



# Appropriatezza degli interventi di prevenzione e degli esami diagnostici

Torino 17 Ottobre 2017

Le indicazioni per la prescrizione dei marcatori tumorali

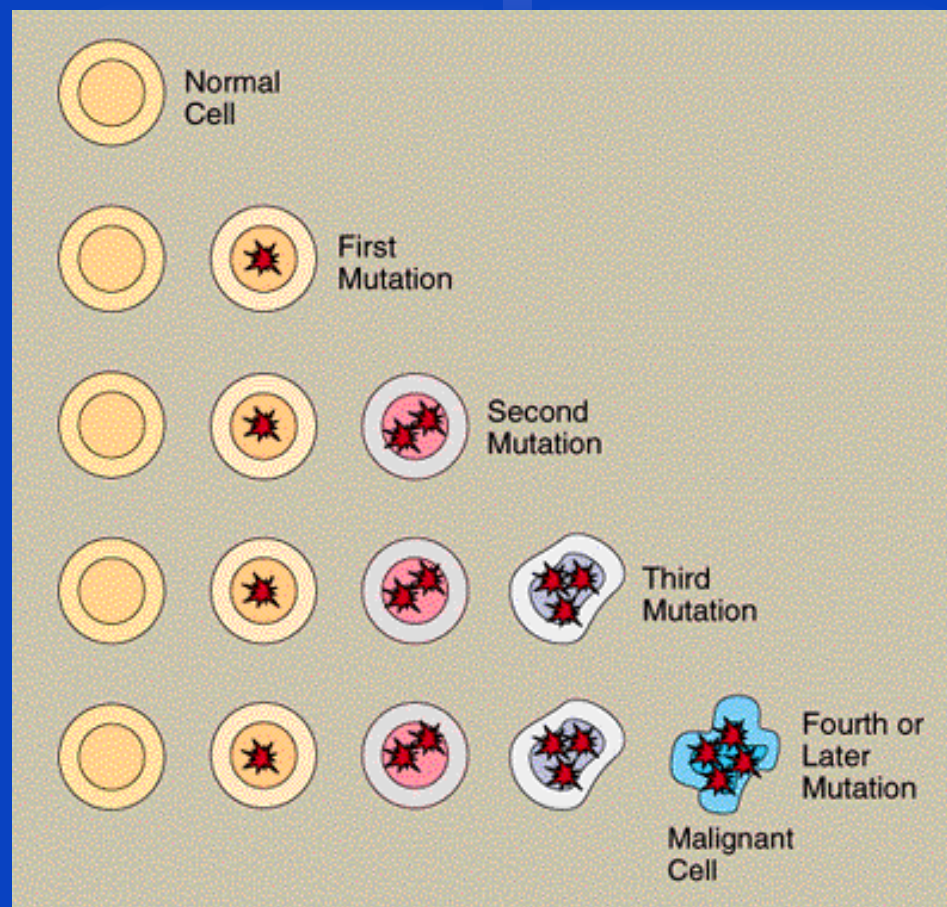
**Emiliano Aroasio, Sc.D., Ph.D. EuSpLM**

