche diagnostiche (immunoscintigrafia) o per immunoterapia. La presenza nel sangue di questi anticorpi comporta il rischio di risultati aberranti (falsi positivi e falsi negativi) quando vengono eseguiti esami *in vitro* basati su anticorpi monoclonali. Questa interferenza è stata descritta per CEA, CA125, hCG e TSH, ma può verificarsi anche per altri analiti che vengono dosati impiegando anticorpi monoclonali.

Un'altra importante interferenza, causa di falsi negativi, è l'effetto gancio. Con questo termine si descrive un comportamento paradossale, ma non frequente, per cui in campioni con concentrazioni estremamente elevate di antigene vengono misurate concentrazioni falsamente basse dello stesso.

Tabella 8. Cause analitiche di variazioni spurie di marcatori⁶

Marcatore	Causa
Tg	Autoanticorpi anti-tireoglobulina
CEA, CA125 (e altri analiti determinati con anticorpi monoclonali)	Somministrazione parenterale di anticorpi monoclonali
Marcatori diversi	Anticorpi eterofili
Marcatori diversi	Effetto gancio (concentrazioni molto elevate di antigene)

Istruzioni per l'uso

Il medico deve considerare, e ricercare con cura, eventuali variabili potenzialmente confondenti nella valutazione del risultato di un marcatore, specie se esso non è coerente con il quadro clinico.

Per limitare il rischio di interpretazioni fuorvianti di un risultato sono utili alcuni accorgimenti:

- considerare l'esistenza di possibili cause non neoplastiche di incremento delle concentrazioni ematiche del marcatore
- considerare tutte le condizioni morbose di cui il paziente è affetto
- considerare le terapie in atto o pregresse
- eseguire il prelievo del campione di sangue per il dosaggio dei marcatori prima di ogni altra manovra diagnostica invasiva o cruenta
- ottenere sempre un valore basale del marcatore prima di qualsiasi intervento terapeutico
- eseguire la determinazione di marcatori prima di ogni ciclo di terapia antitumorale
- considerare i fattori analitici che possono essere causa di valori spuri
- confermare sempre con un successivo prelievo un valore considerato patologico prima di eventuali decisioni cliniche.

Bibliografia

1. Gion M, Trevisiol C, Fabricio ASC. Marcatori circolanti in oncologia: ambiti di applicazione, criticità, prospettive. In: Ciaccio M, Lippi G. Biochimica clinica e medicina di laboratorio. Edises, Napoli 2017.
2. Gion M, Trevisiol C, et al. Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. I Quaderni di Monitor. Roma: AGENAS, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, 2016.
http://www.agenas.it/images/agenas/monitor/quaderno/pdf/16_Quaderno_Marcatori_tumorali.pdf
3. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 1). Int J Biol Markers 2016;31:e332-67.
<http://www.biological-markers.com/Attach/b19f63b0-dcc6-4454-8c62-c1dd4b25d591/38eeec32-e9ac-4659-92c1-ca5035d11fd8>
4. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 2). Int J Biol Markers 2017;32:e1-52.
<http://www.biological-markers.com/Attach/efc014c4-4bf7-4f17-8369-138c4f3a128b/b4b7ccf3-d848-4d17-ab43-779017f52e23>

5. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 3). Int J Biol Markers 2017;32:e147-e181
<http://www.biological-markers.com/Attach/76855c02-c986-40de-b218-489affdeacb2/20bae937-16c9-4287-a6ba-a4e2f3bd016c>
6. Gion M, Trevisiol C, et al. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: premesse e generalità. Biochim Clin 2011;35:97-106.
<https://www.sibioc.it/bc/download/articolo/643>

4. Quando è appropriato valutare i marcatori tumorali

Punti chiave

- La questione dell'appropriatezza
- Quali informazioni forniscono i marcatori nello screening?
- Quali informazioni forniscono i marcatori nella diagnosi?
- Quali informazioni forniscono i marcatori nel bilancio del tumore primitivo già diagnosticato?
- Quali informazioni forniscono i marcatori nel follow up?

In sintesi

La prescrizione dei marcatori in Italia risulta maggiore di quanto presupporrebbe l'epidemiologia dei tumori solidi, suggerendo un'inappropriatezza prescrittiva per eccesso, con conseguente elevato rischio di sovradiagnosi. L'impiego dei marcatori in oncologia è quindi esempio di come uno strumento importante per un'ottimale gestione del paziente venga frequentemente usato in modo improprio. E' fondamentale avere presente che l'utilità dei marcatori varia nei diversi momenti clinici in cui viene affrontata la malattia neoplastica.

La questione dell'appropriatezza¹⁻⁵

L'utilizzo dei marcatori tumorali nella pratica clinica è un buon esempio di come uno strumento importante per un'ottimale gestione dei percorsi di prevenzione, diagnosi e cura in oncologia possa, se usato in modo improprio, generare sprechi e/o comportare indicazioni diagnostiche e terapeutiche inadeguate.

Infatti, rilevazioni eseguite a livello nazionale mostrano che la prescrizione dei marcatori è molto più frequente di quanto sarebbe necessario secondo le raccomandazioni dalle linee guida messe in relazione all'incidenza/prevalenza dei tumori solidi, suggerendo una significativa inappropriatezza prescrittiva per eccesso.⁶⁻⁸ Questo comporta un elevato numero di falsi positivi e un alto rischio di sovradiagnosi. Per "sovradiagnosi" si intende la diagnosi di una situazione patologica o di una anomalia che NON è associata a un reale rischio per la salute; per "falso positivo" si intende il riscontro di valori positivi in persone che NON hanno la patologia cercata. Entrambe le condizioni comportano conseguenze significative sia per il singolo individuo sia per il sistema sanitario, in quanto inducono necessariamente ulteriori esami per confermare o escludere una possibile diagnosi di tumore; questo genera ansia, causa costi non necessari (diretti, indotti, indiretti) e sovraccarico delle strutture sanitarie, e comporta un rischio di danni iatrogeni.⁹

Numerosi fattori contribuiscono a indurre una prescrizione di marcatori tumorali superiore a quanto appropriato, fra i quali il timore del medico di "mancare" una diagnosi, il bisogno di rassicurazione del paziente, il fatto che il marcatore è un test poco invasivo e facilmente disponibile (è opportuno sottolineare che nel caso di test di laboratorio non esiste l'effetto deterrente dei tempi di attesa che si associa ad altri interventi diagnostici), la fiducia acritica nelle nuove tecnologie, l'attitudine a ritenere che "di più è meglio".¹⁰

L'alto tasso di sovraprescrizione rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida mette quindi in evidenza una complessiva inefficacia del percorso di trasferimento della conoscenza dai risultati della ricerca alla pratica clinica.

Il trasferimento della conoscenza alla pratica clinica¹¹

Il percorso di trasferimento dalla ricerca alla pratica clinica delle evidenze scientifiche prodotte nell'area dei marcatori tumorali è sostanzialmente cambiato nel tempo. Fino a 15-20 anni fa la base di riferimento per l'impiego dei marcatori tumorali nella pratica clinica era prevalentemente costituita da studi clinici (letteratura primaria) che portavano dati a volte discordanti, ma spesso promettenti, sulla loro utilità. Nelle ultime due decadi, invece, le linee guida hanno iniziato a considerare e a strutturare le conoscenze sui marcatori. Le linee guida di pratica clinica, in accordo con la definizione dell'Institute of Medicine (IOM),¹² sono "documenti che contengono raccomandazioni finalizzate a ottimizzare l'assistenza al paziente basate su una revisione sistematica delle evidenze e su una valutazione dei benefici e danni di opzioni assistenziali alternative". Per decidere se utilizzare un marcatore in percorsi diagnostici e terapeutici di routine è quindi opportuno fare riferimento alle linee guida.

Tuttavia, la letteratura primaria su cui si basano le linee guida ha caratteristiche particolari nel caso dei marcatori tumorali. Nel campo degli interventi terapeutici gli studi prospettici randomizzati e controllati sono la regola e portano a evidenze di livello elevato proprio grazie a tale tipologia di disegno. Conseguentemente, le linee guida possono basare le proprie raccomandazioni su livelli di evidenza adeguati. Al contrario, nel caso dei marcatori tumorali la conduzione di studi randomizzati e controllati è poco comune, principalmente perché la relazione fra la determinazione del test e gli esiti da misurare (per esempio, mortalità, morbidità, qualità di vita, costi, eccetera) non è diretta in quanto l'esito è condizionato anche da altre indagini e soprattutto dall'efficacia della terapia. A volte i dati sui marcatori sono ottenuti da studi clinici randomizzati disegnati per i farmaci, nei quali però i marcatori rappresentano obiettivi secondari. Il basso livello di evidenza della letteratura primaria sui marcatori tumorali può generare incertezza nelle conclusioni e fa sì che linee guida diverse possano esprimere raccomandazioni discordanti su uno stesso quesito.

Pertanto, una visione sinottica di tutte le raccomandazioni sui marcatori tumorali presenti nelle linee guida può essere di aiuto nelle decisioni cliniche. Recentemente, il contenuto relativo ai marcatori tumorali circolanti di tutte le linee guida sui tumori solidi prodotte al mondo dal 2009 al 2015 è stato identificato, esaminato e presentato in modo sinottico.¹⁻⁵ I documenti selezionati sono stati vagliati in base alla qualità utilizzando come criterio che la linea guida fosse basata su una revisione sistematica, e quindi suddivisi in due categorie: le linee guida con evidenza di revisione sistematica della letteratura scientifica a supporto e quelle che non fornivano tale evidenza. Le informazioni relative ai marcatori sono state estratte separatamente per 21 tipi di tumore solido e suddivise, per ogni neoplasia, negli scenari clinici nei quali può essere considerato l'uso di marcatori circolanti.

Questo nuovo modello basato sulla presentazione sinottica delle raccomandazioni di tutte le linee guida mostra la possibile variabilità del processo decisionale in relazione al problema clinico e/o al contesto e offre al medico la possibilità di scegliere in modo autonomo e critico fra tutte le opzioni sostenute da evidenze.

