

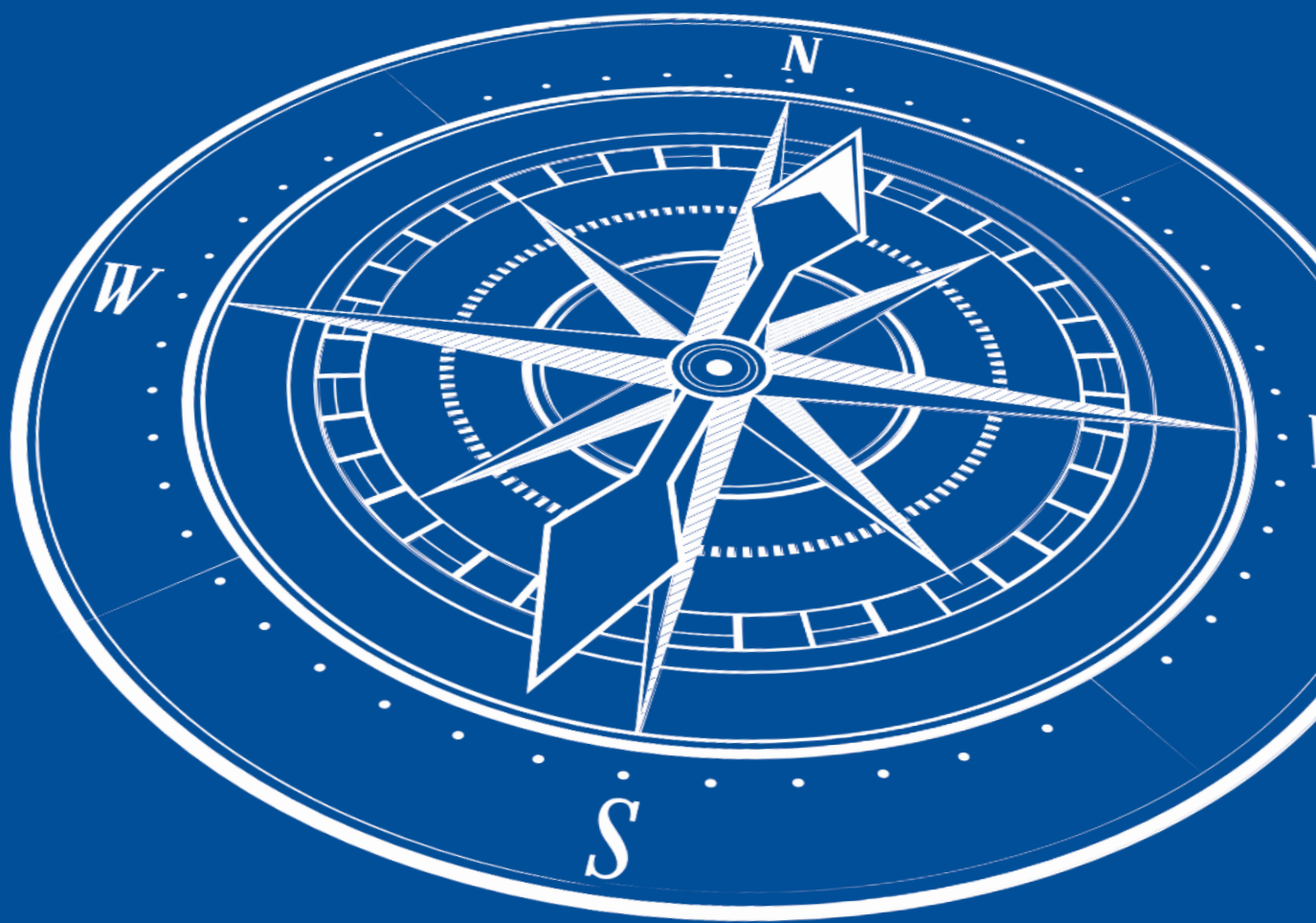
I QUADERNI DI

monitor

Elementi di analisi e osservazione del sistema salute

MARCATORI CIRCOLANTI IN ONCOLOGIA GUIDA ALL'USO CLINICO APPROPRIATO

Sintesi comparativa delle raccomandazioni nelle linee guida di pratica clinica





REGIONE DEL VENETO



CENTRO REGIONALE BIOMARCATORI
Azienda ULSS 12 Veneziana



MARCATORI CIRCOLANTI IN ONCOLOGIA GUIDA ALL'USO CLINICO APPROPRIATO

Sintesi comparativa delle raccomandazioni nelle linee guida di pratica clinica

CURATORI

Massimo Gion, Chiara Trevisiol, Giulia Rainato, Aline S.C. Fabricio

Quaderno di Monitor • 2016

Supplemento
alla rivista trimestrale Monitor
dell'Agenzia nazionale
per i servizi sanitari regionali

Proprietario ed Editore
Agenas – Agenzia nazionale
per i servizi sanitari regionali

Direttore editoriale
Francesco Bevere

Direttore responsabile
Chiara Micali Baratelli

Editing
Daniela Morigi

Via Piemonte, 60 – 00187 Roma
tel. 06 42749 343 / 470
email monitor@agenas.it
www.agenas.it

Editing e grafica
Pierrestampa
Viale di Villa Grazioli, 5
00198 Roma

Stampa
Cecom
Bracigliano (Sa)

Registrazione
presso il Tribunale di Roma
n. 560 del 15.10.2002

Finito di stampare
nel mese di settembre 2016

Codice ISSN 2282-5975

 **AGENZIA NAZIONALE PER
I SERVIZI SANITARI REGIONALI**

L'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas) è un ente pubblico non economico nazionale, che svolge una funzione di supporto al Ministero della salute e alle Regioni per le strategie di sviluppo e innovazione del Servizio sanitario nazionale.

Obiettivi prioritari di Agenas sono la ricerca sanitaria e il supporto tecnico-operativo alle politiche di governo di Stato e Regioni, all'organizzazione dei servizi e all'erogazione delle prestazioni sanitarie, in base agli indirizzi ricevuti dalla Conferenza Unificata.

Agenas realizza tali obiettivi tramite attività di ricerca, di monitoraggio, di valutazione e di formazione orientate allo sviluppo del sistema salute.

L'Agenzia oggi | Presidente Luca Coletto

Direttore generale Francesco Bevere

Consiglio di amministrazione Alessandro Cosimi, Stefano De Lillo,
Domenico Mantoan, Giuseppe Zuccatelli

Collegio dei revisori dei conti Francesco Alì (Presidente), Nicola Begini,
Andrea Urbani