**[emiliano.aroasio@unito.it](mailto:emiliano.aroasio@unito.it)**

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Markers Tumorali



ALTERAZIONI  
GENETICHE IN PROTO  
ONCOGENI, GENI  
ONCOSOPPRESSORI  
E GENI DI  
RIPARAZIONE DEL DNA



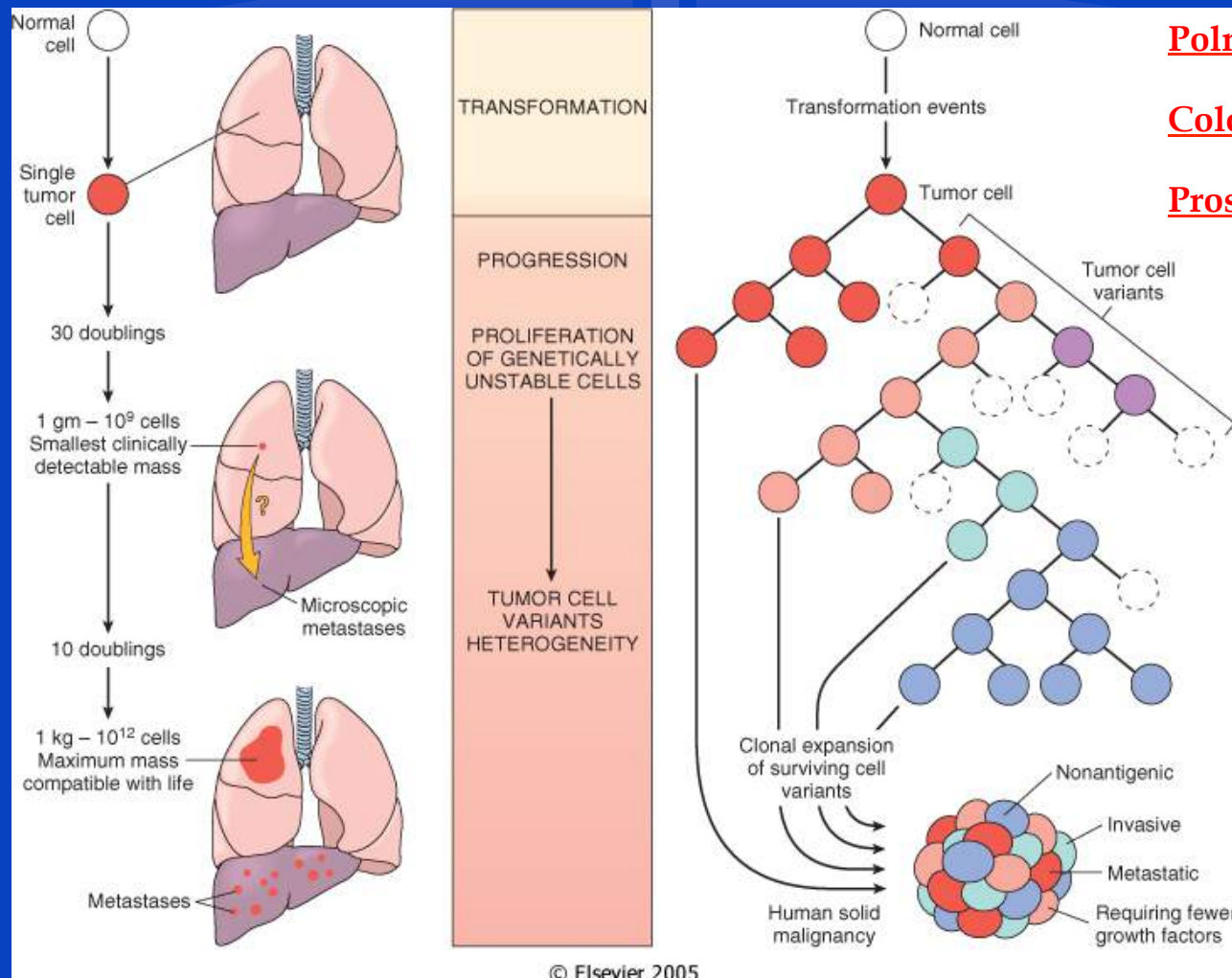
# Markers Tumorali

Mammella DT 2 mesi

Polmone DT 3-5 mesi

Colon-retto DT 6 mesi

Prostata DT 2-5 mesi

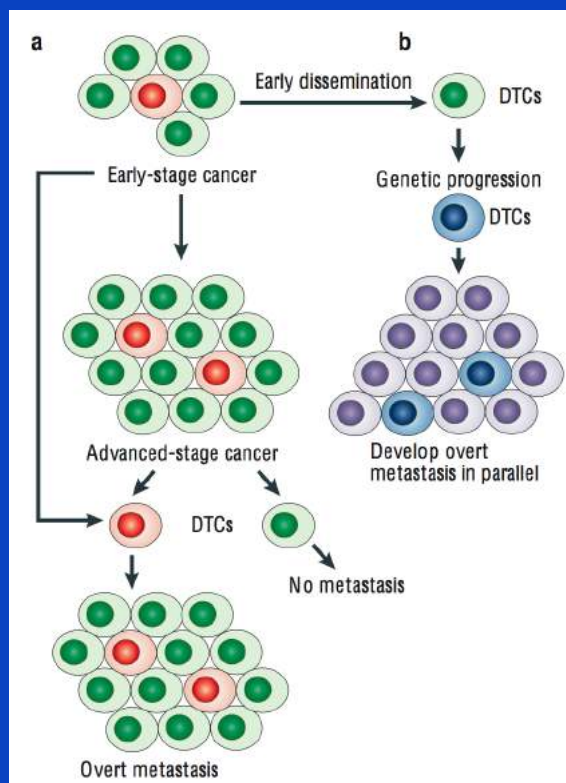


10

11



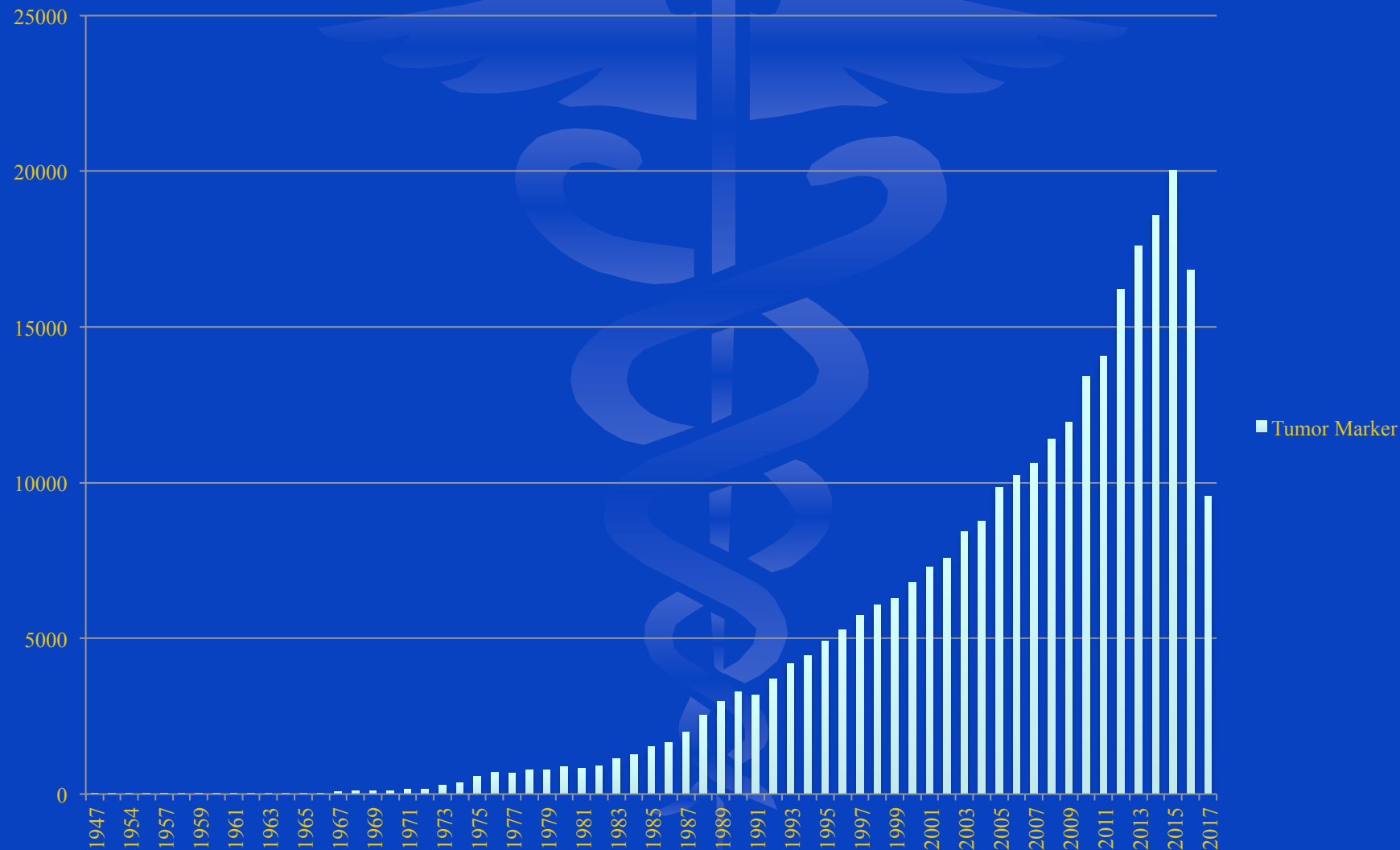
# Processo di metastatizzazione



- Da qui nuova ipotesi di modello di metastatizzazione; le CTC lasciano il tumore primario all'inizio dello sviluppo e quindi le modificazioni genetiche nelle CTC sono indipendenti da quelle del tumore primario.

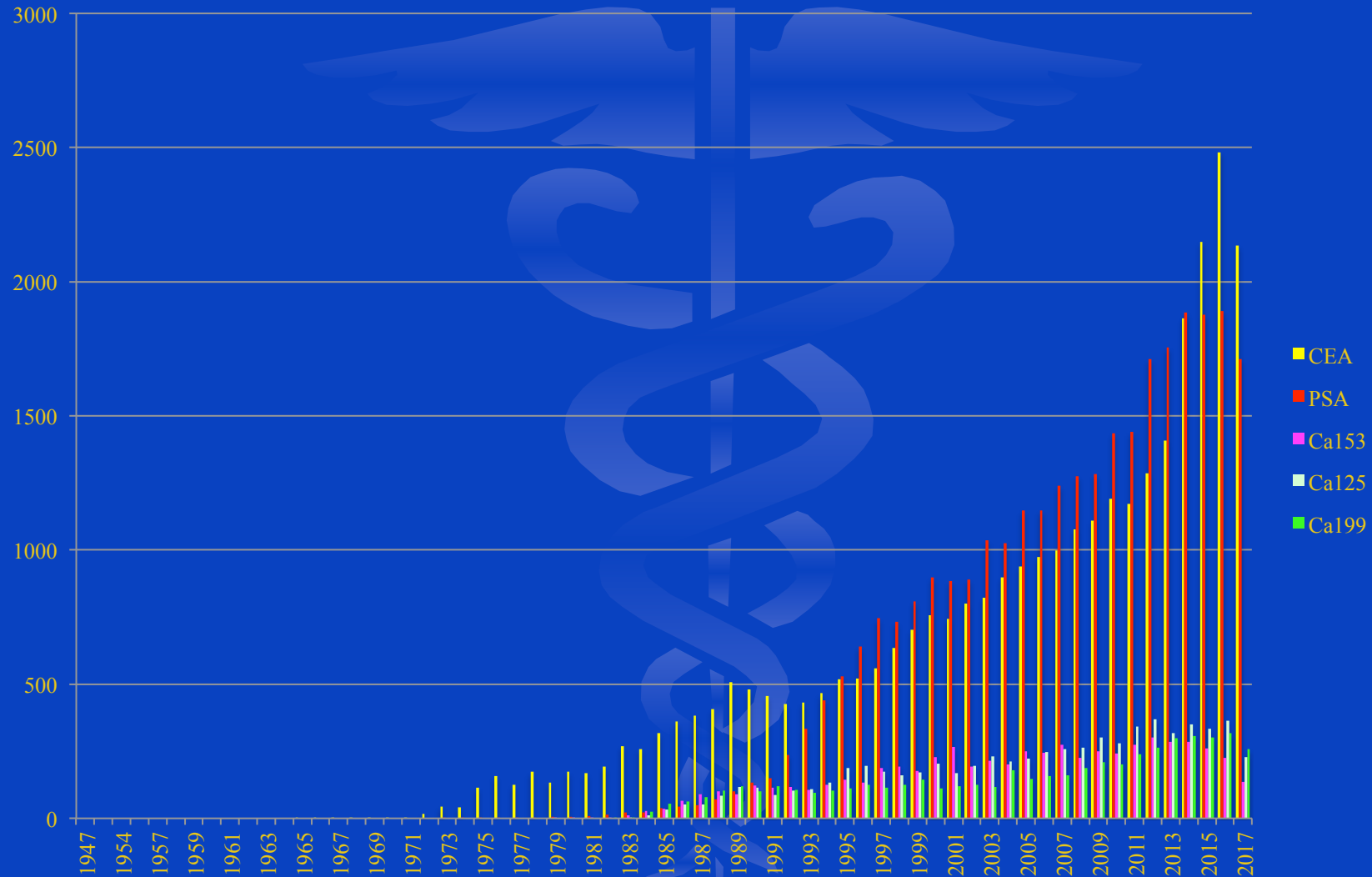


# Numero di citazioni medline: tumor marker



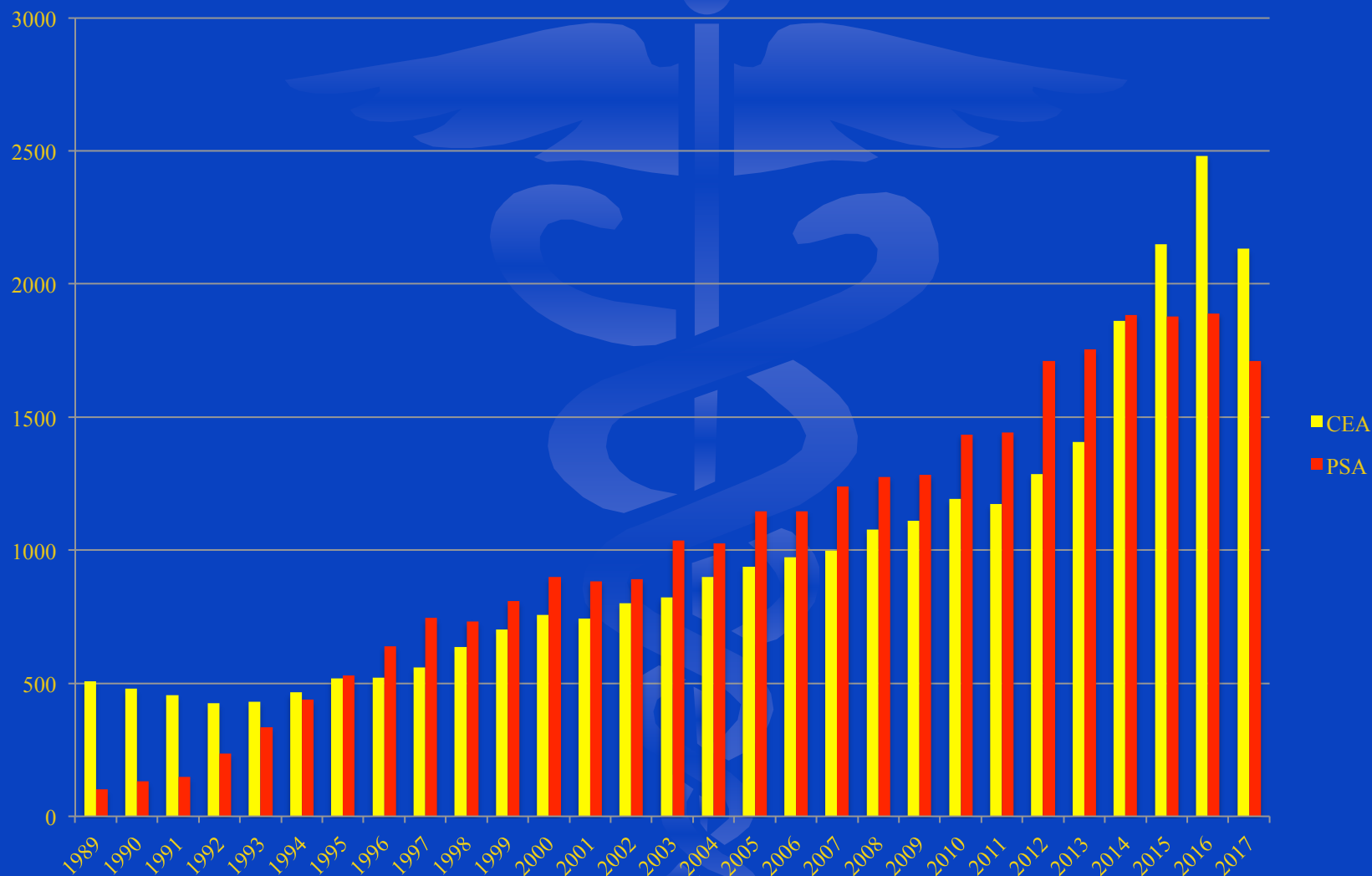


# Numero di citazioni medline: Cea, Psa etc





# Numero di citazioni medline: Cea, Psa





# Probabilità di ottenere un risultato patologico

N° tests indipendenti	% di volte in cui compare un patologico
1	5
2	10
4	19
6	26
10	40
20	64
50	92
90	99