Di seguito si riassumono le principali indicazioni circa l'applicazione dei marcatori nei diversi scenari clinici, considerando insieme le raccomandazioni presentate dalle due tipologie di documenti e rinviando alle specifiche pubblicazioni per una disamina dettagliata dell'argomento.

Batterie di marcatori: applicazioni e uso appropriato

L'ipotesi di impiegare batterie di marcatori con l'obiettivo di aumentare l'accuratezza diagnostica si è fatta strada allorché lo sviluppo delle tecnologie di produzione di anticorpi monoclonali ha reso disponibili numerosi nuovi marcatori. Di fatto questa opzione, aumentando il numero di marcatori misurati, accresceva la sensibilità diagnostica, ma diminuiva la specificità, in quanto la scarsa tumore-specificità di ciascun marcatore veniva ad aggiungersi a quella degli altri.

Inoltre, la negatività dei marcatori non permetteva in alcun modo di escludere una neoplasia, sia per la scarsa sensibilità nelle neoplasie iniziali, sia per il fatto che neoplasie particolarmente aggressive possono non esprimere o rilasciare marcatori.

Attualmente, la disponibilità di marcatori che danno informazioni biologiche molto differenti (marcatori di estensione di neoplasia, citochine di meccanismo, acidi nucleici, cellule tumorali circolanti, eccetera) ha riaperto l'interesse verso l'associazione di più marcatori a scopo diagnostico, prognostico e predittivo; tuttavia, i risultati al momento disponibili in letteratura, ancorché incoraggianti, sono preliminari e non consentono previsioni su una possibile applicazione clinica.

Il concetto di "batteria di marcatori" va oggi ridimensionato e l'uso clinico generico di più marcatori dovrebbe essere sconsigliato.

La possibilità di utilizzare un numero limitato di marcatori in associazione può essere considerata soltanto in due condizioni specifiche:

- neoplasie che possono esprimere marcatori diversi in relazione al tipo istologico all'interno dello stesso organo, circostanza che si verifica nel caso dei tumori della tiroide, dell'ovaio, del testicolo, del polmone e nel caso delle neoplasie neuroendocrine
- neoplasie nelle quali l'accuratezza diagnostica dei marcatori può essere migliorata quando essi vengano utilizzati in algoritmi che considerino anche altre variabili cliniche o strumentali.

Nella **tiroide** possono svilupparsi il carcinoma midollare e il carcinoma differenziato, che hanno come marcatori tessuto-specifici rispettivamente la calcitonina e la tireoglobulina.

Nei tumori indifferenziati, il ruolo dei marcatori è incerto.

Nella fase diagnostica iniziale di un nodo tiroideo i marcatori non sono raccomandati dalle linee guida nel sospetto di un tumore differenziato, mentre la calcitonina è considerata da alcune linee guida, ma non da altre, in caso di forte sospetto di carcinoma midollare. Pertanto l'associazione dei marcatori non è comunque raccomandata in presenza di un nodo sospetto.

Nelle fasi successive (bilancio di base e monitoraggio), l'uso dei marcatori in batteria non è necessario, in quanto una volta posta la diagnosi deve essere usato solo il marcatore per l'istotipo specifico del tu-

more identificato. Pertanto, nei tumori della tiroide, pur essendo disponibile una batteria di marcatori, va utilizzato soltanto il marcatore espresso dal tipo istologico diagnosticato.

Nell'**ovaio** possono svilupparsi neoplasie sia epiteliali sia non epiteliali. Queste ultime a loro volta possono essere di tipo germinale o stromale. I diversi tipi istologici esprimono marcatori differenti e precisamente i tumori epiteliali esprimono CA125 e HE4 (Human Epididymis protein 4), i tumori a cellule germinali beta-hCG, LDH, AFP e i tumori dello stroma inibina.

Nella diagnosi differenziale di una tumefazione annessiale può essere considerata la batteria di tutti i marcatori in donne con meno di 40 anni, nelle quali il riscontro di neoplasie non epiteliali è più frequente. E' invece sconsigliato l'uso di beta-hCG, LDH, AFP e inibina nelle donne in peri o postmenopausa nelle quali l'incidenza di tumori non epiteliali è trascurabile rispetto a quelli epiteliali.

Una volta posta la diagnosi, in tutti gli scenari successivi, che vanno dal bilancio di base al monitoraggio, non deve essere usata una batteria di marcatori in quanto è raccomandato solo l'utilizzo del marcatore espresso dall'istotipo diagnosticato.

Pertanto, per i tumori dell'ovaio i marcatori vanno usati sia in batteria sia singolarmente in base allo scenario clinico e all'istotipo.

Nei **tumori germinali del testicolo** i marcatori sono diversamente espressi nei seminomi e nei non seminomi (Non-Seminomatous Germ Cell Tumour, NSGCT).

Nello specifico, la beta-hCG è moderatamente elevata (<200-300 U/ml) nel 15-40% dei seminomi e molto elevata (>1.000 U/ml) nel 50% dei NSGCT, l'AFP è prevalentemente negativa nel seminoma ed elevata nel 60% dei NSGCT e la LDH può essere elevata (positiva nel 40-60% dei casi) sia nel seminoma sia nel NSGCT.

Dato che non esiste una differenza qualitativa di espressione tra i due tipi istologici, tutti i tre marcatori sono raccomandati nel bilancio di base pre e post operatorio (sono utilizzati per calcolare gli indici prognostici), nel follow up e nel monitoraggio della risposta alla terapia nella malattia avanzata.

I **tumori neuroendocrini** sono caratterizzati dalla capacità di produrre, immagazzinare e rilasciare una varietà di differenti peptidi e neuroamine. Alcune di queste sostanze sono responsabili di specifiche sindromi cliniche; altre possono essere elevate nel sangue o nelle urine senza dare quadri sintomatologici specifici. Complessivamente, sono descritti e valutati come biomarcatori amine attive e loro metaboliti almeno 15 tipi di ormoni o subunità e oltre 30 peptidi attivi.

In linea di massima, l'uso diagnostico di questi marcatori è abbastanza limitato per la bassa specificità per tipo di neoplasia. Nel bilancio di base può essere considerato un certo numero di diversi marcatori, e la scelta del o dei marcatori da esaminare dovrebbe essere guidata dai sintomi clinici, dal tipo istologico e dalla sede della neoplasia, con l'obiettivo di identificare il o i marcatori da utilizzare nel monitoraggio che sarà pertanto ristretto ai marcatori espressi a livello circolante del tumore primitivo. Data la complessità dell'argomento si rimanda per una disamina dettagliata a Gion et al, 2017⁸.

La seconda modalità di utilizzare i marcatori in associazione è quella di includerli in **algoritmi diagnostici** che possono comprendere anche altri tipi di informazione, per esempio età, stato menopausale o informazioni di imaging. In questo contesto un algoritmo è definito come una combinazione di variabili nelle quali la formula è esplicita e può essere verificata e riprodotta.

Gli algoritmi valutati più estesamente in clinica riguardano il carcinoma della prostata e il carcinoma dell'ovaio.

Nel caso del carcinoma della prostata sono stati proposti due algoritmi che integrano più marcatori il *Prostate Health Index (phi)* e il *PCA3 score*, espressi dalle seguenti formule:

- *Prostate Health Index (phi)*: $([-2] \text{proPSA}/\text{fPSA} \times \text{radice quadrata (tPSA)})$
- *PCA3 score*: $(\text{PCA3 mRNA}/\text{PSA mRNA} \times 1000)$

Nella diagnosi differenziale delle masse annessiali sono stati valutati invece algoritmi che comprendono anche informazioni anagrafiche e risultati ecografici.

Essi sono il *Risk of Malignancy Index (RMI)* e il *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)*, espressi dalle seguenti formule:

- *RMI*: $([\text{CA125}] \times \text{stato menopausale (1 pre, 3 post)} \times \text{score ecografico (0-3)})$
- *ROMA value (%)*: $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 100$
dove PI (Predictive Index) = $(-12,0 + 2,38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{LN}[\text{CA 125}])$ in pre menopausa e $(8,09 + 1,04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,732 \times \text{LN}[\text{CA 125}])$ in post menopausa

Numerosi studi riportano risultati positivi in termini di accuratezza diagnostica per *phi*, *PCA3* e *ROMA*, ma le evidenze non sono ancora state considerate sufficienti per l'inserimento in linee guida.

Infatti, solo il RMI è raccomandato dalle linee guida come algoritmo standardizzato da utilizzare nella pratica clinica.

Quali informazioni forniscono i marcatori nello screening?¹⁻⁵

Identificazione di un tumore in una popolazione non selezionata

I marcatori non devono essere usati per lo screening di una popolazione asintomatica. Data la bassa specificità dei marcatori oggi disponibili sarebbe inaccettabilmente alto il numero di falsi positivi (pazienti senza tumore con marcatore positivo) sui quali dovrebbero inevitabilmente essere eseguite ulteriori indagini.

Negli ultimi anni si è posta molta enfasi sul possibile impiego del PSA per lo screening del cancro della prostata e del CA125 per quello del cancro dell'ovaio. Gli studi controllati e randomizzati finora condotti per valutare il ruolo di questi marcatori non hanno rilevato vantaggi in termini di riduzione della mortalità per i soggetti sottoposti a screening, mentre hanno mostrato un importante tasso di sovradiagnosi. Pertanto, la conduzione di programmi di screening basati sui marcatori deve essere fortemente scoraggiata al di fuori di un ambito di ricerca.

Sorveglianza di una popolazione a rischio aumentato

Un aspetto particolare dello screening di una popolazione asintomatica è rappresentato da sottogruppi di persone a rischio più elevato rispetto alla popolazione generale. Un esempio sono i consanguinei di pazienti con carcinoma midollare della tiroide - che nella forma multifocale bilaterale può avere una trasmissione ereditaria - nei quali può essere considerato uno screening basato sul dosaggio della calcitonina in condizioni di base o dopo stimolazione con pentagastrina.