Le attività dell'Agenzia | Monitoraggio dei livelli di assistenza e della spesa sanitaria e valutazione delle performance • Organizzazione dei servizi sanitari
• Qualità e accreditamento • Innovazione, sperimentazione e sviluppo
• Promozione e sviluppo delle attività di supporto alle Regioni
• Educazione continua in medicina (ECM)

www.agenas.it | Sul sito dell'Agenzia sono disponibili tutti i numeri di 

SOMMARIO

PRESENTAZIONE	7
di Luca Coletto, Presidente Agenas	
PREFAZIONE	8
di Francesco Bevere, Direttore Generale Agenas	
RAZIONALE E PERCORSO DEL PROGETTO	13
METODOLOGIA DI LAVORO	17
TAKE-HOME MESSAGE	26
SINTESI DELLE PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI	
Carcinoma della Cervice Uterina	30
Adenocarcinoma del Colon e del Retto	31
Adenocarcinoma dell' Endometrio	33
Carcinoma dell' Esofago	34
Epatocarcinoma	35
Carcinoma della Mammella	37
Melanoma	39
Mesotelioma	41
Neoplasie dell' Ovaio e della Tuba	43
Adenocarcinoma del Pancreas	46
Neoplasie del Polmone	48
Carcinoma della Prostata	50
Neoplasie del Rene	56
Adenocarcinoma dello Stomaco	58
Neoplasie della Testa e del Collo	59
Tumori Germinali del Testicolo	61
Carcinoma Differenziato della Tiroide	64
Carcinoma Midollare della Tiroide	67
Carcinoma della Vescica	70
Carcinoma delle Vie Biliari	72
Tumori Neuroendocrini (NET)	73

TABELLE SINOTTICHE DELLE EVIDENZE	77
SINTESI DELLE EVIDENZE	
Carcinoma della Cervice Uterina	79
Adenocarcinoma del Colon e del Retto	80
Adenocarcinoma dell' Endometrio	82
Carcinoma dell' Esofago	83
Epatocarcinoma	84
Carcinoma della Mammella	87
Melanoma	88
Mesotelioma	89
Neoplasie dell' Ovaio e della Tuba	91
Adenocarcinoma del Pancreas	95
Neoplasie del Polmone	97
Carcinoma della Prostata	98
Neoplasie del Rene	103
Adenocarcinoma dello Stomaco	104
Neoplasie della Testa e del Collo	105
Tumori Germinali del Testicolo	106
Carcinoma Differenziato della Tiroide	110
Carcinoma Midollare della Tiroide	113
Carcinoma della Vescica	116
Carcinoma delle Vie Biliari	118
Tumori Neuroendocrini (NET)	120
 BIBLIOGRAFIA	 126

SCHEDE MARCATORI	143
CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI MARCATORI	
AFP (Alfa-fetoproteina)	146
AFP-L3 (Frazione dell'alfa-feto proteina reattiva con l'agglutinina lens culinaris)	146
CA 15.3 (Antigene carboidratico 15.3)	147
CA 19.9 (GICA) Antigene carboidratico 19.9	147
CA 125 (Antigene carboidratico 125)	148
CA 72.4 (TAG 72)	148
CEA (Antigene carcinoembrionario)	149
CgA (Cromogranina A)	149
C-peptide (Connecting peptide)	150
Ct (Calcitonina)	150
Cyfra 21-1 (Cytokeratin 19 fragment)	151
Gastrina	151
hCG (Gonadotropina corionica umana)	152
HE4 (Human Epididymis protein 4)	153
5-HIAA (Acido 5-idrossi-3-indolacetico - CAS 54-16-0)	153
Inibina (in circolo due isoforme A e B)	154
Insulina	154
LDH (Lattato deidrogenasi) (EC 1.1.1.27)	155
Mesotelina (SMRP - Soluble Mesothelin-Related Peptide)	155
Metanefrine (metanefrina e normetanefrina)	156
NSE (Enolasi neurone specifica)	156
Osteopontina	157
Pepsinogeni (1 e 2)	157
PIVKA-II/DCP (Proteina Indotta da assenza di Vitamina K o antagonista II/Des-gamma Carbossi-Protrombina)	158
pro-GRP (Precursore del Gastrin-Releasing Peptide)	158
PSA (Antigene prostatico specifico)	159
S100	159
SCC-A (Squamous cell carcinoma-associated antigen)	160
Tg (Tireoglobulina)	160
VIP (Peptide intestinale vasoattivo)	161
ADDENDUM	163
METODI DI MISURA: IMPORTANZA NELL'USO CLINICO	163
NOZIONI ELEMENTARI PER LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE DIAGNOSTICA	169
AFFERENZE DEI PARTECIPANTI AL PROGETTO	175

PRESENTAZIONE

di **Luca Coletto**
Presidente Agenas

La consapevolezza che le risorse non sono illimitate dovrebbe oggi rappresentare il principio guida nella gestione di servizi di pubblica utilità; in quest'ottica, l'uso appropriato delle risorse è il più potente strumento di equità distributiva di beni di fruizione collettiva. Per tale ragione l'inappropriatezza costituisce uno dei principali fattori di rischio di inefficienza, inefficacia e non economicità dei sistemi sanitari.

L'inappropriatezza per difetto comporta il rischio di mancare una diagnosi o di non eseguire un trattamento necessario, con gravi conseguenze per la salute della persona.

L'inappropriatezza per eccesso comporta il rischio di diagnosticare o trattare malattie inesistenti o clinicamente non rilevanti, con conseguenze serie per il singolo paziente e un impatto molto negativo sul sistema sanitario, comportando costi elevati, impegno di strutture e allungamento delle liste d'attesa per esami non necessari.

I marcatori tumorali sono un esempio paradigmatico di esami diagnostici gravati da un alto rischio di inappropriatezza per eccesso. Infatti, trattandosi di test poco invasivi e con un costo relativamente contenuto, è possibile che si verifichi un utilizzo estensivo dei marcatori tumorali in persone sane, con l'obiettivo di diagnosticare precocemente il cancro o di escluderlo.

Uno studio coordinato dal Centro Regionale Biomarcatori di Venezia ha mostrato che in Italia vengono prescritti oltre 13.000.000 di dosaggi di marcatori tumorali ogni anno, a fronte di circa 2.300.000 casi di tumore prevalenti. Questi dati suggeriscono che i marcatori sono largamente utilizzati a scopo diagnostico in soggetti non affetti da tumore.

Per contribuire a migliorare il grado di appropriatezza nell'impiego dei marcatori tumorali la Regione Veneto, attraverso il Centro Regionale Biomarcatori della Azienda ULSS12 veneziana, ha sviluppato due linee di lavoro.

Per prima cosa ha ideato una modalità innovativa per gestire e divulgare le evidenze disponibili, al fine di omogeneizzare a livello nazionale le indicazioni per un impiego appropriato dei marcatori. Questo numero de *I Quaderni di Monitor* dedicato ai marcatori è il più recente e avanzato risultato di questa linea di lavoro.

Con la seconda linea si è inteso studiare e sviluppare indicatori per monitorare l'appropriatezza e poter riconoscere l'efficacia di eventuali interventi correttivi. Il lavoro sugli indicatori sui marcatori tumorali proposti dalla Regione Veneto, e accolti dal Laboratorio Management e Sanità della Scuola Superiore di Pisa, è un recente risultato operativo di questa seconda linea di lavoro.

Per dare valenza nazionale e garantire continuità a queste linee di lavoro, la Regione Veneto ha attivato, nell'ambito della Commissione Salute, un Gruppo Tecnico Interregionale per il "Miglioramento della Pratica Clinica per l'utilizzo dei Biomarcatori in Oncologia" e ha consolidato la collaborazione con Agenas, il cui primo considerevole risultato tangibile è questa edizione del volume de *I Quaderni di Monitor* sui marcatori.

L'obiettivo finale di questo progetto è dare continuità a tali attività, in modo da offrire al Paese un laboratorio permanente per lo studio e l'ottimizzazione di approcci integrati per il miglioramento continuo della appropriatezza in oncologia, sviluppando e collaudando nel contempo modelli utilizzabili anche in altre branche della medicina.