Oltre il concetto di normalità; Galen R. et al., 1980 Piccin





# MARKERS TUMORALI

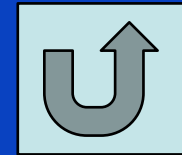
- Sostanze misurabili quantitativamente, con metodi biochimici od immunochimici, nei tessuti o nei liquidi biologici, per identificare la presenza di una neoplasia, e possibilmente l'organo da cui si é sviluppata.
  - (M.K.Schwartz, 1990)



# MARKERS TUMORALI

## MARKER IDEALE Caratteristiche

- Estrema sensibilità nell' identificare la presenza di un numero minimo di cellule
- Specificità per una determinata neoplasia
- I suoi livelli devono fornire informazioni correlabili con il numero di cellule presenti
- La tecnica del dosaggio deve essere semplice, economica e standardizzata







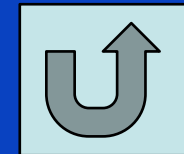


# MARKERS TUMORALI

## MARKER IDEALE

Cosa desiderano i clinici da un marker

-  Che sia utile per la diagnosi precoce di neoplasia, prima della sua diffusione
-  Che abbia valore prognostico e che possa predire una recidiva in fase preclinica
-  Che segnali la presenza di un numero minimo di cellule tumorali
-  Che sia utile nel monitorizzare le varie fasi del trattamento





# Marcatori prescritti per anno

## Italia (AIRTUM 2010)

- Per 1000 abitanti: 221,3
- Per caso prevalente: 7.4



# Prevalenza stimata dei tumori in Italia

## (AIRTUM, report 2010)

Sito anatomico del tumore	N° di soggetti prevalenti	Biomarcatore raccomandato	Richieste attese(2)	Richieste osservate (3)
Colon e retto	130542(1)	CEA	399.534	2.348.289
Stomaco	69225	CEA		
Fegato	21416	AFP	114.066	970.463
Testicolo	35617	AFP		
Pancreas	9636	CA199	37.510	1.387.209
Colecisti	9119	CA199		
(1) Casi prevalenti a meno di 10 anni dalla diagnosi				
(2) Ipotesi di 2 determinazioni/anno nei casi prevalenti				
(3) Biomarcatori prescritti (dati del Ministero della Salute)				

**+488%**

**+751%**

**+3598%**



# Prevalenza stimata dei tumori in due regioni

DE GRUYTER

DOI 10.1515/cclm-2013-0708 — Clin Chem Lab Med 2014; 52(6): 889–897

Massimo Gion\*, Roberta Franceschini, Claudia Rosin, Chiara Trevisiol, Lucia Peloso, Marco Zappa and Aline S.C. Fabricio, on behalf of the Working Group on Tumour Markers of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinical Molecular Biology (SIBioC)

## An epidemiology-based model to estimate the rate of inappropriateness of tumor marker requests

**Table 1** Algorithm based on epidemiological data to estimate the number of expected TM requests – examples considered in the present study.

Tumor marker	Disease	Appropriate use mentioned in the guidelines	References	Algorithm
CA 15.3	Breast cancer	Initial work-up Long-term surveillance	[1, 4, 15, 16]	Expected TM requests = (Prevalence × 2)
CA 125	Ovarian cancer	Monitoring of therapy for advanced disease Screening in high-risk group Differential diagnosis Initial work-up Postoperative follow-up Long-term surveillance	[1, 21–25]	Expected TM requests = (Prevalence × 2) + (Incidence of suspicious adnexal masses × 1)
	Endometrial cancer	Monitoring of therapy for advanced disease Initial work-up Long-term surveillance	[26, 27]	Expected TM requests = (Prevalence × 2)
CA19.9	Pancreatic cancer	Monitoring of therapy for advanced disease Differential diagnosis Initial work-up Postoperative follow-up Long-term surveillance	[3, 17–19]	Expected TM requests = (Prevalence × 12) + (Incidence of benign pancreatic disease × 1)
	Biliary tract and gallbladder cancers	Monitoring of therapy for advanced disease Initial work-up	[20]	Expected TM requests = (Incidence × 1)



# Prevalenza stimata dei tumori in due regioni

**Table 2** Expected versus observed CA15.3 requests in breast cancer.

Region	Estimated number of prevalent cases	Expected CA15.3	Observed CA15.3	Delta% (Obs-Exp)/Exp*100
Veneto	47,311	94,622	88,132	-6.9
Tuscany	35,196	70,392	95,526	+35.7

**Table 3** Expected versus observed CA19.9 requests in pancreatic (PC) and biliary tract and gallbladder cancers (GC).

Region	Estimated number of prevalent/incident cases	Expected CA19.9	Observed CA19.9	Delta% (Obs-Exp)/Exp*100
Veneto	1318 (868 PC+450 GC)	10,867	121,991	+1022.6
Tuscany	937 (672 PC+265 GC)	8328	161,779	+1842.6

**Table 4** Expected versus observed CA125 requests in ovarian (OC) and endometrial cancer (EC) plus suspicious adnexal masses (AM).

Region	Estimated number of prevalent/incident cases	Expected CA125	Observed CA 125	Delta% (Obs-Exp)/Exp*100
Veneto	42,451 (2927 OC+7705 EC+31,819 AM)	53,083	75,932	+43.0
Tuscany	34,854 (2916 OC+6843 EC+25,095 AM)	44,613	103,025	+130.9



# Prevalenza stimata dei tumori

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2015; aop

Massimo Gion\*, Lucia Peloso, Chiara Trevisiol, Elisa Squarcina, Marco Zappa  
and Aline S.C. Fabricio

## An epidemiology-based model as a tool to monitor the outbreak of inappropriateness in tumor marker requests: a National scale study

**Table 1:** Total number and percentage of tumor markers ordered in 2011 and 2012 in Italy.

Tumor marker	Total in 2011, %	Total in 2012, %
PSA	6,340,326 (46.3)	6,205,532 (46.9)
CEA	2,337,199 (17.1)	2,348,289 (17.8)
CA125	977,189 (7.1)	985,950 (7.5)
CA19.9	1,386,169 (10.1)	1,387,209 (10.5)
CA15.3	1,078,864 (7.9)	1,112,719 (8.4)
AFP	1,012,942 (7.4)	970,463 (7.4)
PSA of uncertain coding	356,848 (2.6)	0 (0)
Other (TPA, TPS, S100, SCC, CA72.4, CA195, CA50, HER2/NEU, MCA)	203,931 (1.5)	197,127 (1.5)
Total	13,693,468 (100)	13,207,289 (100)





# Prevalenza stimata dei tumori

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2015; aop

Massimo Gion\*, Lucia Peloso, Chiara Trevisiol, Elisa Squarcina, Marco Zappa  
and Aline S.C. Fabricio

## An epidemiology-based model as a tool to monitor the outbreak of inappropriateness in tumor marker requests: a National scale study

**Table 2:** Number of expected requests of TMs for specific cancer types compared to number of requests registered (2012).

Cancer site	ICD codes	Recommended TM	Prevalent cases	Expected requests	Registered requests
Breast	C50	CA15.3	522,235	1,044,470 <sup>a</sup>	1,078,864
Ovary, corpus uteri	C65, C54	CA125	129,515 <sup>b</sup>	659,030 <sup>c</sup>	977,189
Pancreas, gallbladder, other and unspecified parts of biliary tract	C25, C23, C24	CA19.9	18,755 <sup>d</sup>	124,751 <sup>e</sup>	1,386,169

<sup>a</sup>Assuming that 2 tests per year are performed to every prevalent case of breast cancer; <sup>b</sup>Ovarian cancer, 37,826 cases; endometrial cancer, 91,699 cases; <sup>c</sup>Assuming that 2 tests per year are performed to every prevalent case of ovarian and endometrial cancer and 1 test per year is performed to every women with a suspicious adnexal masses. Prevalence of suspicious adnexal masses was estimated to be about 400,000 cases in Italy (projection in a national scale of rate between prevalent ovarian cancer cases and total number of women with suspicious adnexal masses in Veneto region [17]); <sup>d</sup>Pancreatic cancer, 9,636 cases; gallbladder and other unspecified parts of biliary tract cancer, 9119 cases; <sup>e</sup>assuming that 12 tests per year are performed to every prevalent case of pancreatic cancer and 1 test per year is performed to every prevalent case of gallbladder or biliary tract cancer [17].