Quali informazioni forniscono i marcatori nella diagnosi?¹⁻⁵

Diagnosi di tumore primitivo: diagnosi differenziale fra tumore e malattia benigna in pazienti sintomatici

In questa situazione clinica, i marcatori sono di limitata utilità e non vanno considerati un parametro diagnostico date le caratteristiche di sensibilità e specificità non assolute. Fanno eccezione alcune neoplasie (carcinoma midollare della tiroide, neoplasie del testicolo, neoplasie germinali dell'ovaio, neoplasie neuroendocrine) per le quali esistono marcatori con alta specificità tissutale che possono essere quindi di aiuto nell'orientamento diagnostico.

Inoltre, in alcune neoplasie comuni i marcatori possono essere considerati nel percorso diagnostico (è il caso ad esempio del CA125 per le neoplasie epiteliali dell'ovaio, del PSA per l'adenocarcinoma della prostata e dell'AFP nell'epatocarcinoma), tenendo però ben presente che essi non possono essere utilizzati come unico criterio decisionale, ma devono essere associati a tecniche di *imaging*.

Diagnosi di tumore in un paziente con sintomi aspecifici (calo ponderale, astenia, sintomi neurologici sospetti paraneoplastici)

Si tratta di una condizione molto frequente di impiego inappropriato di marcatori tumorali, spesso anche usati in batteria. La motivazione di questo tipo di utilizzo è legata sia alla preoccupazione del medico di mancare una diagnosi critica, sia al bisogno del paziente di sentirsi rassicurato.

In questo scenario i marcatori sono inutili perché non hanno caratteristiche di sensibilità e specificità adeguate a rispondere al quesito clinico.

Infatti livelli elevati di uno o più marcatori sono perfettamente compatibili con numerose malattie non neoplastiche, mentre un valore negativo di uno o anche di tutti i marcatori eventualmente prescritti non esclude in alcun modo la possibilità che il paziente possa avere una neoplasia.

Diagnosi di tumore avanzato

Nei pazienti con neoplasia disseminata, la diagnosi di tumore viene posta con criteri clinici, anatomopatologici e strumentali. La determinazione dei marcatori in questa fase deve essere eseguita solo qualora si voglia monitorare la risposta a una eventuale terapia.

Ricerca delle sede di origine di metastasi a partenza ignota

Per molte fra le più comuni neoplasie, le metastasi multiple sono spesso causa di elevazione dei livelli ematici di numerosi marcatori associati solo genericamente al tipo cellulare da cui ha avuto origine la neoplasia stessa.

sa (CEA e marcatori mucinici negli adenocarcinomi). In tali situazioni, l'impiego dei marcatori non è in grado di dirimere il quesito clinico sulla sede di partenza delle metastasi.

L'uso dei marcatori può invece essere di aiuto per identificare il tumore di partenza nel caso di metastasi che originano da neoplasie per le quali esistono marcatori con specificità tissutale, come il PSA per il cancro della prostata o la tireoglobulina per il cancro differenziato della tiroide. I marcatori specifici per certi tipi cellulari (marcatori di tumori neuroendocrini) possono fornire informazioni utili a identificare la tipologia del tumore (per esempio carcinoide, tumori neuroendocrini); quindi, pur non fornendo una indicazione di sede, possono orientare l'iter diagnostico verso un particolare apparato.

Va rimarcata la non specificità dei marcatori mucinici per l'identificazione del tumore primitivo nel caso di metastasi a partenza ignota. Gli anticorpi monoclonali utilizzati per l'identificazione di CA15.3, CA19.9 e CA125 sono stati in effetti prodotti utilizzando come immunogeno materiale biologico proveniente rispettivamente dal cancro della mammella, dal cancro del colon e dal cancro dell'ovaio. Tuttavia, molti tumori, specie in fase avanzata, manifestano un'alterazione del metabolismo delle mucine e producono quantità elevate di questi marcatori. Pertanto non è raccomandato l'uso di marcatori mucinici per l'identificazione della sede di origine di metastasi a partenza ignota.

Quali informazioni forniscono i marcatori nel bilancio del tumore primitivo già diagnosticato?¹⁻⁵

In un paziente in cui è posta diagnosi di tumore, la determinazione dei marcatori può essere considerata con i seguenti obiettivi:

- Disporre di un valore basale prima di qualsiasi terapia con il quale confrontare eventuali successive determinazioni. Per certe neoplasie (per esempio della prostata o del testicolo) nelle quali il marcatore verrà utilizzato per verificare la radicalità chirurgica, la determinazione pre-operatoria è raccomandata da tutte le linee guida
- Avere indicazioni indirette sulla estensione della malattia, dal momento che i livelli ematici di pressoché tutti i marcatori sono direttamente proporzionali alla quantità di tessuto tumorale presente. Valori basali elevati, e confermati, di un marcatore possono suggerire una malattia estesa. Livelli nella norma del marcatore non hanno invece un valore altrettanto affidabile per escludere la malattia disseminata. Infatti, per la maggior parte delle neoplasie valori normali di marcatori sono descritti in percentuali non trascurabili di casi con malattia avanzata. Fa eccezione il carcinoma della prostata: numerose linee guida riportano una probabilità di metastasi ossee inferiore all'1% quando il PSA sia inferiore a 10 ng/ml
- Avere indicazioni prognostiche aggiuntive. In alcune neoplasie, livelli pre-operatori elevati di alcuni marcatori (per esempio CEA nel carcinoma del colon, AFP nell'epatocarcinoma) sarebbero correlati a una prognosi peggiore anche dopo stratificazione per stadio.

Quali informazioni forniscono i marcatori nel follow up?¹⁻⁵

Monitoraggio post operatorio

Nella valutazione della eventuale malattia residua dopo la chirurgia hanno un ruolo importante solo i marcatori caratterizzati da una specificità tissutale assoluta, che sono l'hCG e il PSA. Quando viene asportato radicalmente il tessuto che produce il marcatore (la prostata per il PSA, la neoplasia del testicolo per l'hCG), i livelli di marcatore devono ridursi fino a non essere più determinabili, in quanto non vi sono altri compartimenti che li producano. Per i tumori del testicolo si valuta in genere la curva di scomparsa. Essa prevede prelievi multipli e l'analisi dell'andamento della riduzione. A fronte di una certa laboriosità (prelievi multipli), questa valutazione permette il calcolo relativamente precoce dell'emivita e di conseguenza decisioni terapeutiche tempestive. Nel cancro della prostata il PSA viene in genere controllato a 30-60 giorni dalla chirurgia, periodo entro il quale, dato il tempo di dimezzamento di circa tre giorni del marcatore, dovrebbe risultare indosabile nel sangue.

In altre neoplasie i marcatori non danno indicazioni affidabili di radicalità chirurgica. Infatti, non essendo organo-specifici, dopo l'asportazione del tumore essi saranno comunque prodotti da altri distretti corporei.

Anche nella valutazione della risposta alla radioterapia con intenti curativi del carcinoma della prostata il PSA fornisce indicazioni affidabili circa la probabilità di successo del trattamento (per i criteri, vedi [scheda carcinoma della prostata](#)).

Monitoraggio a lungo termine dopo terapia radicale del tumore primitivo

Nel follow up dopo il trattamento con intenti curativi del tumore primitivo, il dosaggio dei marcatori circolanti è raccomandato quando siano disponibili terapie efficaci per la malattia avanzata, come per esempio per il tumore del testicolo, i tumori germinali dell'ovaio e le neoplasie della tiroide. Nel tumore della prostata, il PSA è raccomandato per il monitoraggio a lungo termine in quanto un suo incremento è un indicatore surrogato di possibile successiva progressione clinica e un tempo di duplicazione rapido è un indice prognostico negativo; il PSA è quindi uno strumento importante nella gestione del paziente in follow up per una neoplasia della prostata. Nel carcinoma del colon è raccomandato l'uso del CEA nel follow up in quanto consente di identificare e trattare precocemente una eventuale ricaduta epatica singola, con un vantaggio dimostrato in termini di riduzione di mortalità.

In numerose altre neoplasie (per esempio della mammella, dell'ovaio, del polmone, dello stomaco) l'impiego dei marcatori durante il follow up non ha mostrato vantaggi in termini di riduzione della mortalità. Pertanto la comunità scientifica è oggi orientata verso una strategia minimalista di follow up e numerose linee guida raccomandano di non utilizzare i marcatori nel monitoraggio dei pazienti asintomatici e di limitarne eventualmente l'uso nel caso di sospetta ricaduta.

Monitoraggio della terapia nella malattia avanzata

I marcatori possono essere considerati per il monitoraggio della risposta alla terapia in numerose neoplasie avanzate in quanto, essendo i livelli circolanti dei marcatori in genere associati alla estensione della malattia, sono elevati in un'alta percentuale di pazienti con metastasi e consentono quindi un monitoraggio biochimico poco invasivo della risposta alla terapia.

In genere, i marcatori sono più affidabili come indicatori di non risposta, in quanto il loro incremento è ben correlato ai criteri clinico-strumentali di non risposta in una percentuale elevata di casi. Diversamente, la risposta al trattamento è meno spesso ben correlata con una evidente diminuzione dei livelli dei marcatori.

Va comunque ribadito che le linee guida disponibili raccomandano di non utilizzare i marcatori come unico criterio per le decisioni terapeutiche, che devono essere basate su criteri standardizzati (per esempio RECIST). I marcatori in questo scenario sono quindi test complementari, che forniscono indicazioni prognostiche o possono indurre ad anticipare la rivalutazione clinica o con diagnostica di immagini nei casi di sospetta non risposta.