PREFAZIONE

di **Francesco Bevere**
Direttore Generale Agenas

L'utilizzo di marcatori biologici in ambito oncologico costituisce 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 diagnostico/terapeutiche inadeguate.

Infatti, i livelli di prescrizione per questi marcatori risultano essere documentatamente maggiori di quanto presupporrebbe l'epidemiologia dei tumori solidi. Quanto emerso da studi pubblicati su questo argomento farebbe presupporre che l'elevata prescrizione di marcatori possa essere in buona parte dovuta a inappropriata prescrizione per eccesso, con conseguente elevato rischio di sovra-diagnosi.

L'eccesso di falsi positivi generato da questa situazione, oltre a costituire un evidente spreco di risorse (è opportuno sottolineare che nel caso di test di laboratorio non esiste un effetto deterrente dei tempi di attesa), comporta conseguenze significative sia per il singolo individuo, in termini di aspettativa e di necessità di sottoporsi a ulteriori accertamenti diagnostici, sia per il sistema sanitario regionale.

La presenza di un'eccessiva prescrizione di marcatori tumorali da parte dei medici di medicina generale e degli specialisti sembrerebbe indicare una scarsa aderenza a quanto previsto dalle linee guida disponibili. Tuttavia, questa conclusione non considera l'esistenza di una rilevante discrepanza fra i risultati positivi di studi primari e la mancata adozione delle linee guida, a causa della debolezza delle prove di efficacia disponibili. A questo si associa la frequente difformità fra raccomandazioni di linee guida diverse su uno

stesso quesito, conseguenza anch'essa, in alcuni casi, delle citate problematiche inerenti il disegno degli studi primari.

È evidente, quindi, la necessità di produrre ulteriori ricerche in grado di fornire indicazioni di maggiore forza e coerenza rispetto a quelle attualmente disponibili sull'applicazione clinica dei biomarcatori. Il lavoro pubblicato su questo *Quaderno* di *Monitor* costituisce il risultato di un progetto finalizzato a presentare in modo chiaro e oggettivo le informazioni oggi disponibili, attraverso un approccio pragmatico basato su conoscenze scientifiche consolidate e su una metodologia rigorosa.

La finalità di questo lavoro è stata quella di sintetizzare, in maniera sinottica, le raccomandazioni di pratica clinica sui marcatori tumorali circolanti di tumori solidi nella popolazione adulta, con l'obiettivo di:

1. dare al medico uno strumento per facilitare il contenimento dell'inappropriatezza e il rischio di sovra-diagnosi;
2. facilitare l'armonizzazione e la diffusione a livello nazionale dei contenuti degli interventi di politica sanitaria (linee guida, documenti di indirizzo, Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale - PDTA) sui biomarcatori;
3. promuovere a livello nazionale un piano coerente di formazione sui biomarcatori, con la collaborazione di enti e società scientifiche;
4. esplorare i bisogni inediti di conoscenza nel campo dell'utilizzo clinico dei marcatori circolanti.

Il risultato ottenuto costituisce una rappresentazione fedele e riproducibile delle conoscenze esistenti in questo settore, riducendo al minimo, per quanto pos-

sibile, l'interpretazione delle informazioni riportate nel testo ed evitando in modo consapevole e deliberato di prendere una posizione netta nelle situazioni di incertezza.

In tale ottica, gli autori hanno deciso di rappresentare anche le situazioni di discordanza perché si è ritenuto che queste informazioni costituiscano una componente essenziale del manuale e un suo valore aggiunto.

Questa scelta ha la doppia funzione di definire i margini decisionali sostenibili sulla base di evidenza e di indicare le aree nelle quali la ricerca sui marcatori circolanti è ancora necessaria.

Il taglio pratico e operativo del manuale è enfatizzato dalla duplice modalità di comunicazione dei risultati disponibili attraverso il ricorso a indicazioni mirate all'uso quotidiano, i *take-home message* e la pubblicazione estensiva delle informazioni disponibili riportate nelle *tabelle sinottiche delle evidenze*.

I *take-home message* sono una tabulazione sintetica delle informazioni, utili quando si debbano prendere decisioni immediate. Sono uno strumento da utilizzare "sul campo", nel momento in cui il medico si trova di fronte al quesito clinico.

Le *tabelle sinottiche delle evidenze* sono invece una tabulazione delle informazioni più completa e articolata. Sono uno strumento utile per i medici che desiderino approfondire argomenti utili per la propria pratica clinica.

Queste ultime tabelle risultano di estrema utilità anche per i decisori delle politiche sanitarie regionali perché costituiscono lo strumento base per la predisposizione di documenti di indirizzo, nonché per la

stesura di PDTA, e per i formatori, come strumento per armonizzare il contenuto dei programmi di formazione in ambito nazionale.

I tre livelli di utilizzo descritti, ovvero:

- strumento per le decisioni cliniche;
 - strumento per la predisposizione di documenti di indirizzo;
 - strumento per l'articolazione e l'armonizzazione di attività formative su base nazionale;
- rappresentano la modalità corretta di azione per favorire il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza clinica, per assistere i decisori affinché assumano determinazioni coerenti di politica sanitaria e realizzino interventi di revisione della spesa in modo mirato e corretto e non basandosi su tagli lineari, nella maggior parte dei casi operati senza il dovuto discernimento tecnico-scientifico, indispensabile per ogni scelta in ambito sanitario.

CON IL PATROCINIO E LA COLLABORAZIONE DI

Regione Veneto



PATROCINIO
REGIONE DEL VENETO

IOV

Istituto Oncologico Veneto - I.R.C.C.S.



AIOM

Associazione Italiana di Oncologia Medica



SIBioC

Medicina di Laboratorio

Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica



AIRO

Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica



ELAS Italia

European Ligand Assay Society Italia



FADOI

Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti



SICO

Società Italiana Chirurgia Oncologica



SIGO

Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia



SIMG

Società Italiana di Medicina Generale



SIUro

Società Italiana di Urologia Oncologica



AVAPO Venezia Onlus

Associazione Volontari per l'Assistenza di Pazienti Oncologici



PARTECIPANTI AL PROGETTO

CURATORI

Massimo Gion, Chiara Trevisiol, Giulia Rainato, Aline S.C. Fabricio

COMITATO DIRETTIVO

Mario Braga, Massimo Gion, Carmine Pinto, Bruno Rusticali, Holger Schünemann, Tommaso Trenti

COMITATO SCIENTIFICO

Aline S.C. Fabricio, Evaristo Maiello, Anne W.S. Rutjes, Valter Torri, Quinto Tozzi, Chiara Trevisiol