# Interventi legislativi

- Open 3 pdf

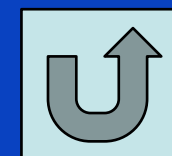




- 1986 Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPD TT): Guida all'applicazione e dei marcatori tumorali in oncologia clinica, Parte I/II. Bologna: Monduzzi Editore
- 1990 I marcatori tumorali nella pratica clinica. Comitato Nazionale per lo studio dei marcatori tumorali ISBN 88-85053-77-7 Wichtig Editore
- 1992 Gion M: Guida all'uso clinico dei markers tumorali 1992. Venezia: La Tipografica
- 1997 Gion M: Guida all'uso clinico dei markers tumorali 1997. Milano: Biomedica,
- 2002 Gion M: Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2002. Milano: Biomedica
- 2010 Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC: Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010. Milano: Biomedica



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato





# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato

Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	Marcatore Raccomandato	N. LBE/tot LBE (acronimi LBE)	N. LBC/tot LBC (acronimi LBC)
<p>Sono riportati separatamente i diversi scenari clinici considerati</p> <p>Il simbolo  sta ad indicare che lo scenario contiene raccomandazioni discordanti sui marcatori</p>	Sono riportate le principali raccomandazioni/indicazioni presentate dalle LBE	Sono riportati i marcatori raccomandati. Il simbolo  compare nella colonna quando i documenti esaminati non trattano i marcatori oppure li considerano, ma non esprimono raccomandazioni o indicazioni su di essi. In corrispondenza, nella colonna <b>Scenario</b> sarà riportati "Non disponibili raccomandazioni sui marcatori" oppure "Scenario non considerato dalle LBE"	Il numero in frazione riportato in questa colonna rappresenta il numero di Linee Guida Basate sull'Evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella <b>Sinossi</b> , sul numero totale delle LBE che trattano lo scenario (sotto, tra parentesi, sono riportati gli acronimi delle LBE citate)	Il numero in frazione riportato in questa colonna rappresenta il numero di Linee Guida Basate sul Consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul numero totale delle LBC che trattano lo scenario (sotto, tra parentesi, sono riportati gli acronimi delle LBC citate)

A piè di tabella viene riportato il numero di Linee Guida selezionate per la neoplasia cui la tabella si riferisce

Legenda alle tabelle AGREE: associazione colori e punteggio AGREE espresso in quartili

0-25%ile
26-50%ile
51-75%ile
76-100%ile

(Adattato da ref. <sup>3</sup>)

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

## Adenocarcinoma del Colon e del Retto

Totale Linee Guida esaminate: 20 (10 LBE, 10 LBC)

Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	Marcatore Raccomandato	N. LBE/tot LBE <sup>(1)</sup> (acronimi LBE)	N. LBC/tot LBC <sup>(2)</sup> (acronimi LBC)
<b>Screening gruppi a rischio (sorveglianza adenomi identificati allo screening)</b>	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>4/4</b> (USMSTF 2012, AGA 2010, NICE 2011-SU, SIGN 2011)	<b>3/3</b> (AIOM 2015, ESMO 2013-C, NCCN 2015-C)
<b>Diagnosi</b>	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>5/5</b> (ASCRS 2012-C, CCO 2014-CRC, NICE 2014, NICE 2015, SIGN 2011)	<b>3/4</b> (AIOM 2015, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-R)
<b>Bilancio di base</b>	Il CEA dovrebbe essere misurato prima dell'intervento per aver un valore basale di riferimento	CEA	<b>3/6</b> (CCO 2014-R, ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	<b>7/7</b> (ESMO 2012-CRC, EGTM 2013, ESMO 2013-C, ESMO 2013-R, AIOM 2015, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)
	L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso di routine di altri marcatori, come il CA 19.9		<b>2/6</b> (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	<b>1/7</b> (AIOM 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>3/6</b> (AGA 2010, NICE 2014, SIGN 2011)	
<b>Risposta al trattamento primario</b>	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>1/1</b> (SIGN 2011)	<b>3/3</b> (AIOM 2015, ESMO 2013-C, ESMO 2013-R)
<b>Riconoscimento precoce della progressione</b>	Il CEA dovrebbe essere misurato regolarmente durante il follow-up almeno per i primi 3-5 anni	CEA	<b>4/4</b> (NICE 2014, SIGN 2011, ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	<b>7/8</b> (ESMO 2012-CRC, ASCO 2013, EGTM 2013, ESMO 2013-C, AIOM 2015, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)
	Un incremento confermato del CEA dovrebbe indurre ulteriori indagini di ricaduta di malattia		<b>2/4</b> (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	<b>5/8</b> (EGTM 2013, ESMO 2013-C, AIOM 2015, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)
	L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso di routine di altri marcatori, come il CA 19.9		<b>2/4</b> (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	<b>1/8</b> ESMO 2013-C
<b>Monitoraggio terapia malattia avanzata</b>	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>3/3</b> (NICE 2014, ASCRS 2012-C, SIGN 2011)	<b>3/6</b> (AIOM 2015, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-R)

<sup>(1)</sup> N. LBE/tot LBE: Linee Guida Basate sull'Evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

<sup>(2)</sup> N. LBC/tot LBC: Linee Guida Basate sul Consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

∅: I documenti esaminati relativi allo scenario non trattano i marcatori oppure li considerano, ma non esprimono raccomandazioni o indicazioni su di essi.

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

Acronimo	Dimensione 1 Obiettivi, ambiti di applicazione	Dimensione 2 Coinvolgimento stakeholders	Dimensione 3 Rigore metodologico	Dimensione 4 Chiarezza espositiva	Dimensione 5 Applicabilità	Dimensione 6 Indipendenza editoriale
AGA 2010	72	33	49	78	21	54
ASCRS 2012-C	58	33	67	83	25	33
ASCRS 2013-R	53	36	59	81	19	38
CCO 2014-CRC	94	53	77	75	35	100
CCO 2014-R	97	50	83	81	38	67
NICE 2011-SU	97	92	93	97	79	88
NICE 2014	100	94	97	94	88	92
NICE 2015	94	92	95	94	88	83
SIGN 2011	86	81	78	89	73	63
USMSTF 2012	67	36	67	69	19	50

Legenda alle tabelle AGREE: associazione colori e punteggio AGREE espresso in quartili

0-25%ile
26-50%ile
51-75%ile
76-100%ile

(Adattato da ref. 3)

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

## Carcinoma della Mammella

Totale Linee Guida esaminate: 15 (9 LBE, 6 LBC)

Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	Marcatore Raccomandato	N. LBE/tot LBE <sup>(1)</sup> (acronimi LBE)	N. LBC/tot LBC <sup>(2)</sup> (acronimi LBC)
<b>Diagnosi differenziale</b>	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>2/2</b> (NICE 2012-EarlyBC, NICE 2015-SC)	<b>5/5</b> (ESMO 2013-EarlyBC, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2014-Diagn, AIOM 2015, NCCN 2015)
<b>Bilancio di base</b>	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>2/2</b> (NICE 2012-EarlyBC, AHS 2012-BB)	<b>3/4</b> (EUSOMA 2014-Young, AIOM 2015, NCCN 2015)
<b>Risposta al trattamento primario</b>	Scenario non considerato dalle LBE	---	---	---
<b>Riconoscimento precoce della progressione</b>	I marcatori (CA 15.3 o CEA) sono sconsigliati per il monitoraggio di routine in pazienti asintomatiche	nessuno	<b>3/4</b> (AHS 2013-FU, ASCO 2012-FU, NHMRC 2010)	<b>3/4</b> (ESMO 2013-EarlyBC, EUSOMA 2014-Young, AIOM 2015)
	I marcatori possono essere usati solo in caso di sospetta ripresa di malattia	CA15.3 e CEA	<b>1/4</b> (NHMRC 2010)	<b>1/4</b> (ESMO 2013-EarlyBC)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>1/4</b> (NICE 2012-EarlyBC)	<b>1/4</b> (NCCN 2015)
<b>Monitoraggio terapia malattia avanzata</b>	I marcatori possono essere usati come criterio aggiuntivo per contribuire alle decisioni relative alla risposta alla terapia	CA15.3 e CEA	<b>1/4</b> (ASCO 2015-M+)	<b>2/4</b> (ESMO 2014-ABC, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2015)
	Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso dei marcatori come criterio decisionale autonomo nel monitoraggio della terapia	∅	<b>1/3</b> (ASCO 2015-M+)	<b>3/4</b> (ESMO 2014-ABC, EUSOMA 2014-Young, NCCN15)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	<b>2/3</b> (CECOG 2009, NICE 2014-M+)	<b>1/4</b> (AIOM 2015)

<sup>(1)</sup> **N. LGE/tot LGE**: Linee Guida Basate sull'Evidenza (LGE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LGE che trattano lo scenario.

<sup>(2)</sup> **N. LGC/tot LGC**: Linee Guida Basate sul Consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LGE, sul totale delle LGC.

∅: I documenti esaminati relativi allo scenario non trattano i marcatori oppure li considerano, ma non esprimono raccomandazioni o indicazioni su di essi.

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino





# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

Acronimo	Dimensione 1 Obiettivi, ambiti di applicazione	Dimensione 2 Coinvolgimento stakeholders	Dimensione 3 Rigore metodologico	Dimensione 4 Chiarezza espositiva	Dimensione 5 Applicabilità	Dimensione 6 Indipendenza editoriale
<b>AHS 2012-BB</b>	<b>83</b>	<b>38</b>	<b>65</b>	<b>81</b>	<b>67</b>	<b>92</b>
<b>AHS 2013-FU</b>	<b>41</b>	<b>55</b>	<b>62</b>	<b>78</b>	<b>65</b>	<b>86</b>
<b>ASCO 2012-FU</b>	<b>87</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>64</b>	<b>61</b>
<b>ASCO 2015-M+</b>	<b>94</b>	<b>70</b>	<b>80</b>	<b>85</b>	<b>61</b>	<b>94</b>
<b>CECOG 2009</b>	<b>72</b>	<b>56</b>	<b>68</b>	<b>69</b>	<b>23</b>	<b>33</b>
<b>NHMRC 2010</b>	<b>81</b>	<b>78</b>	<b>78</b>	<b>78</b>	<b>57</b>	<b>69</b>
<b>NICE 2014-M+</b>	<b>96</b>	<b>91</b>	<b>90</b>	<b>94</b>	<b>92</b>	<b>89</b>
<b>NICE 2012-EarlyBC</b>	<b>94</b>	<b>89</b>	<b>88</b>	<b>94</b>	<b>89</b>	<b>83</b>
<b>NICE 2015</b>	<b>94</b>	<b>96</b>	<b>90</b>	<b>87</b>	<b>94</b>	<b>89</b>

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

## Neoplasie dell'Ovaio e della Tuba

Totale Linee Guida esaminate: 22 (12 LBE, 10 LBC)

Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	Marcatore Raccomandato	N. LBE/tot LBE <sup>(1)</sup> (acronimi LBE)	N. LBC/tot LBC <sup>(2)</sup> (acronimi LBC)
Screening popolazione generale	Lo screening comprendente l'uso del CA125 non deve essere effettuato	nessuno	2/2 (USPSTF 2012, SIGN 2013-EC)	3/3 (ACOG 2011-EC, AIOM 2015, NCCN 2015)
Screening gruppi a rischio (familiarità)	Lo screening comprendente l'uso del CA125 non dovrebbe essere effettuato al di fuori di contesti di ricerca	nessuno	3/3 (NHMRC 2011-HR, AHS 2011-HR, SIGN 2013-EC)	2/5 (ACOG 2011-EC, NCCN 2015)
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	CA125	5/6 (BSGE 2011, CCO 2011-AM, NICE 2011-EC, SIGN 2013-EC, NICE 2015)	5/6 (ACOG 2013-AM, ACOG 2011-EC, ESMO 2013-EC, AIOM 2015, NCCN 2015)
	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 (BSGE 2011, CCO 2011-AM, NICE 2011-EC, SIGN 2013-EC)	1/6 (ESMO 2013-EC)
	Nota integrativa: Nell'utilizzo del CA125 vanno tenute presente le numerose cause di risultati falsi positivi (condizioni fisiologiche, malattie benigne, altri tumori)		3/6 (BSGE 2011, CCO 2011-AM, SIGN 2013-EC)	3/6 (ACOG 2013-AM, ACOG 2011-EC, ESMO 2013-EC)
	L'uso di marcatori istotipo-specifici è raccomandato nelle donne con meno di 40 anni con masse annessiali o sintomi sospetti	AFP, hCG, LDH, inibina	3/6 (BSGE 2011, NICE 2011-EC, AHS 2013-GCT)	3/6 (ACOG 2013-AM, ESMO 2012-GCT, NCCN 2015)
Bilancio di base	Nei tumori epiteliali non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/3 (AHS 2013-EC, SIGN 2013-EC)	3/4 (ESMO 2013-EC, ESMO 2012-GCT, AIOM 2015)
	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	AFP, hCG, LDH, inibina	1/3 (AHS 2013-GCT)	1/4 (NCCN 2015)
Risposta al trattamento primario (chirurgia)	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (AHS 2013-EC)	---

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

<b>Riconoscimento precoce della progressione</b>  	In assenza di sintomi, non è obbligatorio misurare routinariamente il CA125	nessuno	1/4 (SIGN 2013)	
	Il CA125 non è raccomandato per il follow-up di routine		1/4 (AHS 2013-EC)	
	Le donne dovrebbero essere informate di pro e contro dell'uso del CA125 per il follow-up	1/4 (NHMRC 2012)	3/6 (ESGO 2012-FU, AIOM 2015, NCCN 2015)	
	Il follow-up con CA125 può offrire benefici ad alcune pazienti, in particolare a quelle che sono elegibili per chirurgia secondaria citoriduttiva	1/4 (NHMRC 2012)	5/6 (ESGO 2011, ESGO 2012-FU, ESMO 2013-EC, AIOM 2015, NCCN 2015)	
	Un incremento del CA125 dovrebbe indurre l'esecuzione di esami di imaging per la ricerca della ricaduta	1/4 (NHMRC 2012)	3/6 (ESGO 2012-FU, ESMO 2013-EC, AIOM 2015)	
<b>Monitoraggio terapia malattia avanzata</b>	Nelle donne trattate per tumori non epiteliali si raccomanda di eseguire il follow-up con i marcatori istotipo specifici	AFP, hCG, LDH, inibina	1/4 (AHS 2013-GCT)	2/6 (ESGO 2011, NCCN 2015)
	Il CA125 può essere eseguito periodicamente per monitorizzare la risposta alla chemioterapia	CA125	1/5 (CCO 2011)	2/4 (ESMO 2013-EC, NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori		4/5 (AHS 2013-EC, AHS 2013-GCT, SIGN 2013 EC, NICE 2011 EC)	1/4 (AIOM 2015)

<sup>(1)</sup> **N. LBE/tot LBE**: Linee Guida Basate sull'Evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

<sup>(2)</sup> **N. LBC/tot LBC**: Linee Guida Basate sul Consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC.

: I documenti esaminati relativi allo scenario non trattano i marcatori oppure li considerano, ma non esprimono raccomandazioni o indicazioni su di essi.

: attenzione, lo scenario contiene raccomandazioni discordanti sui marcatori.

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

Acronimo	Dimensione 1 Obiettivi, ambiti di applicazione	Dimensione 2 Coinvolgimento stakeholders	Dimensione 3 Rigore metodologico	Dimensione 4 Chiarezza espositiva	Dimensione 5 Applicabilità	Dimensione 6 Indipendenza editoriale
<b>AHS 2011-HR</b>	92	44	67	75	58	87
<b>AHS 2013-EC</b>	80	39	70	69	58	83
<b>AHS 2013-GCT</b>	86	30	64	69	56	83
<b>BSGE 2011</b>	83	67	76	78	50	58
<b>CCO 2011</b>	86	44	74	69	31	58
<b>CCO 2011-AM</b>	92	56	78	75	35	58
<b>NHMRC 2011-HR</b>	78	69	70	69	25	58
<b>NHMRC 2012</b>	69	67	74	69	29	58
<b>NICE 2011-EC</b>	100	89	92	94	85	86
<b>NICE 2015</b>	94	89	91	89	81	83
<b>SIGN 2013-EC</b>	86	86	80	86	75	75
<b>USPSTF 2012</b>	83	39	65	86	27	75

Legenda alle tabelle AGREE: associazione colori e punteggio AGREE espresso in quartili

0-25%ile
26-50%ile
51-75%ile
76-100%ile

(Adattato da ref. 3)

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

## Carcinoma della Prostata

Totale Linee Guida esaminate: 20 (25 LBE, 10 LBC)

Scenario	Sintesi raccomandazioni delle LBE	Marcatore Raccomandato	N. LBE/tot LBE <sup>(1)</sup> (acronimi LBE)	N. LBC/tot LBC <sup>(2)</sup> (acronimi LBC)
<b>Screening popolazione generale</b>	Lo screening sistematico della popolazione generale basato sul PSA non è raccomandato	nessuno	<b>2/2</b> (USPSTF 2012, EAU 2015)	<b>2/2</b> (ESMO 2013, AIOM 2015)
<b>Screening spontaneo</b>	Si raccomanda di non sottoporre uomini asintomatici senza fattori di rischio a screening con PSA per il cancro della prostata	nessuno  <b>oppure</b>  <b>PSA</b>	<b>2/7</b> (USPSTF 2012, CTFPHC 2014)	<b>0/3</b>
	C'è evidenza per non raccomandare lo screening negli uomini asintomatici di età inferiore a 55 anni o superiore a 70-75 o con meno di 10 anni di attesa di vita		<b>3/7</b> (ASCO-USPSTF 2012, UMHS 2012, AUA 2013-ED)	<b>1/3</b> (AIOM 2015)
	Un strategia individualizzata per la diagnosi precoce basata sul rischio può essere offerta a uomini adeguatamente informati con un buon performance status e almeno 10-15 anni di attesa di vita		<b>4/7</b> (CUA 2011, UMHS 2012, AHS 2013, EAU 2015)	<b>2/3</b> (NCCN 2014, AIOM 2015)
	Il PSA potrebbe essere considerato dai 40 anni nei casi a maggior rischio (etnia, familiarità, ...)		<b>5/7</b> (CUA 2011, UMHS 2012, USPSTF 2012, AUA 2013-E, EAU 2015)	<b>1/3</b> (AIOM 2015)
	Gli uomini che eseguono il PSA devono essere informati dei rischi e dei benefici di una diagnosi precoce		<b>5/7</b> (ASCO-USPSTF 2012, UMHS 2012, USPSTF 2012, AHS 2013, AUA 2013-ED)	<b>3/3</b> (ESMO 2013, NCCN 2014, AIOM 2015)
	Le evidenze disponibili non permettono oggi di raccomandare altri test in uno scenario di screening organizzato o spontaneo		<b>4/7</b> (ASCO-USPSTF 2012, USPSTF 2012, UMHS 2012, CTFPHC 2014, EAU 2015)	
<b>Diagnosi differenziale</b>	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	PSA	<b>3/8</b> (AHS 2013, NICE 2014, EAU 2015)	<b>4/6</b> (AIOM 2015, NCCN 2015, ESMO 2013, GEC-ESTRO 2013)
	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		<b>2/8</b> (NICE 2014, EAU 2015)	<b>1/6</b> (NCCN 2014)
	<b>Nota integrativa 1:</b> Valori elevati di PSA non sono diagnostici per cancro della prostata; servono a stratificare il rischio che il paziente possa avere la neoplasia		<b>1/8</b> (AHS 2013)	
	<b>Nota integrativa 2:</b> Numerose condizioni possono provocare incrementi aspecifici del PSA		<b>3/8</b> (CUA 2011, AHS 2013, EAU 2015)	<b>1/6</b> (NCCN 2014)
	<b>Nota integrativa 3:</b> Un uomo può avere un tumore della prostata anche con valori bassi di PSA		<b>1/8</b> (EAU 2015)	<b>1/6</b> (NCCN 2014)