In conclusione

L'esperienza acquisita ha consentito di giungere ad alcune indicazioni generali sintetizzate di seguito e sviluppate in questo capitolo:¹⁻⁵

- in fase diagnostica, i marcatori raccomandati non devono essere usati autonomamente, ma sempre in associazione a tecniche di *imaging* e seguiti dal riscontro biotipico in caso di sospetto confermato
- in nessuno scenario clinico e per nessuna neoplasia il risultato del marcatore può essere utilizzato come unico criterio per prendere decisioni terapeutiche, piuttosto deve essere considerato un orientamento meritevole di verifiche sulla base di dati clinici e di diagnostica per immagini
- un singolo valore elevato di un marcatore in assenza di sintomi o evidenze strumentali di malattia deve essere confermato da una successiva determinazione prima di prendere decisioni diagnostiche o terapeutiche.

Bibliografia

1. Gion M, Trevisiol C, Fabricio ASC. Marcatori circolanti in oncologia: ambiti di applicazione, criticità, prospettive. In: Ciaccio M, Lippi G. Biochimica clinica e medicina di laboratorio. Edises, Napoli 2017.
2. Gion M, Trevisiol C, et al. Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. I Quaderni di Monitor. Roma: AGENAS, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, 2016.
http://www.agenas.it/images/agenas/monitor/quaderno/pdf/16_Quaderno_Marcatori_tumoral.pdf
3. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 1). Int J Biol Markers 2016;31:e332-67.
<http://www.biological-markers.com/Attach/b19f63b0-dcc6-4454-8c62-c1dd4b25d591/38eeec32-e9ac-4659-92c1-ca5035d11fd8>
4. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 2). Int J Biol Markers 2017;32:e1-52.
<http://www.biological-markers.com/Attach/efc014c4-4bf7-4f17-8369-138c4f3a128b/b4b7ccf3-d848-4d17-ab43-779017f52e23>
5. Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 3). Int J Biol Markers 2017;32:e147-e181
<http://www.biological-markers.com/Attach/76855c02-c986-40de-b218-489affdeacb2/20bae937-16c9-4287-a6ba-a4e2f3bd016c>
6. Trevisiol C, Gion M, Dittadi R, Zappa M, Fabricio ASC. Epidemiology-based assessment of tumor marker overorde-

- ring in breast cancer: an algorithm to examine different disease conditions. *Int J Biol Markers* 2017;32:e471-e473.
7. Gion M, Cardinali G, Trevisiol C, Zappa M, Rainato G, Fabricio ASC. Indicators of inappropriate tumour marker use through the mining of electronic health records. *J Eval Clin Pract* 2017;23:895-902.
 8. Gion M, Peloso L, Trevisiol C, Squarcina E, Zappa M, Fabricio AS. An epidemiology-based model as a tool to monitor the outbreak of inappropriateness in tumor marker requests: a national scale study. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:473-82.
 9. Chiolerio A, Paccaud F, Aujesky D, Santschi V, Rodondi N. How to prevent overdiagnosis. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14060.
 10. Smellie WS. Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem* 2012;49:323-36.
 11. Straus SE, Tetroe JM, Graham ID. Knowledge translation is the use of knowledge in health care decision making. *J Clin Epidemiol* 2011;64:6-10.
 12. IOM (Institute of Medicine). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington: The National Academies Press, 2011.

5. Marcatori e malattie

Le informazioni sui marcatori tumorali circolanti contenute in tutte le linee guida pubblicate dal 2009 al 2015 nell'ambito dei tumori solidi (in tutto 559) sono state recentemente selezionate (utilizzandone 238, delle quali 127 basate su prove fornite da una revisione sistematica e 111 basate sul consenso), esaminate e presentate in modo sinottico dal gruppo di lavoro coordinato dal Centro Regionale Biomarcatori dell'Azienda ULSS 3 Serenissima in collaborazione con Agenas (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali).¹⁻³

L'analisi effettuata ha tenuto conto dell'autorevolezza delle informazioni (provenienza o meno da un revisione sistematica) e si è concentrata su 21 tipi di tumore solido, individuando l'appropriatezza del loro uso in diversi scenari clinici. Le schede presentate di seguito rappresentano una sintesi di tale analisi. Per maggiori dettagli si rimanda alle referenze bibliografiche, delle quali sono disponibili i *full text*.

Schede su alcuni marcatori tumorali ampiamente usati

- AFP
- CA15.3
- CA19.9
- CA125
- CEA
- Ct
- Cyfra 21.1
- hCG
- LDH
- PSA
- Tg

AFP (Alfa-fetoproteina)

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina (α -1-globulina), con isoforme (microeterogeneità carboidratica)
Peso molecolare	≈67 kD
Emivita	4-7 giorni
Differenza critica	36,5% in controlli sani 105% in pazienti
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Epatocarcinoma, tumori a cellule germinali</u>
Altre neoplasie	Colangiocarcinoma, metastasi epatiche da cancro del colon, dello stomaco e del pancreas
Malattie benigne	Epatite, cirrosi, ostruzione delle vie biliari, tossicità epatica da chemioterapia
Abitudini di vita	Abuso di alcol
Iatrogene	Lisi tumorale durante il trattamento (incrementi transitori in genere durante la prima settimana di terapia)

CA15.3 (Antigene carboidratico 15.3)*

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina (mucina MUC1)
Peso molecolare	≈300-400 kD
Emivita	5-7 giorni
Differenza critica	21,8% in controlli sani 49% in pazienti

Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Carcinoma della mammella</u>
Altre neoplasie	Tumori di ovaio, pancreas, polmone, colon
Malattie benigne	Patologia mammaria benigna, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, infezioni delle vie urinarie, malattie autoimmuni
Fisiologiche	Gravidanza
Iatrogene	GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi)
* Sono disponibili altri metodi (CA 27.29, MCA) che riconoscono lo stesso antigene	

CA19.9 (GICA) Antigene carboidratico 19.9

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina (mucina)
Peso molecolare	210 kD in forma purificata (presente anche in aggregati con peso molecolare variabile fra 600 e 2.000 kD)
Emivita	4-8 giorni
Differenza critica	47,3%
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Carcinoma del pancreas e delle vie biliari</u>
Altre neoplasie	Tumori di stomaco, colon, ovaio-tuba, polmone, mammella
Malattie benigne	Pancreatite acuta, pancreatite cronica, colelitiasi, colecistite, ittero*, malattie reumatiche e autoimmuni, diabete, nefropatia diabetica, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, patologia benigna del polmone, fibrosi cistica
Fisiologiche	<i>Riduzione</i> Il CA19.9 può essere non dosabile (anche in pazienti con carcinoma del pancreas) nelle persone con antigene Lewis negativo
* In caso di ittero si possono verificare incrementi dei livelli del CA19.9 dell'ordine di centinaia o migliaia di U/ml, compatibili quindi con una neoplasia avanzata	

CA125 (Antigene carboidratico 125)

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina (mucina MUC16)
Peso molecolare	≈500 kD
Emivita	5-6 giorni
Differenza critica	70,4% in controlli sani 129% in pazienti [†]
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Carcinomi di ovaio, tuba ed endometrio</u>
Altre neoplasie	Carcinomi di pancreas, mammella, polmone, colon; mesotelioma, linfoma, timoma
Malattie benigne	Endometriosi,* infiammazione pelvica, epatopatia, leiomioma uterino, lupus eritematoso sistemico, malattie flogistiche dell'intestino, sierositi (ascite di qualsiasi eziologia, versamento pleurico o pericardico), insufficienza cardiaca congestizia, polmonite, pancreatite acuta, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, malattie autoimmuni, insufficienza renale cronica
Fisiologiche	Mestruazione, gravidanza
Iatrogene	Recente laparotomia
[†] Trapé J, Botargues J, et al. Reference change value for a-fetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. Clin Chem 2003;49:1209-11.	
* Nella endometriosi avanzata (stadio III-IV) il CA125 può raggiungere valori di centinaia o migliaia di U/ml	

CEA (Antigene carcinoembrionario)

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina
Peso molecolare	≈200 kD
Emivita	6-8 giorni
Differenza critica	37,8% in controlli sani
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Carcinoma del colon retto, carcinoma della mammella, carcinoma midollare della tiroide</u>
Altre neoplasie	Tutti i tipi di adenocarcinoma
Malattie benigne	Epatopatia cronica, cirrosi epatica, patologia benigna del polmone, insufficienza renale cronica, malattie respiratorie croniche
Abitudini di vita	Fumo, abuso di alcol

Ct (Calcitonina)

Informazioni generali	
Natura chimica	Polipeptide a catena singola
Peso molecolare	360 kD
Emivita	2-15 minuti
Differenza critica	Non disponibile
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Carcinoma midollare della tiroide</u>
Altre neoplasie	Tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico o del polmone, neoplasie della prostata, tumore a piccole e grandi cellule del polmone
Malattie benigne	Insufficienza renale, tiroidite autoimmune, iperparatiroidismo, ipergastrinemia (anche secondaria all'uso di inibitori di pompa protonica), mastocitosi, sepsi
Fisiologiche	Età, sesso, peso, calcemia
Abitudini di vita	Fumo, consumo di alcol

Cyfra 21.1 (Cytokeratin 19 fragment)

Informazioni generali	
Natura chimica	Polipeptide (frammento solubile della citocheratina 19)
Peso molecolare	30 kD
Emivita	1,5 ore ²
Differenza critica	64%
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), soprattutto a cellule squamose</u>
Malattie benigne	Malattie polmonari, insufficienza renale, cirrosi epatica, pemfigo, psoriasi, versamenti in cavità sierose
Iatrogene	Polmoniti da radiazioni

² Yoshimasu T, Maebeia S, et al. Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies. Int J Biol Markers 1999;14:99-105.

hCG (Gonadotropina corionica umana)

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina (dimero)
Peso molecolare	12-36,7 kD
Emivita	1-3 giorni
Differenza critica	Non disponibile
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Tumori a cellule germinali</u>
Altre neoplasie	Tumori neuroendocrini, tumori di vescica, rene, polmone, testa-collo, tratto gastroenterico, cervice, utero, vulva; linfomi e leucosi
Fisiologiche	Gravidanza
Abitudini di vita	Uso di <i>cannabis</i>
Iatrogene	Ipogonadismo secondario a orchiectomia e chemioterapia (cross-reattività con livelli incrementati di LH) o produzione di hCG da parte dell'ipofisi Lisi tumorale durante il trattamento: incrementi transitori che si verificano in genere durante la prima settimana di terapia