PANEL ESPERTI

Salvatore Alfieri [6]	Andrea Fandella [4, 6]	Paola Pezzati [4, 6]
Emiliano Aroasio [4, 5, 6]	Tommaso Fasano [6]	Silvia Pregno [6]
Alessandro Bertaccini [4, 6]	Simona Ferraro [4, 6]	Giulia Rainato [2]
Francesco Boccardo [4, 6]	Antonio Fortunato [4, 5, 6]	Stefano Rapi [4, 6]
Roberto Buzzoni [4, 6]	Bruno Franco Novelletto [6]	Francesco Ricci [4, 6]
Maurizio Cancian [6]	Angiolo Gadducci [4, 6]	Fabiola Lorena Rojas Llimpe [4, 6]
Ettore D. Capoluongo [6]	Luca Germagnoli [4, 6]	Laura Roli [1, 6]
Elisabetta Cariani [6]	Maria Grazia Ghi [4, 6]	Giovanni Rosti [4, 6]
Vanna Chiarion Sileni [4, 6]	Davide Giavarina [4, 6]	Tiziana Rubeca [4, 6]
Michela Cinquini [1, 4, 6]	Marién González Lorenzo [3, 6]	Giuseppina Ruggeri [6]
Giuseppe Civardi [6]	Stefania Gori [4, 6]	Gian Luca Salvagno [6]
Renzo Colombo [4, 6]	Fiorella Guadagni [4, 6]	Maria Teresa Sandri [5, 6]
Mario Correale [4, 5, 6]	Cinzia Iotti [4, 6]	Giovanni Scambia [4, 6]
Gaetano D'Ambrosio [6]	Tiziana Latiano [1, 4, 6]	Mario Scartozzi [4, 6]
Bruno Daniele [4, 6]	Lisa Licitra [4, 6]	Vincenzo Scattoni [4, 6]
Marco Danova [4, 6]	Tiziano Maggino [6]	Giuseppe Sica [4, 6]
Giovanna Del Vecchio Blanco [4, 6]	Gianluca Masi [6]	Alessandro Terreni [4, 6]
Francesca Di Fabio [4, 6]	Paolo Morandi [4, 6]	Marcello Tiseo [4, 6]
Massimo Di Maio [4, 6]	Maria Teresa Muratore [4, 6]	Paolo Zola [6]
Ruggero Dittadi [4, 5, 6]	Gianmauro Numico [6]	
Massimo Falconi [4, 6]	Valentina Pecoraro [3, 6]	

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Ornella Scattolin

Attività dei Curatori

Ricerca e selezione delle linee guida; sintesi delle raccomandazioni; coordinamento operativo

Attività del Comitato Direttivo e del Comitato Scientifico

Definizione degli obiettivi generali, delle strategie e dei criteri di management

Attività del Panel di Esperti nei diversi gruppi di lavoro (GdL)

1. GdL 1: Ricerca e selezione delle linee guida
2. GdL 2: Sintesi delle raccomandazioni
3. GdL 3: Verifica della qualità delle linee guida
4. GdL 4: Verifica del grado di diffusione delle linee guida
5. GdL 5: Elaborazione delle tabelle con le caratteristiche dei marcatori e delle parti testuali integrative
6. GdL 6: Valutazione della correttezza e della consistenza delle informazioni riportate nelle sintesi

VALIDAZIONE ESTERNA

Gruppo Tecnico Interregionale "Miglioramento della Pratica Clinica per l'Utilizzo dei Biomarcatori in Oncologia" costituito dalla Commissione Salute - Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano

Antonino Iaria (Calabria), Vincenzo Montesarchio (Campania), Tommaso Trenti (Emilia Romagna), Laura Conti (Lazio), Luigina Bonelli e Gabriella Paoli (Liguria), Mario Cassani (Lombardia), Lucia Di Furia (Marche), Emiliano C. Aroasio (Piemonte), Mario Brandi (Puglia), Marcello Ciaccio e Antonio Russo (Sicilia), Gianni Amunni (Toscana), Emanuela Toffalori (P.A. Trento), Basilio Ubaldo Passamonti (Umbria), Claudio Pilerci e Francesca Russo (Veneto), Annarosa Del Mistro (IOV Irccs, Veneto)

SI RINGRAZIANO PER LA COLLABORAZIONE PROFESSIONALE FORNITA DURANTE IL PERCORSO DEL PROGETTO:

Mauro Antimi (Roma), Alessandro Battaglia (Padova), Nicola L. Bragazzi (Genova), Massimo Brunetti (Modena), Michele Cannone (Canosa di Puglia), Antonette E. Leon (Venezia)

IL PROGETTO È STATO REALIZZATO CON RISORSE MESSE A DISPOSIZIONE DA

Agenas Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
Azienda Ulss 12 Veneziana
Istituto Oncologico Veneto IOV - Irccs

AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)
SIBioC - Medicina di Laboratorio (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica)
ELAS-Italia (European Ligand Assay Society Italia)
SIUrO (Società Italiana di Urologia Oncologica)

AVAPO Venezia Onlus (Associazione Volontari per l'Assistenza di Pazienti Oncologici)

SI RINGRAZIANO PER IL SOSTEGNO LE ASSOCIAZIONI CULTURALI DI VENEZIA

Associazione "Un amico a Venezia"
Associazione "Chiostro Tintorettiano di Venezia"
Associazione "I ragazzi di don Bepi"
Associazione SKÅL International Venezia

Una versione in lingua inglese del presente manuale è in corso di pubblicazione su The International Journal of Biological Markers (Wichtig Publishing Srl, Milano)

RAZIONALE E PERCORSO DEL PROGETTO

RAZIONALE DEL PROGETTO

È ben documentato un livello di prescrizione di marcatori tumorali molto maggiore di quanto atteso in base alla epidemiologia dei tumori solidi [1]. Questo dato, integrato con studi puntuali che mostrano alti livelli di inappropriata [2, 3], suggerisce che l'elevata prescrizione di marcatori possa essere in buona parte dovuta a inappropriata per eccesso. Ciò comporta un rischio elevato di sovradiagnosi, con conseguenze significative sia per il singolo individuo che per il sistema sanitario [4]. Numerosi sono i fattori che contribuiscono a indurre una prescrizione di marcatori tumorali superiore a quanto necessario; fra essi, 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 a basso costo, la fiducia acritica nelle nuove tecnologie, l'attitudine a ritenere che *"di più è meglio"* [5]. Questa situazione sembra molto consolidata e difficile da modificare.

Il percorso che trasferisce le evidenze scientifiche dalla ricerca alla pratica clinica è cambiato nel tempo nell'area dei marcatori tumorali. Fino a 15-20 anni orsono la base di riferimento per l'uso clinico dei marcatori era prevalentemente costituita dalla letteratura primaria, che portava dati a volte discordanti, ma spesso promettenti sulla utilità clinica dei biomarcatori; nelle ultime due decadi invece le linee guida per la pratica clinica hanno iniziato a considerare e a strutturare le conoscenze sui marcatori. Tuttavia, la letteratura primaria su cui si basano le linee guida ha delle 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 degli studi.

Conseguentemente, le linee guida hanno la possibilità di 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 (ad esempio, mortalità, morbilità, qualità di vita, costi, etc.) è molto meno diretta di quanto non lo sia per il farmaco. Inoltre, spesso i dati sui marcatori sono ottenuti da studi clinici randomizzati disegnati per i farmaci, nei quali i marcatori rappresentano obiettivi secondari. La comunità scientifica si sta confrontando con la necessità di produrre raccomandazioni anche nei casi in cui il livello di evidenza è basso, ma nel frattempo i gruppi che sviluppano linee guida si trovano a doversi basare su una letteratura primaria caratterizzata perlopiù da un basso livello di evidenza. Ciò genera incertezza nelle conclusioni e fa sì che possano prevalere raccomandazioni restrittive circa l'applicazione clinica dei marcatori.