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

	Nota integrativa 4: PSA density, rapporto PSA Libero/Totale (comunque da usare limitatamente all'intervallo di PSA totale fra 2 e 10), PSA Velocity, PHI e PCA3 possono migliorare la specificità e sensibilità del PSA, ma hanno un impatto clinico ancora non determinato per il beneficio netto modesto che aggiungono al processo decisionale		<b>3/8</b> (CUA 2011, EGAPP 2014, EAU 2015)	<b>3/6</b> (SIURO 2013, NCCN 2014, AIOM 2015)
<b>Rebiopsia</b>	L'indicazione alla re-biopsia si basa sulla persistenza o sull'incremento dei livelli di PSA	<b>PSA</b>	<b>2/4</b> (NICE 2014, EAU 2015)	<b>2/4</b> (SIURO 2013, AIOM 2015)
	Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di rapporto PSA Libero/Totale, PSA Velocity, PSA density PCA3 o PHI per decidere se eseguire la rebiopsia in uomini con precedente biopsia negativa		<b>4/4</b> (EGAPP 2014, NICE 2014, EAU 2015, NICE 2015)	---
<b>Bilancio di base</b>	Il PSA è usato, in associazione con stadio clinico e Gleason score, per stratificare il rischio di ricaduta e per pianificare le opportune opzioni terapeutiche da discutere eventualmente con il paziente	<b>PSA</b>	<b>7/8</b> (AUA 2011, CCO 2010, CCO 2012-BT, AHS 2013, NICE 2014, SIOG 2014, EAU 2015)	<b>3/6</b> (ESMO 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)
	L'imaging (TAC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10 - 20 ng/ml		<b>2/8</b> (AUA 2011, EAU 2015)	<b>3/6</b> (AUA 2013, GEC-ESTRO 2013, AIOM 2015)
	Nota integrativa: Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 o delle isoforme di PSA in fase di stadiazione		<b>2/8</b> (EGAPP 2014, EAU 2015)	<b>1/6</b> (AIOM 2015)
<b>Sorveglianza attiva</b>	PSA < 10 ng/ml è un criterio di entrata (in associazione con altri criteri basati su Gleason score bioptico, n. di core positivi)	<b>PSA</b>	<b>3/6</b> (CCO 2014-AS, SIOG 2014, EAU 2015)	<b>1/2</b> (AIOM 2015)
	PSA deve essere misurato periodicamente (ogni 3-6 mesi)		<b>6/6</b> (AHS 2013, ACS 2014, CCO 2014-AS, NICE 2014, ASCO 2015, EAU 2015)	<b>2/2</b> (AIOM 2015, NCCN 2015)
	PSADT rapido è un criterio per iniziare un trattamento attivo		<b>3/6</b> (CUA 2011, AHS 2013, EAU 2015)	<b>1/2</b> (AIOM 2015)
	Nota integrativa: Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 per la sorveglianza attiva		<b>2/6</b> (CCO 2014-AS, EGAPP 2014)	<b>1/2</b> (AIOM 2015)
<b>Risposta al trattamento primario (dopo PR e RT)</b>	Il PSA dovrebbe essere misurato 4-12 settimane dopo la PR e risultare "non dosabile"	<b>PSA</b>	<b>4/4</b> (AHS 2013, ACS 2014, NICE 2014, EAU 2015)	<b>3/3</b> (AUA 2013, NCCN 2014, AIOM 2015)
	Il PSA dovrebbe raggiungere un valore di nadir < 1.0 ng/ml in genere fra 6 e 12 mesi (ma può superare i 3 anni) dopo la RT		<b>2/2</b> (NICE 2014, EAU 2015)	<b>2/2</b> (AUA 2013, AIOM 2015)

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

<b>Riconoscimento precoce della progressione (dopo PR)</b>	Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up	<b>PSA</b>	<b>6/6</b> (AHS 2013, ACS 2014, ASCO 2014, NICE 2014, ASCO 2015, EAU 2015)	<b>4/5</b> (AUA 2013, ESMO 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)
	Un incremento > 0.2 ng/ml confermato da un secondo dosaggio indica una ricaduta biochimica		<b>4/6</b> (AHS 2013, ASCO 2014, CCO 2014, EAU 2015)	<b>3/5</b> (AUA-ASTRO 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)
	Il riscontro di un singolo valore aumentato di PSA deve essere confermato prima di prendere decisioni cliniche		<b>2/6</b> (NICE 2014, EAU 2015)	---
	Il PSADT è un fattore prognostico dopo ricaduta biochimica		<b>2/6</b> (AHS 2013, EAU 2015)	<b>1/5</b> (NCCN 2015)
	Nei pazienti asintomatici la scintigrafia ossea e la TAC dovrebbero essere fatte solo con PSA >10 ng/mL o con PSADT < 6 mesi		<b>1/6</b> (EAU 2015)	---
<b>Riconoscimento precoce della progressione (dopo RT)</b>	Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up	<b>PSA</b>	<b>3/3</b> (AHS 2013, NICE 2014, EAU 2015)	<b>1/1</b> (AIOM 2015)
	Un incremento confermato di PSA di 2 ng/ml sopra il livello di nadir è il criterio più condiviso di ricaduta biochimica dopo RT esterna o brachiterapia		<b>3/3</b> (AHS 2013, NICE 2014, EAU 2015)	<b>1/1</b> (AIOM 2015)
<b>Monitoraggio terapia malattia avanzata</b>	Nei pazienti con malattia metastatica e buona risposta al trattamento, monitorare PSA e testosterone ogni 3 - 6 mesi	<b>PSA</b>	<b>4/8</b> (AHS 2013, ASCO-CCO 2014, AUA 2015, EUA 2015)	<b>3/5</b> (NCCN 2014, AIOM 2015, APC 2015)
	Definizioni di ricaduta dopo castrazione: aumento confermato di PSA con valore assoluto > 2 ng/ml e testosterone <50 ng/dl		<b>3/8</b> (SOGUG 2012, AUA 2015, EAU 2015)	<b>1/5</b> (APC 2015)
	I pazienti in terapia intermittente dovrebbero essere monitorati ad intervalli regolari (1 o 3 mesi) con PSA e testosterone e la terapia dovrebbe essere interrotta se il PSA è >10		<b>2/8</b> (EAU 2015, NICE 2014)	---

<sup>(1)</sup> **N. LBE/tot LBE:** Linee Guida Basate sull'Evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario.

<sup>(2)</sup> **N. LBC/tot 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

**PR:** prostatectomia radicale; **RT:** radioterapia con intenti curativi

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – Take home message

Acronimo	Dimensione 1 Obiettivi, ambiti di applicazione	Dimensione 2 Coinvolgimento stakeholders	Dimensione 3 Rigore metodologico	Dimensione 4 Chiarezza espositiva	Dimensione 5 Applicabilità	Dimensione 6 Indipendenza editoriale
ACS 2014	58	39	66	69	33	67
AHS 2013	43	24	38	43	36	47
ASCO 2012	92	47	58	81	33	63
ASCO 2014	89	69	74	81	33	63
ASCO 2015	83	78	65	86	33	63
ASCO-CCO 2014	86	83	81	78	63	75
AUA 2011	61	42	73	86	42	75
AUA 2013-ED	58	44	72	89	42	83
AUA 2015	64	42	75	92	42	88
CCO 2010	89	50	75	83	42	63
CCO 2012	89	56	82	78	42	71
CCO 2014-SU	94	56	76	83	42	67
CCO 2015	97	56	77	81	42	58
CTFPHC 2014	89	58	80	81	73	67
CUA 2011	61	44	68	81	31	42
EAU 2015	64	78	68	83	33	88
EGAPP 2014	86	47	76	75	42	42
NICE 2014	92	94	93	92	83	83
NICE 2015	89	97	91	86	73	83
NICE 2015-PCA3	92	89	88	97	85	92
SIOG 2014	67	72	61	81	46	67
SOGUG 2012	67	42	68	83	27	67
UMHS 2012	58	42	50	75	31	50
USPSTF 2012	83	44	83	89	33	83

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino





# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – tabelle sinottiche

## Adenocarcinoma del Colon e del Retto

Totale Linee Guida esaminate: 20 (10 LBE, 10 LBC)

Scenario	LBE	LBC	Sintesi delle Raccomandazioni (*)	Note (**)
Screening gruppi a rischio: Sorveglianza adenomi identificati allo screening	4	3	Scenario valutato, marcatori non considerati (USMSTF 2012, AGA 2010*, NICE 2011-SU, SIGN 2011, AIOM 2015, ESMO 2013-C, NCCN 2015-C)	
Diagnosi differenziale	5	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (ASCRS 2012-C, CCO 2014-CRC, NICE 2014, NICE 2015, SIGN 2011, AIOM 2015, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-R)	Il CEA ha una bassa sensibilità e specificità per la diagnosi nelle persone asintomatiche (ESMO 2013-C)
Bilancio di base	6	7	Il CEA dovrebbe essere misurato prima dell'intervento per aver un valore basale di riferimento (CCO 2014-R, ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, AIOM 2015, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-C, ESMO 2013-R, EGTM 2013, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R) L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso routinario di altri marker come il CA 19.9 (ASCRS12-C, ASCRS13-R, AIOM14) Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2014, AGA 2010, SIGN 2011)	Valori elevati di CEA sono associati ad una prognosi peggiore (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, AIOM 2015, ESMO 2013-C, EGTM 2013) Le evidenze non sono sufficienti a giustificare la scelta di fare la terapia adiuvante sulla base di un valore elevato di CEA (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, AIOM 2015, EGTM 2013)
Risposta al trattamento primario	1	3	Scenario valutato, marcatori non considerati (SIGN 2011, ESMO 2013-R)	Il CEA può essere misurato a 1 mese dalla chirurgia radicale. Valori che non si normalizzano possono indicare malattia persistente (AIOM 2015, ESMO 2013-C)
Riconoscimento precoce della progressione	4	8	Il CEA dovrebbe essere misurato regolarmente durante il follow-up (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, NICE 2014, SIGN 2011, AIOM 2015, ESMO 2013-C, ESMO 2012-CRC, EGTM 2013, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R, ASCO 2013) Un incremento confermato del CEA dovrebbe indurre ulteriori indagini di ricaduta di malattia (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, AIOM 2015, ESMO 2013-C, EGTM 2013, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R) L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso routinario di altri marker come il CA 19.9 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, ESMO 2013-C)	Sequenze di follow-up riportate: - almeno ogni 6 mesi nei primi 3 anni (NICE 2014) - ogni 2 - 3 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi fino a 5 anni (EGTM 2013) - ogni 3 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi fino a 5 anni (ESMO 2012-CRC) - ogni 3 - 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi fino a 5 anni (AIOM 2015) - ogni 3 - 6 mesi per 5 anni. Dovrebbe essere considerato un monitoraggio più stretto nei pazienti a più alto rischio di ricaduta (ASCO13) - ogni 3 - 6 mesi per i primi 2 anni, quindi ogni 6 mesi fino a 5 anni (NCCN 2015-C, NCCN 2015-R) - ogni 3 - 6 mesi per i primi 3 anni, quindi ogni 6 - 12 mesi fino a 5 anni (ESMO 2013-C) - le evidenze disponibili non consentono di suggerire una frequenza di follow-up consistente (NICE 2014, SIGN 2011) Sono riportati risultati di CEA sia falsi positivi (7%-16%) che falsi negativi 40% (ESMO 2013-C, EGTM 2013)  Non è dimostrato beneficio del CEA nel follow-up del cancro del retto asintomatico (ESMO 2013-R)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	3	6	Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2014) Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (ASCRS 2012-C, SIGN 2011, AIOM 2015, ESMO 2013-R)	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ESMO 2012-CRC) Valori di CEA > 50 ng/ml hanno valore prognostico negativo (ESMO 2012-CRC) Il fenomeno del flare del CEA seguito da riduzione durante la terapia è associato a maggior probabilità di risposta (ESMO 2012-CRC) Il CEA (se inizialmente elevato) dovrebbe essere eseguito prima della terapia e poi è raccomandato a intervalli regolari durante il trattamento (ESMO 2014-mCRC, EGTM 2013) Il CEA dovrebbe essere eseguito nel workup iniziale di pazienti con malattia avanzata (NCCN 2015-C, NCCN 2015-R) Il CEA è accurato quanto l'imaging per valutare la risposta alla chemioterapia delle metastasi epatiche (EGTM 2013) sequenza di follow-up: ogni 3 mesi durante la terapia (ESMO 2014-mCRC)