LDH (Lattato deidrogenasi) (EC 1.1.1.27)

Informazioni generali	
Natura chimica	Proteina
Peso molecolare	≈135-140 kD
Emivita	Non disponibile
Differenza critica	20-22%
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Melanoma, neoplasie del polmone e del rene</u>
Altre neoplasie	Linfoma, sarcoma di Ewing, sarcoma osteogenico
Malattie benigne	Infarto del miocardio, infarto polmonare, epatite, cirrosi epatica, anemia (megaloblastica ed emolitica), lesioni muscolari, infarto renale e molte altre
Fisiologiche	Qualsiasi fattore che causi danno o lisi cellulare (per esempio, esercizio intenso)

PSA (Antigene prostatico specifico)

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina
Peso molecolare	≈30-90 kD*
Emivita	2-3 giorni
Differenza critica	52%
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	<u>Adenocarcinoma della prostata</u>
Malattie benigne	Ipertrofia prostatica benigna, prostatite, infarto prostatico, ritenzione urinaria acuta
Fisiologiche	Eiaculazione recente (24-48 ore), uso della bicicletta, attività fisica pesante
Iatrogene	<i>Incremento</i> Agobiopsia prostatica, esplorazione rettale, cateterismo vescicale, cardiocirurgia con circolazione extracorporea, allopurinolo

	Riduzione Ospedalizzazione, inibitori della 5-alfa-reduttasi (finasteride, dutasteride), statine
* Il PSA circolante si trova sia in forma libera (<i>free</i> PSA) sia complessata (prevalentemente con alfa-1-antichimotripsina). Peso molecolare: ≈ 30 kD la forma libera, ≈ 90 kD la forma complessata.	

Tg (tireoglobulina)

Informazioni generali	
Natura chimica	Glicoproteina (dimero)
Peso molecolare	≈ 660 kD*
Emivita	5 giorni
Differenza critica	42,2%
Cause di incremento dei livelli circolanti	
Oncologiche (determinazione appropriata, raccomandata o considerata nelle linee guida)	Carcinoma differenziato della tiroide
Malattie benigne	Malattie benigne della tiroide, insufficienza renale cronica
Fisiologiche	Fumo, gravidanza
Iatrogene	Agobiopsia tiroidea

Schede su alcune forme tumorali frequenti

- Carcinoma della cervice uterina
- Adenocarcinoma del colon e del retto
- Adenocarcinoma dell'endometrio
- Epatocarcinoma
- Carcinoma della mammella
- Melanoma
- Mesotelioma
- Neoplasie dell'ovaio e della tuba
- Adenocarcinoma del pancreas
- Neoplasie del polmone
- Carcinoma della prostata
- Neoplasie del rene
- Adenocarcinoma dello stomaco
- Neoplasie della testa e del collo
- Tumori germinali del testicolo
- Carcinoma differenziato della tiroide
- Carcinoma midollare della tiroide
- Carcinoma della vescica
- Carcinoma delle vie biliari

Carcinoma della cervice uterina

Linee guida esaminate: 7 (3 LBE, 4 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	3/4
Bilancio di base	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: l'uso del SCC-A non è raccomandato in quanto valori elevati di SCC-A sono associati anche a cause diverse dal tumore della cervice; possibili cause oncologiche (tumore squamoso della vulva, vagina, testa-collo, esofago e polmone) e non oncologiche (malattie della pelle, per esempio psoriasi ed eczema, malattie del polmone, per esempio sarcoidosi, malattie del fegato e del rene)	1/1	3/4
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---

Riconoscimento precoce della progressione	Le evidenze disponibili non permettono di raccomandare l'uso dei marcatori (incluso SCC-A) nel monitoraggio delle pazienti asintomatiche	1/2	2/4
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/2	2/4
	Nota: l'SCC-A può essere considerata in pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	3/3

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

Adenocarcinoma del colon e del retto

Linee guida esaminate: 19 (10 LBE, 9 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Sorveglianza adenomi identificati allo screening	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/4	3/3
Diagnosi	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	5/5	4/4
Bilancio di base	Il CEA dovrebbe essere misurato prima dell'intervento per aver un valore basale di riferimento	3/6	7/7
	L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso di routine di altri marcatori, come il CA19.9, in aggiunta al CEA	2/6	1/7
	Alcune linee guida non forniscono raccomandazioni sui marcatori	3/6	0/7
Risposta al trattamento primario	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	2/3
Riconoscimento precoce della progressione	Il CEA dovrebbe essere misurato regolarmente durante il follow up almeno per i primi 3-5 anni	4/4	7/8
	Un incremento confermato del CEA dovrebbe indurre ulteriori indagini di ricaduta di malattia	2/4	5/8
	L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso di routine di altri marcatori, come il CA19.9, in aggiunta al CEA	2/4	1/8
	Note: ■ le evidenze disponibili non consentono di suggerire una frequenza ottimale condivisa di follow up ■ durante il follow up si possono riscontrare risultati di CEA sia falsi positivi sia falsi negativi		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: il CEA può essere eseguito nel workup iniziale di pazienti con malattia avanzata e, se inizialmente elevato, dovrebbe essere eseguito a intervalli regolari durante il trattamento	3/3	3/7

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

Adenocarcinoma dell'endometrio

Linee guida esaminate: 7 (3 LBE, 4 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Diagnosi	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	4/4
Bilancio di base	Un valore elevato di CA125 indica la necessità di eseguire indagini di imaging preoperatorie	1/1	1/3
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: l'utilità del CA125 rimane controversa. In assenza di indicazioni cliniche il CA125 è opzionale	1/1	1/4

Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	4/4
---	--	-----	-----

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

Epatocarcinoma

Linee guida esaminate: 12 (6 LBE, 6 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening (sorveglianza persone con aumento del rischio)* 	Secondo alcune linee guida i pazienti a rischio alto dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza periodica con ecografia e AFP	2/3	1/6
	Secondo altre linee guida la sorveglianza dovrebbe essere fatta con la ecografia. La AFP non è consigliata (né lo sono altri marcatori) come test di sorveglianza per la ridotta sensibilità (inferiore alla ecografia) e la bassa specificità	1/3	5/6
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/3	1/6
	Nota: l'associazione di AFP con altri marcatori è ancora controversa		
Diagnosi differenziale 	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Note: ■ la AFP può essere dosata in presenza di una lesione epatica occupante spazio per contribuire all'inquadramento diagnostico ■ non vi sono evidenze relative all'accuratezza diagnostica per un sospetto epatocarcinoma dei marcatori in un contesto di medicina primaria ■ la AFP ha bassa sensibilità e specificità (può essere elevata in altre neoplasie, per esempio colangiocarcinoma, metastasi epatiche da carcinoma del colon, tumori germinali, e in malattie benigne)	4/4	3/6
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: i livelli di AFP possono fornire indicazioni prognostiche, eventualmente integrati in algoritmi (per esempio CLIP score) con altre variabili	2/2	3/6
Monitoraggio dei pazienti candidati a trapianto di fegato	Il monitoraggio periodico dei pazienti in lista di attesa dovrebbe essere fatto con <i>imaging</i> e AFP	1/3	2/4
	Livelli elevati o in aumento di AFP sono predittivi per il rischio di <i>drop out</i> dalla lista di attesa	1/3	2/4
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/3	2/4
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE Nota: la AFP può essere considerata per valutare l'effetto delle terapie sia locoregionali sia sistemiche quando i valori pretrattamento sono elevati (>200-400 ng/ml) o in aumento	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	La determinazione periodica della AFP è suggerita assieme ad altre indagini nel monitoraggio dopo la terapia con intenti curativi o palliativi	1/1	3/5
Monitoraggio della terapia nella malattia avanzata	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	5/6

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

* Categorie con maggior rischio di sviluppare epatocarcinoma: cirrosi (per esempio da infezione da HBV, alcol, eccetera); cirrosi biliare primitiva; epatite autoimmune; emocromatosi congenita; infezione cronica da virus HCV con fibrosi severa; epatosteatosi non alcolica; deficit di alfa-1-antitripsina; infezione da HBV attiva con alte concentrazioni di DNA virale in circolo o familiarità per epatocarcinoma

 Attenzione, questo scenario contiene informazioni discordanti

Carcinoma della mammella

Linee guida esaminate: 15 (9 LBE, 6 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	5/5
Bilancio di base	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	3/4
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	CA15.3 e CEA sono sconsigliati per il monitoraggio di routine in pazienti asintomatiche	3/4	3/4
	CA15.3 e CEA possono essere usati solo in caso di sospetta ripresa di malattia	1/4	1/4
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/4	1/4
Monitoraggio terapia malattia avanzata	CA15.3 e CEA possono essere usati come criterio aggiuntivo per contribuire alle decisioni relative alla risposta alla terapia	1/3	2/4
	Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso dei marcatori come criterio decisionale autonomo nel monitoraggio della terapia	1/3	3/4
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/3	1/4

¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

Melanoma

Linee guida esaminate: 14 (9 LBE, 5 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	3/3	2/2
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	5/5	5/5
Bilancio di base	La determinazione della LDH è raccomandata per classificare i pazienti nelle diverse sottoclassi in cui viene suddiviso il IV stadio ed è opzionale in III stadio	3/4	5/5
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/4	0/5
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	Non sono raccomandati esami di routine (<i>imaging</i> o test di laboratorio) per la ricerca di ricaduta o metastasi quando l'esame clinico non rileva segni sospetti	2/4	1/5
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/4	4/5
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Eseguire almeno una determinazione iniziale di LDH	1/5	1/5
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/5	4/5

¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

Mesotelioma

Linee guida esaminate: 9 (6 LBE, 3 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening gruppi a rischio (persone esposte all'asbesto)	Lo screening del mesotelioma (anche con <i>imaging</i> e marcatori) nelle persone esposte all'asbesto non è raccomandato	2/2	2/2
Diagnosi differenziale	La determinazione di marcatori (inclusa la Mesotelina, SMRP) nel sangue non è raccomandata per la diagnosi del mesotelioma	2/6	1/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/6	2/3

Bilancio di base	La valutazione iniziale dovrebbe includere marcatori di infiammazione (proteina C-reattiva) come indicatori prognostici	1/3	0/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/3	2/3
	Note: ■ livelli elevati di LDH nel sangue sono associati a una prognosi peggiore ■ la determinazione di SMRP può fornire indicazioni sullo stato della malattia (valori basali elevate di SMRP sono predittivi di prognosi peggiore nei sottotipi epitelioidi) ■ SMRP e osteopontina richiedono ulteriori validazioni prima dell'applicazione clinica		
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	3/3	2/2
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Un incremento dei valori di Mesotelina (SMRP) durante il trattamento è associato alla progressione della malattia ed è un indicatore prognostico sfavorevole	1/4	0/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	3/4	3/3

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

SMRP: peptide solubile correlato alla Mesotelina (Soluble Mesothelin-Related Peptide).