Il fatto che l'inappropriata per eccesso rimanga a livelli elevati pone il quesito del perché le linee guida non vengano di fatto seguite nella pratica clinica. Fra le diverse barriere che limitano l'aderenza dei medici alle linee guida ha probabilmente un peso la frequente discrepanza fra i risultati positivi di studi primari e la non adozione di tali risultati da parte delle linee guida per il basso livello di evidenza. A questo si associa la non infrequente discordanza fra raccomandazioni di linee guida diverse su uno stesso quesito, conseguente anch'essa in alcuni casi alle citate problematiche inerenti il disegno degli studi primari. In molte situazioni nelle quali esistono incertezze e disparità fra le linee guida, o nelle quali si rende ne-

cessaria la implementazione di linee guida generali in contesti sociali e sanitari particolari, la comunità scientifica segue un percorso di armonizzazione strutturato secondo principi e metodi della medicina basata sulle evidenze [6-8]. L'armonizzazione viene applicata in genere a quesiti complessi, che hanno implicazioni sanitarie e organizzative rilevanti e ricadute su esiti significativi misurabili. Nel caso dei marcatori tumorali l'armonizzazione non sembra un percorso costo/efficace per due ragioni: per prima cosa, la scarsità di raccomandazioni per molti quesiti e la carenza di studi primari con livello di evidenza elevato rappresentano di per sé una limitazione oggettiva a un percorso di armonizzazione; poi, la difficoltà a separare l'effetto del marcatore da altre variabili (ad esempio, terapia) nell'analisi degli esiti non permette di esaminare l'impatto del marcatore in un contesto di confronto oggettivo e misurabile.

Nell'attesa che la ricerca di trasferimento possa produrre studi primari con disegno adatto a rispondere con livelli di evidenza adeguati alle numerose lacune di conoscenza sulla applicazione clinica dei biomarcatori, si è ritenuto necessario sviluppare un progetto finalizzato a presentare in modo chiaro e oggettivo le informazioni oggi disponibili attraverso un approccio pragmatico basato sulle evidenze e su una metodologia rigorosa.

Obiettivo del progetto è sintetizzare in maniera sinottica le raccomandazioni di pratica clinica sui marcatori tumorali circolanti di tumori solidi nella popolazione adulta, con le seguenti finalità:

1. dare al medico uno strumento per facilitare il contenimento dell'inappropriatezza e il rischio di sovra-diagnosi;

2. facilitare l'armonizzazione a livello nazionale dei contenuti dei programmi di formazione e degli interventi di politica sanitaria (linee guida, documenti di indirizzo, PDTA - Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali) sui biomarcatori;

3. esplorare i bisogni inevasi di conoscenza nel campo dell'utilizzo clinico dei marcatori circolanti.

Si è così convenuto di sviluppare una modalità innovativa di presentazione delle raccomandazioni sui marcatori riportate nelle linee guida, operando con una metodologia *evidence based* rigorosa basata sui seguenti elementi:

1. suddividere le informazioni per tipo di neoplasia;
2. all'interno di ciascun tipo di neoplasia, raggruppare le informazioni per scenario clinico;
3. all'interno di ciascuno scenario clinico, classificare e presentare le raccomandazioni e altre informazioni delle diverse linee guida in modo sinottico per facilitare una visione comparativa;
4. associare alle informazioni una valutazione qualitativa delle linee guida da cui le informazioni sono state estratte.

Il lavoro eseguito vuole essere una rappresentazione fedele e riproducibile delle evidenze esistenti; per tale ragione è stato fatto ogni sforzo per ridurre al minimo l'interpretazione delle informazioni identificate, evitando quindi deliberatamente di prendere posizione nelle situazioni di incertezza. La rappresentazione fedele di situazioni incerte o discordanti è infatti parte essenziale del contenuto informativo del manuale e ha la doppia funzione di definire i margini decisionali sostenibili sulla base delle evidenze e di esplorare le aree nelle quali la ricerca sui marcatori circolanti è ancora necessaria.

PERCORSO DEL PROGETTO

Il presente manuale è il risultato della evoluzione di un percorso che data nel 1985, quando un Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali costituito dalla SIPDTT (Società Italiana di Prevenzione, Diagnosi e Terapia dei Tumori) riunì un gruppo di esperti che preparò un primo manuale, intitolato Guida all'applicazione dei marcatori tumorali in oncologia [9]. Dal punto di vista della struttura organizzativa gli elementi originali del manuale furono:

1. la scelta di considerare tutti i tumori solidi;
2. l'organizzazione delle informazioni in schede per singola neoplasia;
3. la suddivisione delle indicazioni relative ai marcatori da utilizzare, all'interno di ciascuna neoplasia, per scenari corrispondenti a situazioni cliniche diverse (screening, diagnosi, monitoraggio, etc.), in ciascuna delle quali potevano sorgere quesiti differenti relativi ai marcatori.

Questa struttura è rimasta invariata nella evoluzione delle successive versioni del manuale. Naturalmente, la definizione degli scenari e le modalità di aggregazione delle informazioni hanno subito nel corso del tempo aggiustamenti e aggiornamenti, resi necessari dalla evoluzione delle conoscenze. Dal punto di vista metodologico, la prima edizione era caratterizzata da tre elementi:

1. la multidisciplinarietà;
2. l'analisi della letteratura primaria;
3. la preparazione mediante un percorso di consenso non formalizzato.

Alla prima edizione ne seguirono due altre, sempre patrocinate dalla SIPDTT e gestite dallo stesso gruppo di lavoro, che di fatto costituivano un aggiornamento della prima.

In seguito allo scioglimento del gruppo di lavoro che operava in seno alla SIPDTT, il compito di continuare il percorso di revisione e aggiornamento periodico del manuale fu assunto dal Centro Regionale Biomarcatori (CRIBT) di Venezia, che preparò una nuova edizione nel 1992 [10]. L'elemento innovativo fu l'inserimento di informazioni aggiuntive su come utilizzare i marcatori (tempistica, criteri decisionali). Nel 1997 e nel 2002 il CRIBT pubblicò due altre edizioni aggior-

nate [11, 12], nella seconda delle quali fu inserita la qualità delle evidenze a sostegno delle indicazioni sui marcatori da utilizzare. Successivamente il CRIBT intraprese un percorso di più stringente allineamento con la metodologia della medicina basata sulle evidenze per preparare una nuova versione del manuale [13] caratterizzata da ulteriori elementi di innovazione, quali:

1. una estesa partecipazione multidisciplinare;
2. l'esplicito utilizzo di linee guida e non più di letteratura primaria o secondaria come fonte delle informazioni;
3. la ricerca sistematica delle fonti;
4. la valutazione critica della qualità delle linee guida utilizzando criteri standardizzati (AGREE) [14] e l'affiancamento di risultati di tale valutazione alle raccomandazioni sui marcatori.