(\*) Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

(\*\*) Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGO, AIOM, ASCRS, ESMO, EGTM, NCCN, NICE, SIGN, USMSTF



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – tabelle sinottiche

## Carcinoma della prostata

Totale Linee Guida esaminate: 35 (25 LBE, 10 LBC)

Scenario	LBE	LBC	Sintesi delle Raccomandazioni (*)	Note (**)
Screening popolaz. Generale	2	2	Lo screening sistematico della popolazione generale non è raccomandato (USPSTF 2012, EAU 2015, ESMO 2013, AIOM 2015)	I benefici di uno screening basato sul PSA non bilanciano gli effetti negativi (dovuti principalmente alla sovra diagnosi e al sovratattamento) (USPSTF 2012, ESMO 2013)
Screening spontaneo	8	3	<p>Si raccomanda di non sottoporre uomini asintomatici a screening con PSA per il cancro della prostata (CTFPHC 2014)</p> <p>Si raccomanda di scoraggiare lo screening in uomini asintomatici con rischio medio con PSA per il cancro della prostata (USPSTF 2012)</p> <p>C'è evidenza per non raccomandare lo screening negli uomini asintomatici oltre 75 anni o con meno di 10 anni di attesa di vita (ASCO-USPSTF 2012)</p> <p>Si raccomanda di non sottoporre a screening con PSA per il cancro della prostata uomini asintomatici di età inferiore a 55 anni o superiore a 70 anni (AUA 2013-ED, SIOG 2014, AIOM 2015)</p> <p>Lo screening potrebbe essere offerto agli uomini fra 50 e 70-75 anni con attesa di vita di 10 o più anni (CUA 2011, UMHS 2012, AHS 2013)</p> <p>Un strategia individualizzata basata sul rischio per la diagnosi precoce può essere offerta a uomini adeguatamente informati con un buon performance status e almeno 10-15 anni di attesa di vita (EAU 2015, AIOM 2015, NCCN 2015)</p> <p>Il PSA potrebbe essere considerato dai 40 anni nei casi a maggior rischio (etnia, familiarità, ...) (CUA 2011, UMHS 2012, USPSTF 2012, AUA 2013-ED, EAU 2015, AIOM 2015)</p> <p>Gli uomini che eseguono il PSA devono essere informati dei rischi e dei benefici di una diagnosi precoce (ASCO-USPSTF 2012, USPSTF 2012, AHS 2013, AUA 2013-ED, ESMO 2012, NCCN 2014, AIOM 2015)</p>	<p>Sono considerati a rischio gli uomini: sopra i 50 anni o sopra i 45 anni se con familiarità per il CaP, AfroAmericani, uomini con PSA &gt; 1 ng/ml a 40 anni o &gt; 2 ng/ml a 60 anni (EAU 2015)</p> <p>Le evidenze disponibili non mostrano vantaggi in termini di outcome per l'utilizzo di derivati del PSA (PSA density, PSAV, intervalli di riferimento aggiustati per età, isoforme del PSA) o altri test oggi disponibili, quando usati in uno scenario di screening organizzato o spontaneo (ASCO-USPSTF 2012, UMHS 2012, USPSTF 2012, CTFPHC 2014, EAU 2015)</p> <p>Se utilizzato nel monitoraggio di uomini a rischio, il PSA può essere ripetuto con periodicità da 1 a 4 anni (CUA 2011, USPSTF 2012)</p> <p>Se utilizzato nel monitoraggio di uomini a rischio, il PSA può essere ripetuto ogni 2 anni (EAU 2015, NCCN 2015)</p>

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – tabelle sinottiche

Scenario	LBE	LBC	Sintesi delle Raccomandazioni (*)	Note (**)
Diagnosi differenziale	8	6	<p>L'indicazione alla biopsia si basa sul sospetto clinico derivato dalla DRE e/o dal PSA, integrati con storia clinica e fattori di rischio (AHS 2013, NICE 2015, EAU 2015, ESMO 2013, GEC-ESTRO 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)</p> <p>Considerare il PSA in uomini con sintomi sospetti per metastasi o LUTS (CCO 2015, NICE 2015)</p> <p>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 (NICE 2014, EAU 2015, NCCN 2014, AIOM 2015)</p> <p>Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso del PCA3 per decidere la prima biopsia in uomini con rischio aumentato (PSA o DRE positivi) (EGAPP 2014, EAU 2015, AIOM 2015)</p>	<p>Valori elevati di PSA o una DRE anormale non sono diagnostici per cancro della prostata; servono a stratificare il rischio che il paziente abbia la neoplasia (AHS 2013)</p> <p>Numerose condizioni possono provocare incrementi aspecifici del PSA (CUA 2011, EAU 2015, NCCN 2014)</p> <p>Un uomo può avere un tumore della prostata anche con valori bassi di PSA (EAU 2015, NCCN 2014)</p> <p>L'impiego di inibitori della 5-<math>\alpha</math>-reduttasi provoca una riduzione del PSA mediamente del 50% in 6 mesi (CUA 2011, NCCN 2014)</p> <p>L'uso empirico di antibiotici in uomini asintomatici per abbassare il PSA non dovrebbe essere fatto (EAU 2015, NCCN 2014)</p> <p>PSA density, rapporto PSA L/T e PSAV possono migliorare la specificità e sensibilità del PSA (CUA 2011, SIURO 2013, NCCN 2014)</p> <p>PSA density e la PSAV hanno limitato valore diagnostico (EAU 2015)</p> <p>Intervali di riferimento per età possono migliorare la specificità del PSA (CCO 2015, SIURO 2013)</p> <p>Il ruolo degli Intervalli di riferimento per età rimane incerto (USPSTF 2012)</p> <p>La PCA3 non fornisce informazioni addizionali i fase diagnostica (EAU 2015, AIOM 2015)</p> <p>Il PHI ha un impatto clinico ancora non determinato per il beneficio netto modesto che aggiunge al processo decisionale (EAU 2015)</p>
Rebiopsia	4	0	<p>L'indicazione alla re-biopsia si basa sulla persistenza di valori elevati o sull'incremento dei livelli di PSA (EAU 2015) (SIURO 2013, AIOM 2105)</p> <p>Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso del PCA3 per decidere se eseguire la rebiopsia in uomini con precedente biopsia negativa (EGAPP 2014, NICE 2015)</p> <p>PHI non è raccomandato per decidere se eseguire la rebiopsia in uomini con precedente biopsia negativa o incerta (NICE 2015)</p> <p>Un uomo con MRI negativa non dovrebbe necessariamente avere una rebiopsia, ma potrebbe essere monitorizzato e la decisione se rifare MRI e biopsia può essere basata sulla cinetica del PSA o sui desideri del paziente (NICE 2014)</p>	<p>Le evidenze disponibili su PSA L/T, PSA Velocity, PCA3 e PSA density per l'indicazione alla rebiopsia sono di bassa qualità (NICE 2014)</p>
Bilancio di base	8	6	<p>Il PSA è usato, in associazione con stadio clinico e Gleason score, per stratificare il rischio di ricaduta e per pianificare le opportune opzioni terapeutiche da discutere eventualmente con il paziente (CCO 2010, AUA 2011, CCO 2012-BT, AHS 2013, NICE 2014, SIOG 2014, EAU 2015, AUA 2013, ESMO 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)</p> <p>Imaging (TAC e scintigrafia ossea) raccomandato nei casi con PSA &gt; 20 (AUA 2011, AUA 2013, GEC-ESTRO 2013) oppure &gt; 10 ng/ml (EAU 2015, AIOM 2015)</p> <p>Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso del PCA3 per stabilire l'aggressività del tumore o per pianificare la terapia (EGAPP 2014, AIOM 2015)</p>	<p>Classi di rischio condivise da (CCO 2010, AUA 2011, CCO 2012-BT, AHS 2013, NICE 2014, SIOG 2014, EAU 2015, ESMO 2013, AIOM 2015, NCCN 2014):</p> <p>Basso rischio: PSA &lt; 10 ng/ml e Gleason <math>\leq</math> 6 e stadio clinico <math>\leq</math> T2a</p> <p>Rischio intermedio: PSA 10-20 indipendentemente da Gleason o stadio</p> <p>Rischio elevato: PSA &gt;20 indipendentemente da Gleason o stadio</p> <p>Il PSA da solo non è di aiuto per predire l'estensione locale. (EAU 2015, AIOM 2015)</p> <p>Le isoforme di PSA non sono indicate nella stadiazione (EAU 2015, AIOM 2015)</p>