Neoplasie dell'ovaio e della tuba

Linee guida esaminate: 22 (12 LBE, 10 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening popolazione generale	Lo screening comprendente l'uso del CA125 non deve essere effettuato	2/2	3/3
Screening gruppi a rischio (familiarità)	Lo screening comprendente l'uso del CA125 non dovrebbe essere effettuato se non all'interno di contesti di ricerca Nota: non ci sono evidenze sufficienti a sostenere l'utilità dello screening con gli strumenti diagnostici disponibili	3/3	2/5
Diagnosi differenziale	Si suggerisce di eseguire il CA125 in associazione (contemporaneamente o in sequenza) con la ecografia pelvica in donne con masse annessiali o sintomi sospetti	5/6	5/7
	Per la diagnosi differenziale di una massa annessiale si suggerisce di utilizzare un algoritmo di rischio che integri almeno CA125 e reperto ecografico	4/6	1/7
	L'uso di marcatori istotipo-specifici (AFP, beta-HCG, LDH) è raccomandato nelle donne con meno di 40 anni con masse annessiali o sintomi sospetti	3/6	3/7
	Nota: valori elevati di CA125 sono associati anche ad altre neoplasie (tumori del pancreas, della mammella, del polmone, del colon), malattie benigne (endometriosi, infiammazione pelvica, epatopatia, leiomioma uterino, lupus eritematoso sistemico, malattie flogistiche dell'intestino, ascite di qualsiasi eziologia, versamento pleurico o pericardico, recente laparotomia) e condizioni fisiologiche (mestruazione, gravidanza). Nella endometriosi avanzata (stadio III-IV) il CA125 può raggiungere valori di centinaia o migliaia di unità		
Bilancio di base	Nei tumori epiteliali non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/3	3/4
	Nei tumori non epiteliali è suggerita la misurazione di marcatori istotipo-specifici in associazione con caratteristiche cliniche per determinare la prognosi e definire le classi di rischio	1/3	1/4
Risposta al trattamento primario (chirurgia più chemioterapia)	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: nei tumori epiteliali misure seriate dei marcatori sono considerate e possono fornire informazioni per valutare la risposta alla chemioterapia primaria sia nei tumori epiteliali sia in quelli non epiteliali	1/1	0/4
Riconoscimento precoce della progressione	Secondo alcune linee guida, in assenza di sintomi non è obbligatorio misurare routinariamente il CA125	1/4	0/6
	Secondo altre linee guida, il CA125 non è raccomandato per il follow up di routine	1/4	0/6
	Secondo altre linee guida ancora, il follow up con CA125 può offrire benefici ad alcune pazienti, in particolare a quelle che sono eleggibili per chirurgia secondaria citodittriva	1/4	5/6
	Le donne dovrebbero essere informate di pro e contro dell'uso del CA125 per il follow up	1/4	3/6

	Un incremento del CA125 dovrebbe indurre l'esecuzione di esami di <i>imaging</i> per la ricerca della ricaduta	1/4	3/6
	Nelle donne trattate per tumori non epiteliali si raccomanda di eseguire il follow up con i marcatori istotipo-specifici	1/4	2/6
	Note: ■ non è indicato trattare una paziente asintomatica solo sulla base dell'incremento del CA125 ■ un CA125 aumentato va confermato da due successive misure ottenute a distanza di almeno una settimana		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Il CA125 può essere eseguito periodicamente per monitorare la risposta alla chemioterapia	1/5	2/4
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/5	1/4
¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario. ² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.			
 Attenzione, lo scenario contiene raccomandazioni discordanti sui marcatori			

Adenocarcinoma del pancreas

Linee guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Note: ■ non ci sono evidenze che sostengano l'accuratezza diagnostica del CA19.9 o altri marcatori per la diagnosi delle neoplasie pancreatiche in uno scenario di medicina generale ■ il CA19.9 può essere considerato nel percorso diagnostico di pazienti sintomatici senza ittero ■ il CA19.9 può essere elevato in caso di ittero ostruttivo di qualsiasi eziologia o in caso di infezioni delle vie biliari	2/2	3/3
Bilancio di base	Il CA19.9 può essere misurato pre-operativamente nei casi di tumori del pancreas resecabili <i>borderline</i>	1/3	0/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Note: ■ i livelli preoperatori elevati di CA19.9 sono associati alla estensione della malattia e possono essere un indicatore prognostico sfavorevole ■ il CA19.9 preoperatorio dovrebbe essere misurato dopo drenaggio biliare con valori di bilirubina normale. Valori di CA19.9 misurati con livelli di bilirubina elevati non costituiscono un valore basale accurato ■ il CA19.9 può essere non dosabile anche in caso di carcinoma del pancreas nelle persone con antigene Lewis negativo, in quanto non producono il marcatore	2/3	2/3
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	Scenario non considerato dalle LBE Nota: il CA19.9 può essere misurato periodicamente per il follow up, ma non ci sono evidenze che il follow up sistematico, anche con i marcatori, offra vantaggi di sopravvivenza	---	---
Monitoraggio terapia malattia avanzata¹	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: il dosaggio del CA19.9 periodico durante il trattamento può essere considerato	1/1	2/3
¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario. ² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.			

Neoplasie del polmone

Linee guida esaminate: 29 (18 LBE, 11 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening soggetti a rischio	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	3/5
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	9/9	9/9

Bilancio di base	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Note: ■ nei SCLC, la LDH può essere considerata come indicatore prognostico perché associata alla estensione del tumore ■ l'uso del CEA nei NSCLC non dovrebbe essere considerato	8/8	4/7
Risposta al trattamento primario	Il CEA può dare indicazioni prognostiche nei NSCLC in stadio iniziale trattati chirurgicamente con intenti di radicalità	1/1	0/2
Riconoscimento precoce della progressione	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: nei pazienti trattati con intenti curativi, si suggerisce di non eseguire i marcatori nel follow up al di fuori di contesti di ricerca	6/6	6/7
Monitoraggi terapia malattia avanzata	Alcuni marcatori (CEA, Cyfra 21.1, pro-GRP) possono dare indicazioni prognostiche	1/10	0/8
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	9/10	8/8

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.
² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.
NSCLC: tumore non a piccole cellule del polmone (Non-Small Cell Lung Carcinoma); **SCLC:** tumore a piccole cellule del polmone (Small Cell Lung Carcinoma).

Carcinoma della prostata

Linee guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening popolazione generale	Lo screening sistematico della popolazione generale basato sul PSA non è raccomandato	2/2	2/2
	Si raccomanda di non sottoporre a screening con PSA per il cancro della prostata uomini asintomatici con rischio medio	2/9	0/3
	Una strategia individualizzata per la diagnosi precoce basata sul rischio può essere offerta a uomini adeguatamente informati con un buon <i>performance status</i> e almeno 10-15 anni di attesa di vita	4/9	2/3
	Il PSA potrebbe essere considerato dai 40 anni nei casi a maggior rischio (etnia, familiarità, eccetera)	5/9	1/3
	C'è evidenza per non raccomandare lo screening in uomini asintomatici di età inferiore a 55 anni o superiore a 70-75 anni o con meno di 10 anni di attesa di vita	3/9	1/3
	Gli uomini che eseguono il PSA devono essere informati dei rischi e dei benefici di una diagnosi precoce	5/9	3/3
	Le evidenze disponibili non permettono oggi di raccomandare altri test in uno scenario di screening organizzato o spontaneo	4/9	0/3
Diagnosi differenziale	L'indicazione alla biopsia si basa sul sospetto clinico derivato dalla DRE e/o dal PSA integrati con la storia clinica e fattori di rischio	3/8	4/6
	Un singolo valore elevato di PSA non deve indurre la biopsia immediata, ma deve essere confermato dopo alcune settimane in condizioni standardizzate del paziente e con lo stesso metodo	2/8	2/6
	Considerare il PSA in uomini con sintomi sospetti per metastasi o sintomi delle basse vie urinarie	2/8	0/6
	Note: ■ numerose condizioni possono provocare incrementi aspecifici del PSA ■ un uomo può avere un tumore della prostata anche con valori bassi di PSA altri marcatori (per esempio PSA density, rapporto PSA Libero/Totale, PSA Velocity, PHI, PCA3) possono migliorare la specificità e sensibilità del PSA, ma hanno un impatto clinico ancora non determinato		
	L'indicazione alla re-biopsia si basa sulla persistenza di valori elevati o sull'incremento dei livelli di PSA	2/4	3/4
	Secondo alcune linee guida il PCA3 è indicato per decidere se ripetere la biopsia in un uomo con sospetto diagnostico e precedente biopsia negativa	1/4	1/4
	Secondo altre linee guida le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso del PCA3 in uomini con sospetto diagnostico e precedente biopsia negativa	2/4	0/4