Il presente manuale è stato prodotto introducendo ulteriori aspetti innovativi, che ne caratterizzano la unicità rispetto al percorso precedente. In primo luogo, la selezione delle linee guida è stata eseguita in modo diverso rispetto alla versione precedente; infatti nel 2010 vennero selezionate solo le linee guida che contenevano raccomandazioni sui marcatori, mentre nella versione attuale sono state selezionate tutte le linee guida che affrontano uno scenario in cui i marcatori possono, sul piano del razionale clinico, essere teoricamente considerati. Identificando tutte le linee guida che si riferiscono agli scenari considerati per ciascun tipo di neoplasia, si sono messe in evidenza anche le linee guida che trattano gli scenari di interesse, ma non considerano i marcatori o, pur considerandoli, non danno raccomandazioni sugli stessi. Questa informazione è rilevante in quanto offre una prova del limitato interesse dei marcatori per i quesiti clinici relativi allo scenario, o di evidenze e/o di benefici non sufficienti a elaborare una raccomandazione. Poi, in base a criteri internazionali, le linee guida sono state classificate da un punto di vista metodologico in due categorie: quelle che danno evidenza di essere basate su una revisione sistematica e quelle che tale evidenza non la hanno. Queste ultime sono state ulteriormente se-

lezionate in base al tasso di utilizzo da parte dei medici italiani; infatti, da un punto di vista pragmatico, si è ritenuto opportuno considerare e mettere a confronto le linee guida preparate mediante revisione sistematica con quelle senza revisione sistematica, ma comunque largamente utilizzate. Il manuale riporta quindi le informazioni di entrambe le categorie mettendo in evidenza, con modalità descritte nelle istruzioni delle tabelle, la differente fonte delle informazioni. Infine, la modalità di ricerca e di selezione ha portato alla disponibilità di un volume di informazioni molto maggiore rispetto a tutte le precedenti versioni. Su questa base è stato possibile organizzare il materiale da presentare a due diversi livelli: i *take-home message* e le *tabelle sinottiche delle evidenze*. I *take-home message* sono una tabulazione sintetica delle informazioni, utili quando si debbano prendere decisioni immediate. Sono uno strumento da utilizzare "sul campo", nel momento in cui il medico si trova di fronte al quesito clinico. Essi ripercorrono la logica delle precedenti versioni del manuale, ma sono totalmente rinnovati nella modalità di organizzazione delle informazioni. Le *tabelle sinottiche delle evidenze* sono invece una tabulazione delle informazioni più completa e articolata. Sono uno strumento utile per i medici che desiderino approfondire argomenti utili per la propria pratica clinica, ma sono soprattutto destinati ai decisori, che nell'ambito delle politiche sanitarie debbano preparare documenti di indirizzo, e ai formatori, come strumento per armonizzare il contenuto dei programmi di formazione in ambito nazionale. Questa modalità di presentazione a due livelli di

complessità destinati a diversi utilizzatori e a diversi obiettivi rappresenta un aspetto altamente originale e innovativo del manuale.

Nel manuale sono presenti anche alcune parti che, per la tipologia dell'argomento trattato, sono state prodotte con un percorso diverso dalla metodologia sistematica *evidence based* usata per *sinossi* e *take-home message*. Si tratta di una sezione dedicata alla presentazione delle caratteristiche principali dei marcatori e di due brevi capitoli su argomenti che riguardano aspetti generali. La sezione che presenta le caratteristiche dei marcatori è strutturata in schede individuali per ciascun marcatore; gli elementi di maggior rilievo per un inquadramento biologico-clinico vengono riportati in forma tabellare e sono raggruppati in tre aree: informazioni generali, informazioni utili per interpretare variazioni fra determinazioni successive del marcatore e cause di incremento dei livelli circolanti. Questa sezione del manuale è stata preparata utilizzando parte delle informazioni estratte dalle linee guida selezionate con metodologia *evidence based* ed è stata completata da un gruppo di esperti del *panel* sulla base di informazioni aggiuntive derivate da letteratura primaria.

I due brevi capitoli, preparati sulla base di opinione di esperti, presentano in forma sintetica gli aspetti inerenti i metodi di misura che possono avere importanza per l'uso clinico e alcune nozioni di base per la valutazione della performance diagnostica. Si tratta di nozioni basilari di statistica e di immunometria definitivamente acquisite dalla comunità scientifica che possono essere di aiuto alla lettura di alcune delle informazioni presentate nelle sintesi.

METODOLOGIA DI LAVORO

PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITÀ DEL PROGETTO E GRUPPI DI LAVORO

Il lavoro per condurre il progetto è stato pianificato e condotto suddividendo obiettivi e azioni nei *work-package* (WP) più sotto elencati, cui hanno preso parte componenti diversi del *panel* riuniti in specifici gruppi di lavoro (GdL):

- WP 1 - Definizione degli obiettivi generali del progetto, delle strategie e del management;
- WP 2 - Ricerca e selezione delle linee guida (GdL 1);
- WP 3 - Sintesi delle raccomandazioni (GdL 2);
- WP 4 - Verifica della qualità delle linee guida (GdL 3) e del grado di diffusione (GdL 4);
- WP 5 - Elaborazione delle parti testuali integrative e delle tabelle con le caratteristiche dei marcatori (GdL 5);
- WP 6 - Valutazione interna della correttezza e della consistenza delle informazioni riportate nelle sintesi (GdL 6);

WP 7 - Valutazione esterna della correttezza e della consistenza delle informazioni riportate nelle sintesi.

Il primo WP è stato gestito dal Direttivo e dal Comitato Scientifico del progetto. I curatori hanno eseguito l'attività di sintesi (WP3) e gestito l'attività di ricerca e selezione delle linee guida (WP2) coordinando il GdL 1. I WP successivi sono stati attuati da 6 gruppi specifici di lavoro.

L'attività del WP7 è stata eseguita dai componenti del *Gruppo Tecnico Interregionale "Miglioramento della Pratica Clinica per l'Utilizzo dei Biomarcatori in Oncologia"*, un tavolo di lavoro, attivato dalla Commissione Salute (Conferenza Stato-Regioni) nel 2012, cui hanno aderito indicando i propri delegati 14 Regioni italiane.

La partecipazione ai diversi GdL è riportata nella lista dei partecipanti al progetto (p. 11).

RICERCA DELLE LINEE GUIDA

Sviluppo delle strategie di ricerca

Si sono individuate e scelte le fonti bibliografiche ed elettroniche nelle quali ricercare le linee guida che possono contenere raccomandazioni sui biomarcatori in oncologia. È stata creata e testata la strategia di ricerca per parole chiave da utilizzare nella principale banca dati bibliografica (Pubmed-Medline). Si è applicata una strategia di ricerca per parole chiave per la ricerca nelle banche dati e per "browsing" per la ricerca nei siti web delle società.

Fonti consultate

- Banche dati bibliografiche di letteratura e di linee guida (n=3: Pubmed, National Guideline Clearinghouse-NGC, GIN library).
- Siti web di Società/agenzie italiane e internazionali produttrici di linee guida (n=11).
- Siti web di Società scientifiche mediche italiane (n=61).

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Sono stati definiti e condivisi i criteri da utilizzare per selezionare le linee guida congruenti con gli obiettivi del progetto. I criteri sono riassunti in Tabella 1.