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – tabelle sinottiche

Scenario	LBE	LBC	Sintesi delle Raccomandazioni (*)	Note (**)
Sorveglianza attiva (monitoraggio)	5	2	<p>PSA &lt; 10 ng/ml fra i criteri di entrata (CCO 2014-AS, SIOG 2014, EAU 2015, AIOM 2015)</p> <p>Monitoraggio: PSA misurato periodicamente (ogni 3-6 mesi) (AHS 2013, ACS 2014, CCO 2014-AS, NICE 2014, ASCO 2015, EAU 2015, AIOM 2015, NCCN 2015)</p> <p>PSADT rapido fra i criteri per iniziare un trattamento attivo (CUA 2011, AIOM 2015), =&lt; 3 anni (AHS 2013, EAU 2015)</p> <p>Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare il PCA3 per decisioni cliniche sulla sorveglianza attiva (CCO 2014-AS, EGAPP 2014, AIOM 2015)</p>	Manca consenso sulla periodicità ottimale di monitoraggio con il PSA (AUA 2011, ACS 2014, NICE 2014, EAU 2015, AIOM 2015)
Risposta trattam. primario (PR)	4	2	<p>Il PSA dovrebbe essere misurato 4-12 settimane dopo la PR (AHS 2013, ACS 2014, NICE 2014, EAU 2015)</p> <p>Il PSA deve risultare "non dosabile" a 4-12 settimane dopo la PR (NICE 2014, EAU 2015, AUA 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)</p>	<p>Ad oggi non c'è ancora consenso sulla soglia sotto la quale il PSA possa essere definito "non dosabile" (NCCN 2015)</p> <p>Il PSA dovrebbe essere misurato con metodi standard (non ultrasensibili) (AIOM 2015)</p>
Risposta trattam. primario (RT)	2	1	<p>Dopo radioterapia esterna o brachiterapia il PSA scende lentamente e non raggiunge necessariamente livelli indosabili (NICE 2014, EAU 2015, AUA 2013, AIOM 2015)</p> <p>L'intervallo per raggiungere il nadir è variabile (in genere fra 6 e 12 mesi) ma può superare i 3 anni (EAU 2015, AUA 2013, AIOM 2015)</p>	<p>Un valore di nadir &lt; 1.0 ng/ml sembra associato a prognosi migliore (EAU 2015, AIOM 2015)</p> <p>Dopo l'inizio della radioterapia esterna o della brachiterapia si possono invece verificare incrementi spuri del PSA (PSA bounce) (NICE 2014)</p>
Riconoscimento precoce della progressione (dopo PR)	6	4	<p>Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up (AHS 2013, ACS 2014, ASCO 2014, NICE 2014, ASCO 2015, EAU 2015, AUA 2013, ESMO 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)</p> <p>Un incremento &gt; 0.2 ng/ml confermato da un secondo dosaggio indica una ricaduta biochimica (AHS 2013, ASCO 2014, CCO 2014, EAU 2015, AUA-ASTRO 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)</p> <p>Il riscontro di un singolo valore aumentato di PSA deve essere confermato prima di prendere decisioni cliniche (NICE 2014, EAU 2015)</p> <p>Si raccomanda di usare lo stesso metodo per le misurazioni seriate del PSA (NICE 2014)</p> <p>Nei pazienti asintomatici la scintigrafia ossea o la TAC dovrebbero essere fatte solo con PSA &gt; 10 ng/mL o con PSADT &lt; 6 mesi o con PSAV &gt; 0.5 ng/mL/mese (EAU 2015)</p> <p>La PET/CT con colina non è raccomandata con PSA tra 1 e 2 ng/mL (EAU 2015)</p> <p>Il livello di ansietà/depressione da follow-up deve essere periodicamente monitorato con appositi test (ACS 2014, ASCO 2015)</p>	<p>Periodicità di controllo del PSA indicate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rischio basso e intermedio: ogni 6-12 mesi per 5 anni, poi annualmente. Rischio alto: ogni 6 mesi (AHS 2013)</li> <li>- ogni 6-12 mesi per 5 anni, poi annualmente (ACS 2014)</li> <li>- ogni 6-12 mesi per 5 anni, poi annualmente (ASCO 2015)</li> <li>- ogni 6 mesi per 3 anni, poi annualmente (EAU 2015)</li> <li>- ogni 6 mesi per 2 anni, poi annualmente (NICE 2014)</li> </ul> <p>Il PSADT è un fattore prognostico dopo ricaduta biochimica (AHS 2013, EAU 2015, NCCN 2015)</p> <p>Dopo PR: alto rischio con PSADT &lt; 3 mesi, basso rischio con PSADT &gt; 12 mesi; dopo RT: alto rischio con PSADT &lt; 3 mesi, basso rischio con PSADT &gt; 15 mesi (EAU 2015)</p>
Ric. prec. progress (dopo RT)	3	1	<p>Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up (raccomandazione esplicita o implicita in tutte le LG)</p> <p>Un incremento confermato di PSA di 2 ng/ml sopra il livello di nadir è il criterio più condiviso di ricaduta biochimica dopo radioterapia esterna o brachiterapia (AHS 2013, EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015)</p>	

Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS



# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato – tabelle sinottiche

Scenario	LBE	LBC	Sintesi delle Raccomandazioni (*)	Note (**)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	8	5	<p>Nei pazienti con malattia metastatica e buona risposta al trattamento, monitorare PSA e testosterone ogni 3 - 6 mesi (AHS 2103, ASCO-CCO 2014, AUA 2015, EAU 2015, NCCN 2014, AIOM 2015, APC 2015)</p> <p>Il PSA non dovrebbe essere usato per routine, ma solo se influenza il trattamento (AHS 2013)</p> <p>Un incremento confermato di PSA al di sopra del livello di nadir raggiunto in terapia e con valore assoluto &gt; 2 ng/ml e contemporaneo valore di testosterone &lt; 50ng/dl indica ricaduta dopo castrazione (CRPC Castrate-resistant prostate cancer) (SOGUG 2012, AUA 2015, EAU 2015, APC 2015)</p> <p>Nei pazienti in terapia intermittente PSA e testosterone dovrebbero essere monitorati ad intervalli regolari (1 o 3 mesi) (EAU 2015, NICE 2014)</p> <p>La terapia intermittente deve essere interrotta se il PSA è &gt; 10 (NICE 2014, EAU 2015)</p> <p>Non si dovrebbe iniziare una seconda linea di terapia finché il PSA non è &gt; 2 ng/mL e se il testosterone non è &lt; 50 ng/dl (EAU 2015)</p>	<p>La progressione è molto improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia; quindi nei pazienti con PSA stabile ai livelli di nadir, la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali (incluso PETcolina) sono superflui (AIOM 2015)</p> <p>Definizione di risposta: decremento del PSA maggiore del 50%, confermato (AIOM 2015)</p> <p>La progressione viscerale può avvenire anche senza incremento del PSA (APC 2015)</p> <p>In corso di chemioterapia nel 20% dei pazienti si rileva un incremento paradossale del PSA fino a due volte rispetto al valore basale ("PSA surge syndrome"). In questo scenario non sono raccomandati esami strumentali (AIOM 2015, APC 2015)</p>

(\*) Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE  
(\*\*) Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

PR: Prostatectomia radicale. RT: Radioterapia. PSAV: PSA Velocity; PSA L/T: rapporto PSA libero/totale. PSADT: Tempo di raddoppiamento del PSA. PHI: prostate health index. DRE: esplorazione rettale digitale. MRI: risonanza magnetica multiparametrica. LUTS: lower urinary tract symptoms

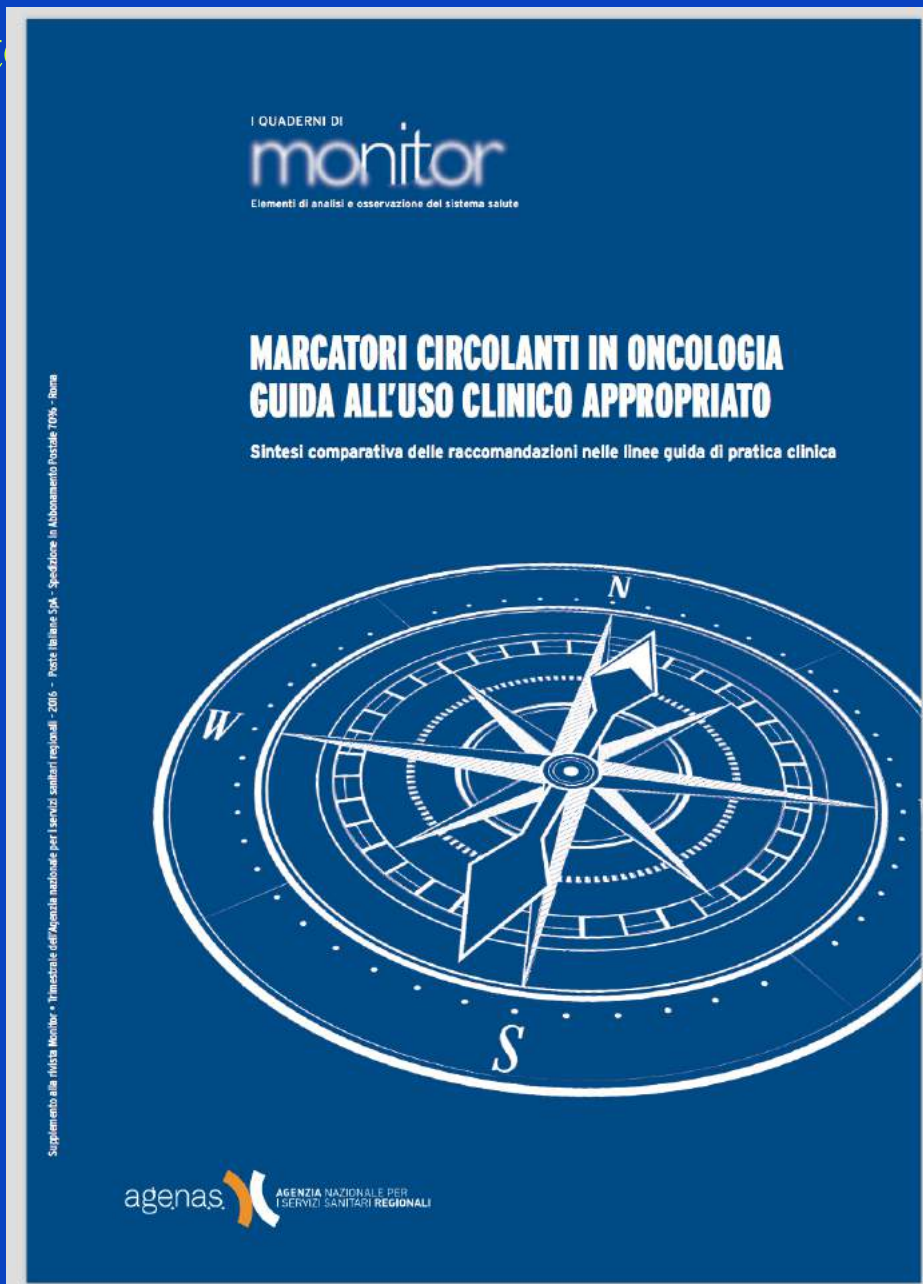
Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato. 2016 AGENAS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



Marcat

uso clinico



Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



I marcatori tumorali

# Marcatori circolanti in oncologia: guida all'uso clinico appropriato

**FINE**

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