	Nota: le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PSA Libero/Totale, PSA Velocity, PSA density, e PHI per decidere se eseguire la re-biopsia in uomini con precedente biopsia negativa		
Bilancio di base	Il PSA è usato, in associazione con stadio clinico e Gleason score, per stratificare il rischio di ricaduta e pianificare le opzioni terapeutiche	7/8	3/5
	L'imaging (TAC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10-20 ng/ml	2/8	3/5
	Nota: le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 o delle isoforme di PSA in fase di stadiazione		
Sorveglianza attiva	PSA <10 ng/ml è un criterio di entrata (in associazione con altri criteri basati su Gleason score biotico, numero di core positivi)	3/10	1/2
	PSA deve essere misurato periodicamente (ogni 3-6 mesi)	6/10	2/2
	PSADT rapido è un criterio per iniziare un trattamento attivo	3/10	1/2
	Nota: le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 per la sorveglianza attiva		
Risposta al trattamento primario (dopo PR e RT)	Dopo PR il PSA dovrebbe essere misurato a distanza di 4-12 settimane e risultare "non dosabile"	4/4	3/3
	Dopo RT il PSA scende lentamente e non raggiunge necessariamente livelli indosabili. L'intervallo per raggiungere il nadir è variabile (in genere fra 6 e 12 mesi, ma può superare i 3 anni)	2/2	2/2
Riconoscimento precoce della progressione (dopo PR)	Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow up. Si raccomanda di usare lo stesso metodo per le misurazioni seriate del PSA	6/6	4/5
	Il riscontro di un singolo valore aumentato di PSA deve essere confermato prima di prendere decisioni cliniche	2/6	0/5
	Un incremento >0,2 ng/ml confermato da un secondo dosaggio indica una ricaduta biochimica	3/6	3/5
	Un PSADT rapido dopo ricaduta biochimica è un fattore prognostico sfavorevole	2/6	1/5
	Nei pazienti asintomatici la scintigrafia ossea e la TAC dovrebbero essere fatte solo con PSA >10 ng/ml o con PSADT <6 mesi	1/6	0/5
Riconoscimento precoce della progressione (dopo RT)	Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow up. Si raccomanda di usare lo stesso metodo per le misurazioni seriate del PSA	3/3	1/1
	Un incremento confermato di PSA di 2 ng/ml sopra il livello di nadir è il criterio più condiviso di ricaduta biochimica	3/3	1/1
	Un PSADT rapido dopo ricaduta biochimica è un fattore prognostico sfavorevole	2/3	1/1
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Nei pazienti con malattia metastatica e buona risposta al trattamento, monitorare PSA e testosterone ogni 3-6 mesi	4/8	3/3
	Definizioni di ricaduta dopo castrazione: aumento confermato di PSA con valore assoluto >2 ng/ml e testosterone <50 ng/dl	3/8	1/3
	I pazienti in terapia intermittente dovrebbero essere monitorati a intervalli regolari (1 o 3 mesi) con PSA e testosterone e la terapia dovrebbe essere interrotta se il PSA è >10 ng/ml	2/8	0/3
¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario. ² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.			
 Attenzione, lo scenario contiene raccomandazioni discordanti sui marcatori DRE: Esplorazione rettale (Digital Rectal Examination); PCA3: Prostate Cancer gene 3; PHI: Prostate Health Index; PR: prostatectomia radicale; PSADT: PSA doubling time; RT: radioterapia con intenti curativi			

Neoplasie del rene

Linee guida esaminate: 10 (7 LBE, 3 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	0/0
Diagnosi differenziale	La determinazione di LDH dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti perché la presenza all'esordio di malattia metastatica non è immediatamente chiara	1/5	1/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/5	2/3
Bilancio di base	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/4	3/3

Risposta al trattamento primario	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	0/0
Riconoscimento precoce della progressione	La determinazione della LDH può essere utilizzata a discrezione del clinico	1/5	0/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/5	2/3
Monitoraggio terapia malattia avanzata	La determinazione di LDH può essere utilizzata (incorporata nel Memorial Sloane Kettering Cancer Centre, MSKCC, o Motzer score) come fattore prognostico per alcune tipologie di trattamento sistemico	3/5	3/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/5	0/3
¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario. ² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.			

Adenocarcinoma dello stomaco

Linee guida esaminate: 8 (3 LBE, 5 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening gruppi a rischio	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	1/1
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	2/2
Bilancio di base	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	4/5
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	La determinazione dei marcatori nel follow up dei pazienti operati per cancro gastrico non è indicata perché non offre vantaggi clinici Nota: CEA e CA19.9 possono essere considerati, infatti l'incremento dei livelli dei marcatori può anticipare di qualche mese la ripresa clinica della malattia. Tuttavia questo non comporta ricadute terapeutiche né vantaggi in termini di sopravvivenza	1/1	0/4
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	4/4
¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario. ² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.			

Neoplasie della testa e del collo

Linee guida esaminate: 10 (5 LBE, 5 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening gruppi a rischio	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	0/4
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	3/3	4/4
Bilancio di base	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: nei carcinomi rinofaringei EBV-relati la determinazione del DNA dell'EBV nel plasma può essere considerata come indicatore prognostico	2/2	1/5
Risposta al trattamento primario	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: nei carcinomi rinofaringei EBV-relati la determinazione del DNA dell'EBV nel plasma può essere considerata entro 2 mesi dalla fine del trattamento	1/1	2/4
Riconoscimento precoce della progressione	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: nei carcinomi rinofaringei EBV-relati la determinazione periodica del DNA dell'EBV nel plasma può essere considerata	1/1	1/5
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	2/2	5/5

¹ **LBE**: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC**: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

EBV: Virus di Epstein-Barr

Tumori germinali del testicolo

Linee guida esaminate: 12 (7 LBE, 5 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening	Si raccomanda di non usare marcatori o altri test ematici come screening in soggetti asintomatici	1/2	0/1
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/2	1/1
Diagnosi	Si raccomanda di non usare i marcatori (AFP, hCG, LDH) per guidare la decisione se eseguire o meno la orchietomia, in quanto valori normali dei marcatori non escludono la presenza di una neoplasia o la necessità di una orchietomia diagnostica	1/3	0/5
	La determinazione di AFP, hCG, LDH è raccomandata prima della orchietomia per avere indicazioni prognostiche e per interpretare i valori post orchietomia	2/3	5/5
	Note: ■ per il dosaggio della hCG si raccomanda di utilizzare metodi capaci di quantizzare la frazione beta-hCG totale, rappresentata dalla hCG intatta (dimero alfa/beta) e dal monomero di beta-hCG libero ■ nell'utilizzo dei marcatori vanno tenute presenti le numerose cause di risultati falsi positivi (condizioni fisiologiche, malattie benigne, altri tumori)		
Bilancio di base (prima e dopo orchietomia e prima di chemioterapia o chirurgia addizionale)	AFP, hCG e LDH dovrebbero essere misurati a brevi intervalli dopo l'orchietomia (a 24 ore, 5 e 7 giorni) fino a normalizzazione o stabilizzazione dei valori	4/4	5/5
	I valori dei marcatori post orchietomia, in associazione con <i>imaging</i> , dovrebbero essere usati per allocare i pazienti in gruppi con diversa prognosi ³	3/4	4/5
	Nota: la persistenza di marcatori elevati post orchietomia nei pazienti in stadio I suggerisce la presenza di malattia metastatica occulta e identifica un sottostadio TNM (stadio IS)		
Riconoscimento precoce della progressione	AFP, hCG, LDH devono essere determinati periodicamente durante il follow up La periodicità dei controlli deve essere più frequente per i primi due anni e quando si opta per la sorveglianza attiva post orchietomia. Il follow up deve esser prolungato dopo il completamento delle terapie per 10 anni nei NSGCT e almeno per 5 anni nei seminomi Note: ■ la periodicità dei controlli dei marcatori varia in relazione allo stadio iniziale e alle scelte terapeutiche post orchietomia. Le diverse linee guida riportano frequenze parzialmente diverse ■ la determinazione dell'LDH non si è dimostrata utile nel follow up	4/5	5/5
Monitoraggio terapia malattia avanzata	I marcatori AFP, hCG, LDH dovrebbero essere usati prima, durante e dopo la terapia	2/2	5/5
	Al momento della ricaduta (o della evidenza di malattia avanzata) i pazienti possono essere divisi in gruppi a basso e alto rischio usando i criteri IGCCC, basati su dati clinici, <i>imaging</i> e livelli dei marcatori	2/2	5/5

¹ **LBE**: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC**: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

³ UICC (Union for International Cancer Control). TNM Classification of malignant tumours, 7th edition, 2009.