TABELLA 1. CRITERI UTILIZZATI PER SELEZIONARE LE LINEE GUIDA PERTINENTI

PARAMETRO	CRITERIO DI INCLUSIONE	CRITERIO DI ESCLUSIONE
Tipologia di documento	Linea guida (documento contenente raccomandazioni di pratica clinica chiaramente esplicitate e riconoscibili nel testo), comprese sintesi e/o adattamenti locali di linee guida internazionali al contesto italiano	Revisioni (sistematiche, narrative, basi scientifiche), documenti di Health Technology Assessment, commentari a linee guida, materiali preparativi a consensus e linee guida
Produttore del documento	Ente governativo, società scientifica produttrice di linee guida, società scientifica, gruppi di lavoro riconosciuti e/o investiti da una società scientifica	Gruppi di lavoro autonomi, organizzazioni o aziende <i>for-profit</i>
Periodo di pubblicazione	Gennaio 2009 – Luglio 2015	Precedenti e successivi
Lingua del documento	Inglese, Italiano	Altre lingue
Patologia	Tumori solidi di origine epiteliale o neuroendocrina, compresi tumori eredo/familiari di ovaio e tiroide	Tumori eredo/familiari altri da ovaio e tiroide*, tumori rari, tumori della pelle diversi dal melanoma, tumori dei tessuti molli, tumori muscolo scheletrici, neoplasie ematologiche
Scenario clinico	Screening, diagnosi, bilancio iniziale, risposta al trattamento primario, monitoraggio a lungo termine dopo la terapia primaria in paziente libero da malattia, monitoraggio della terapia per la malattia avanzata	Screening di tumori di colon retto, cervice, mammella*, aspetti tecnici o specifici (imaging, radioterapia, somministrazione di farmaci) quando esplicitamente dedicati a modalità applicative
Materiali biologici	Sangue, urine	Tessuto, altri materiali biologici diversi da sangue e urine (ad esempio, feci, aspirato di cisti pancreatiche, liquido pleurico, saliva, altri fluidi)
Popolazione	Adulti, compresa la popolazione anziana e compresi sottogruppi di soggetti a maggior rischio ereditario o acquisito di sviluppare una neoplasia	Età pediatrica, donne in gravidanza, gruppi etnici specifici e non assimilabili alla popolazione generale italiana (ad esempio, esquimesi, aborigeni australiani)

* Nei tumori eredo-familiari e negli scenari di screening esclusi esistono percorsi diagnostici ben definiti regolarmente applicati dal Servizio Sanitario Nazionale nei quali non sono inclusi i marcatori circolanti. Per tale ragione non si è proceduto alla selezione delle linee guida

SELEZIONE DELLE LINEE GUIDA

Con la strategia di ricerca adottata nelle banche dati di letteratura scientifica e di linee guida sono stati identificati complessivamente 8.266 documenti potenzialmente corrispondenti a linee guida.

La prima selezione è stata condotta per titoli e abstract, che sono stati esaminati indipendentemente da tre ricercatori e classificati come pertinenti o non pertinenti in base ai criteri convenuti. I documenti sono stati accettati come pertinenti quando l'accordo sulla classificazione è stato raggiunto da almeno due esaminatori.

I documenti selezionati da un solo esaminatore sono stati discussi collegialmente e i dubbi risolti per consenso.

Questa prima selezione ha portato a identificare come potenzialmente pertinenti 1.181 documenti, per i quali è stato recuperato il testo integrale, inclusi eventuali allegati e documenti di supporto. Il testo integrale non è risultato rintracciabile per 2 referenze. Tali documenti sono quindi stati esaminati per sele-

zionare le linee guida di pratica clinica e ulteriormente selezionati escludendo:

- i *multiple report* e i duplicati;
- le versioni meno recenti di linee guida di cui è stato prodotto un successivo aggiornamento;
- i documenti non più ritenuti validi dalle stesse organizzazioni produttrici;
- i documenti che non rispondevano alle caratteristiche di linee guida in quanto non contenenti raccomandazioni di pratica clinica.

Al termine di tale selezione sono risultate idonee 482 linee guida. A queste sono state aggiunte 77 linee guida recuperate da siti web delle società/agenzie scientifiche nazionali e internazionali che porta il numero complessivo di linee guida esaminate a 559, relative a 20 differenti tipi di neoplasia (tumori di ovaio, endometrio, cervice uterina, mammella, colon e retto, stomaco, esofago, fegato, vie biliari, pancreas, prostata, testicolo, vescica, rene, testa-collo, tiroide, polmone; mesotelioma, melanoma, tumori neuroendocrini).

ANALISI DELLE LINEE GUIDA PER QUALITÀ METODOLOGICA

Le linee guida di pratica clinica 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 [15]. Gli aspetti metodologici della elaborazione di linee guida rappresentano la garanzia che le loro raccomandazioni portino agli esiti clinici desiderati. Inoltre, per quanto possa essere stata rigorosa la produzione, l'eventuale presenza di conflitto di interesse nei componenti dei gruppi che sviluppano la linea guida può condizionare la formulazione delle raccomandazioni.

C'è pertanto accordo nel ritenere che le linee guida per essere affidabili si debbano basare su revisioni sistematiche delle evidenze scientifiche e che debbano avere un processo di gestione dell'eventuale conflitto di interesse [15, 16].

Le 559 linee guida selezionate sono state quindi esaminate per la qualità della metodologia utilizzata per prepararle considerando i seguenti criteri:

1. c'è evidenza esplicita e disponibile pubblicamente che la formulazione delle raccomandazioni si è basata su una revisione sistematica della letteratura:
 - a. la letteratura è stata ricercata in una banca dati bibliografica (ad esempio, Medline, Cochrane Library, etc.);
 - b. la ricerca della letteratura è stata estesa ad almeno un'altra fonte (ad esempio, altra banca dati bibliografica, Science Citation Index, screening delle referenze di articoli rilevanti, comunicazioni personali, etc.);
 - c. le parole chiave utilizzate per la ricerca sono descritte;
 - d. i criteri di selezione sono descritti.
2. Non c'è evidenza di presenza di un importante conflitto di interesse (o sono state adottate misure adeguate per minimizzare l'influenza del conflitto di interesse sulla produzione della linea guida o sulla formulazione delle raccomandazioni):

- a. lo sponsor della linea guida non è un'azienda collegata ai marcatori tumorali;
- b. nella produzione della linea guida non è coinvolto direttamente nessun dipendente di ditte commerciali.

I dati disponibili sul conflitto di interesse non sono risultati sufficienti per poter selezionare le linee guida; tale criterio non è quindi risultato applicabile.

Con il primo criterio di valutazione le 559 linee guida identificate sono state separate in due categorie:

- a. linee guida preparate attraverso una esplicita revisione sistematica della letteratura primaria, definite convenzionalmente *linee guida basate sull'evidenza (LBE)*;
- b. linee guida che non forniscono evidenza di revisione sistematica. In questo secondo gruppo di linee guida si trovano numerosi documenti prodotti da società scientifiche o istituzioni autorevoli e ritenute leader di opinione per i medici italiani. Per censire il tasso di effettivo utilizzo a livello nazionale, si è ritenuto pertanto opportuno sottoporre al *panel* l'elenco delle linee guida preparate senza revisione sistematica, preventivamente sfolto eliminando linee guida non generalizzabili (ad esempio, a valenza nazionale non italiane, dedicate a settori di popolazione particolari, etc.); le linee guida sottoposte al *panel* e votate da almeno il 25% dei componenti consultati sono state selezionate e convenzionalmente definite *linee guida basate sul consenso (LBC)*.

In totale, sono state selezionate per la successiva fase di sintesi 238 linee guida, di cui 127 LBE e 111 LBC.

In sintesi:

- 8.266 report unici sono stati identificati nelle banche dati ed esaminati per selezionare i report pertinenti sulla base dei titoli e abstract;
- 1.181 documenti sono stati esaminati in *fulltext* per identificare le linee guida;
- 559 linee guida sono state valutate per qualità;
- 238 linee guida sono state sintetizzate.