IGCCC: International Germ Cell Consensus Classification; **NSGCT**: tumore non seminoma a cellule germinali (Non-Seminomatous Germ Cell Tumour)

Carcinoma differenziato della tiroide

Linee guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening gruppi a rischio	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	3/3	2/2
Diagnosi	La determinazione routinaria della Tg per la valutazione iniziale dei noduli tiroidei non è raccomandata	3/4	1/3
	La Tg può essere elevata nella maggior parte delle malattie tiroidee e non ha specificità né sensibilità adeguate come test per il tumore differenziato della tiroide	1/4	0/3
Bilancio di base	Secondo alcune linee guida la determinazione routinaria preoperatoria della Tg non è raccomandata	2/3	0/3
	Secondo altre linee guida la determinazione routinaria preoperatoria della Tg può essere utile per identificare potenziali valori falsi negativi dovuti ad anticorpi eterofili	1/3	1/3



Risposta al trattamento primario	Una determinazione post operatoria basale di Tg dovrebbe essere fatta preferibilmente non prima di 6 settimane dopo la chirurgia o la RRA (valori misurabili di Tg sono suggestivi per malattia residua)	1/2	3/3
	Per verificare l'assenza di malattia residua la Tg dovrebbe essere misurata circa 12 mesi dopo l'ablazione, dopo sospensione della terapia sostitutiva o dopo stimolo con rhTSH	2/2	0/3
	Gli AbTg dovrebbero essere misurati con metodi quantitativi contemporaneamente alla Tg. Se positivi, il dosaggio dovrebbe essere ripetuto a intervalli regolari (~6 mesi)	2/2	0/3
	Dopo 9-12 mesi dalla RRA è raccomandato classificare i pazienti sottoposti a tiroidectomia totale più RRA in uno dei tre gruppi di rischio secondo la "Dynamic Risk Stratification", che include i valori di Tg	1/2	1/3
	Il grado di soppressione del TSH va stabilito in base alla risposta valutata secondo la Dynamic Risk Stratification	2/2	1/3
	Per assicurare continuità a lungo termine nel monitoraggio di Tg e AbTg, il clinico dovrebbe usare sempre lo stesso laboratorio e il laboratorista non dovrebbe cambiare metodo senza prima consultare gli utilizzatori clinici	2/2	0/3
Riconoscimento precoce della progressione	A ogni visita di controllo, eseguire la determinazione di Tg e AbTg e TSH più ecografia (la periodicità è compresa fra 6 e 12 mesi e dipende dal grado di rischio del paziente)	2/2	3/3
	Un singolo valore elevato di Tg deve essere confermato ripetendo il test prima di procedere con altre indagini o approcci terapeutici	1/2	0/3
	I pazienti nei quali la Tg basale rimane persistentemente misurabile durante la terapia soppressiva o mostra incrementi in valutazioni successive richiede ulteriori indagini	1/2	0/3
	Dopo la prima scintigrafia total body successiva alla RRA i pazienti con basso rischio, Tg indosabile, AbTg assenti ed ecografia negativa non necessitano di controllo routinario con scintigrafia total body	1/2	0/3
Monitoraggio terapia malattia avanzata	In presenza di malattia persistente o metastatica dovrebbe essere mantenuto un livello indosabile di TSH (<0,1 mU/l)	1/2	1/1

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

 **Attenzione,** questo scenario contiene raccomandazioni discordanti

rhTSH: ormone tireostimolante ricombinante umano (recombinant human Thyroid-Stimulating Hormone); **RRA:** terapia complementare radiometabolica con ¹³¹I (Radioiodine Remnant Ablation).

Carcinoma midollare della tiroide

Linee guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening soggetti a rischio (familiari portatori di specifiche mutazioni)	Nei familiari portatori di specifiche mutazioni può essere considerato lo screening con la determinazione della Ct dopo stimolazione	1/3	0/2
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/3	1/2
Diagnosi differenziale	La determinazione della Ct può essere utile nella valutazione iniziale di un nodo tiroideo e deve essere eseguita in caso di pazienti con familiarità o sospetto clinico di carcinoma midollare o MEN 2	1/4	1/3
	La determinazione della Ct e del CEA può essere utile nel sospetto di un carcinoma midollare, ma non è raccomandata di routine per tutti i noduli tiroidei	1/4	1/3
	La decisione se determinare la Ct in pazienti con gozzo nodulare è lasciata al medico in base alla situazione clinica	1/4	0/3
	In caso di valori di Ct elevati, il test deve essere ripetuto in condizioni basali; se confermato, può essere utile un test di stimolazione	2/4	0/3
	Nota: valori elevati di Ct sono associati anche a cause diverse dal carcinoma midollare della tiroide come altre neoplasie (tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico o del polmone, neoplasie della prostata, tumore a piccole e grandi cellule del polmone), malattie benigne (insufficienza renale, tiroidite autoimmune, iperparatiroidismo, ipergastrinemia - anche secondaria all'uso di inibitori di pompa protonica, mastocitosi, sepsi) e condizioni diverse (consumo di alcol, abitudine al fumo, anticorpi eterofili contro la Ct). Inoltre i livelli di Ct possono anche variare in relazione con età, sesso, peso, calcemia. Nel caso di valori di Ct elevati per cause non tiroidee, la Ct non risponde alla stimolazione		

Bilancio di base	Nei pazienti con diagnosi citologica o istologica di carcinoma midollare si dovrebbero determinare i valori basali di Ct e CEA ed eseguire la ricerca della mutazione del RET	1/3	3/3
	Metanefrina, normetanefrina e calcemia dovrebbero essere misurate per escludere la presenza di feocromocitoma e di iperparatiroidismo prima della chirurgia	2/3	3/3
Risposta al trattamento primario	Ct e CEA dovrebbero essere misurati entro 3 mesi dall'intervento (non prima di 15 giorni dopo la tiroidectomia) e considerati per predire la prognosi e per pianificare il follow up	2/2	2/3
	I pazienti con Ct post operatoria <150 pg/ml dovrebbero essere sottoposti a visita ed ecografia del collo; se negativi, dovrebbero essere seguiti con Ct, CEA, ed ecografia ogni 6 mesi. I pazienti con Ct post operatoria >150 pg/ml dovrebbero essere valutati con <i>imaging</i> estensivo, sia locale sia generale	1/2	1/3
Riconoscimento precoce della progressione	Ct e CEA dovrebbero essere misurati periodicamente (nei pazienti con valori di Ct misurabili e positivi di CEA, almeno ogni 6 mesi, per calcolare il tempo di raddoppiamento)	2/2	3/3
	I pazienti con valori di Ct elevati ma stabili e senza evidenza radiologica di malattia possono essere trattati in modo conservativo (osservazione). Invece, incrementi progressivi di Ct dovrebbero indurre una restadiazione con tecniche di <i>imaging</i>	1/2	1/3
	Nota: il tempo di raddoppiamento di Ct e CEA si correla con la progressione del tumore ed è un utile indicatore prognostico per la ricaduta e la sopravvivenza		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Nel carcinoma midollare avanzato dovrebbero essere determinati i livelli basali di Ct e CEA	1/2	0/3
	La terapia sistemica non dovrebbe essere somministrata a pazienti con valori di Ct e CEA in aumento, ma senza evidenza di metastasi né a pazienti con metastasi di piccole dimensioni ma tempo di raddoppiamento di Ct e CEA maggiore di 2 anni	1/2	0/3
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/2	3/3

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.
² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.
MEN2: Multiple endocrine neoplasia type 2; **Ct:** Calcitonina

Carcinoma della vescica

Linee guida esaminate: 15 (7 LBE, 8 LBC)			
Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/1	4/4
Diagnosi differenziale	Marcatori urinari (come il NMP22) possono essere utilizzati come esami complementari alla cistoscopia in un contesto diagnostico specialistico	1/2	1/8
	I marcatori non possono sostituire la cistoscopia nell'approccio diagnostico di un caso sospetto per carcinoma della vescica	1/2	2/8
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/2	6/8
	Nota: non vi sono evidenze relative all'accuratezza diagnostica per un sospetto carcinoma vescicale dei marcatori urinari in un contesto di medicina primaria		
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/4	8/8
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	Non utilizzare i marcatori in sostituzione alla cistoscopia (né in associazione con essa) per il follow up	1/5	3/8
	In alcune linee guida non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	4/5	4/8
	Nota: i marcatori urinari disponibili non hanno mostrato accuratezza diagnostica adeguata per rappresentare una valida alternativa alla citologia		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori	3/3	4/5

¹ **LBE:** Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.
² **LBC:** Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.
NMP22: proteina di matrice nucleare 22 (Nuclear Matrix Protein Number 22)

Carcinoma delle vie biliari**Linee guida esaminate: 7 (2 LBE, 5 LBC)**

Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	LBE ¹	LBC ²
Screening gruppi a rischio (pazienti con colangite sclerosante)	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Note: ■ per la sorveglianza dei pazienti con colangite sclerosante può essere considerato il CA19.9 associato a una tecnica di <i>imaging</i> ■ non ci sono evidenze che dimostrino il valore della sorveglianza con CA19.9 nei pazienti con colangite sclerosante asintomatici	1/1	1/2
Diagnosi differenziale	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Note: ■ il CA19.9 può essere considerato assieme ad altre indagini nell'approccio diagnostico delle Lesioni Occupanti Spazio (LOS) del fegato in caso di sospetto colangiocarcinoma in pazienti non itterici, ma ha bassa sensibilità e specificità ■ non ci sono evidenze riguardanti l'accuratezza diagnostica del CA19.9 quando utilizzato nella medicina primaria nei casi sospetti di carcinoma della colecisti ■ il CA19.9 può essere elevato in caso di ittero ostruttivo di qualsiasi eziologia o in caso di infezioni delle vie biliari e in altre neoplasie (stomaco e pancreas)	2/2	4/5
Bilancio di base	Non sono disponibili raccomandazioni sui marcatori Nota: CEA e CA19.9 possono essere considerati in associazione con diagnostica di <i>imaging</i>	1/1	1/3
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	Scenario non considerato dalle LBE	---	---
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Scenario non considerato dalle LBE Nota: CEA e CA19.9 possono essere considerati in caso di ripresa di malattia nella rivalutazione del paziente	---	---
¹ LBE: Linee guida basate sull'evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.			
² LBC: Linee guida basate sul consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.			

Bibliografia

- Gion M, Trevisiol C, et al. Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. I Quaderni di Monitor. Roma: AGENAS, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, 2016.
http://www.agenas.it/images/agenas/monitor/quaderno/pdf/16_Quaderno_Marcatori_tumoral.pdf
- Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 1). Int J Biol Markers 2016;31:e332-67.
<http://www.biological-markers.com/Attach/b19f63b0-dcc6-4454-8c62-c1dd4b25d591/38eeec32-e9ac-4659-92c1-ca5035d11fd8>
- Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 2). Int J Biol Markers 2017;32:e1-52.
<http://www.biological-markers.com/Attach/efc014c4-4bf7-4f17-8369-138c4f3a128b/b4b7ccf3-d848-4d17-ab43-779017f52e23>
- Gion M, Trevisiol C, et al. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Comparative summary of recommendations from clinical practice guidelines (Part 3). Int J Biol Markers 2017;32:e147-e181
<http://www.biological-markers.com/Attach/76855c02-c986-40de-b218-489affdeacb2/20bae937-16c9-4287-a6ba-a4e2f3bd016c>