ESTRAZIONE E SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Le informazioni relative ai marcatori presenti nei documenti selezionati sono state estratte e tabulate per tipo di neoplasia e per scenario, intendendosi per *scenari* situazioni cliniche diverse (screening, diagnosi, monitoraggio, etc.) in ciascuna delle quali possono sorgere quesiti diagnostici differenti relativi ai marcatori.

Le linee guida pertinenti a più tipi di neoplasia sono state valutate autonomamente per ciascuna neoplasia considerata. Per tale ragione, nella bibliografia suddivisa per tipo di neoplasia vengono contate più volte. La Tabella 2 riassume gli scenari considerati.

TABELLA 2. SCENARI CLINICI CONSIDERATI

SCENARIO	DESCRIZIONE, POPOLAZIONE ED EVENTUALI SOTTOSCENARI
Screening	1. Popolazione generale asintomatica (programmi di screening organizzati) 2. Sorveglianza soggetti con rischio aumentato: a. Tumori eredo-familiari b. Condizioni (cliniche o ambientali) conosciute che aumentano il rischio 3. Screening opportunistico (ad esempio, soggetti asintomatici senza fattori di rischio noti che si rivolgono al medico per un check-up)
Diagnosi differenziale	Diagnosi differenziale con una malattia benigna in soggetti con sintomi sospetti
Bilancio di base	Stadiazione (bilancio iniziale, work-up) pre-terapia di pazienti con diagnosi accertata di tumore primitivo (indicazioni su estensione del tumore, istotipo, prognosi, predizione di risposta ai trattamenti)
Risposta al trattamento primario	Monitoraggio a breve termine di pazienti trattati con intenti curativi per un tumore primitivo con: 1. Chirurgia (radicalità dell'intervento) 2. Radioterapia (effetto curativo – probabilità di cura) 3. Terapie mediche (in eventuale associazione alla terapia chirurgica o radiante, finalizzate ad aumentare la probabilità di cura)
Riconoscimento precoce della progressione	Monitoraggio a lungo termine (follow-up) di pazienti trattati con intenti di radicalità (di cura) per un tumore primitivo ai fini del riconoscimento precoce della ricaduta
Monitoraggio terapia malattia avanzata	1. Pazienti ricaduti con metastasi a distanza (in genere dopo lo scenario follow-up) 2. Pazienti con malattia avanzata alla presentazione

La classificazione degli scenari ha valenza generale e per alcune neoplasie si è reso necessario adattare in parte gli scenari. In certi casi è parso opportuno inserire degli scenari addizionali specifici, come ad esempio l'indicazione alla rebiopsia o la sorveglianza attiva nel tumore della prostata o la sorveglianza dei soggetti in attesa di trapianto nel caso dell'epatocarcinoma. In altri casi è risultato utile accorpare scenari diversi, come ad esempio nel caso del bilancio di base del tumore dif-

ferenziato della tiroide, per il quale la valutazione pre- e post-operatoria vanno considerate assieme. Relativamente alla tipologia di marcatori, sono stati considerati marcatori tumorali le molecole prodotte prevalentemente dal tumore, misurabili in fluidi corporei, le cui variazioni quantitative sono in genere espressione di variazioni di massa del tumore. Sono stati esclusi il sangue occulto nelle feci utilizzato per screening, i test di laboratorio finalizzati prevalentemente

mente alla valutazione di funzionalità d'organo, le cellule tumorali circolanti e gli acidi nucleici circolanti. Stabilita la griglia degli scenari e i marcatori di interesse, nei documenti selezionati per ciascuno scenario sono state cercate le informazioni che potessero rispondere ai seguenti quesiti clinici:

1. L'uso di qualche marcatore tumorale circolante è raccomandato (o non raccomandato)?
2. Se sì, quale o quali marcatori?
3. In quale tipologia di pazienti?
4. Il marcatore ha valore clinico indipendente o deve essere usato in associazione con altri test?
5. Vengono date regole per interpretare il valore del marcatore?

6. Il marcatore influenza l'iter terapeutico o ha conseguenze sulla gestione del paziente?

7. Vengono date indicazioni su eventuali variazioni non tumorali del marcatore?

8. Vengono date indicazioni su aspetti analitici o preanalitici?

Il punto n. 1 rappresenta il quesito base; i successivi sono quesiti integrativi finalizzati a completare e integrare l'informazione associata al quesito base.

Le informazioni estratte sono state poi classificate e tabulate seguendo una logica di crescente semplificazione, articolata in quattro fasi, come descritto nella Tabella 3.

TABELLA 3. PERCORSO SVILUPPATO PER ESTRAZIONE, TABULAZIONE E SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI CONTENUTE NELLE LINEE GUIDA SELEZIONANTE

FASE	AZIONE	TABELLA PRODOTTA
1	Le parti riguardanti i marcatori estratte da ciascuna linea guida vengono trascritte <i>verbatim</i> e in modo completo su un foglio elettronico, classificandole in*: 1. raccomandazioni dirette o indirette sui marcatori 2. altre indicazioni ("raccomandazioni" implicite) e informazioni integrative 3. evidenze a sostegno della raccomandazione	Tabella Master
2	Le informazioni specifiche ed essenziali sui marcatori vengono trasferite in una successiva tabella nella quale esse sono suddivise in raccomandazioni e note; il trasferimento è ancora <i>verbatim</i> in lingua originale e le informazioni divise per linea guida	Tabella di sintesi di primo livello
3	Le informazioni, sempre divise fra raccomandazioni e note, vengono tradotte in italiano e raggruppate quando omogenee, con gli acronimi di tutte le linee guida a supporto riportate a fianco. Sono riportate le raccomandazioni di LBE e quelle di LBC coerenti con quelle di LBE	Tabella sinottica delle evidenze
4	Le informazioni sono ulteriormente sintetizzate creando un livello di tabulazione ottimizzato per un uso più immediato e pertanto più adatto a un utilizzo in clinica	Take-home message

- * 1. *Raccomandazione*. Parte riconosciuta e definita come raccomandazione in maniera esplicita e chiara.
2. *Indicazioni e Informazioni integrative*. Si differenziano dalle raccomandazioni perché sono suggerimenti senza grading e non sono esplicitamente e chiaramente identificabili e/o definite come raccomandazioni. Si differenziano dalle evidenze perché sono conclusioni che il *panel* formula autonomamente e non descrizioni delle conclusioni o risultati degli studi analizzati.
3. *Evidenze a sostegno della raccomandazione*. Sono generalmente le conclusioni riportate delle evidenze sulla base delle quali il *panel* ha definito la raccomandazione o fornito l'indicazione e/o l'informazione integrativa.

Rispetto alle precedenti versioni del manuale, le attuali *tabelle sinottiche delle evidenze* contengono molte più informazioni, sia per il numero maggiore di documenti esaminati che per una diversa scelta delle informazioni da riportare. Per tale ragione si è deciso di produrre un ulteriore documento (il *take-home message*) nel quale si è inteso riportare le informazioni essenziali (cosa si deve fare o non fare, quali sono i marcatori da usare, quali sono le linee guida a supporto e quando eventuali raccomandazioni sono contraddittorie).

Nel manuale sono presentati solo i due livelli finali di sintesi, il *take-home message* e le *tabelle sinottiche delle evidenze*. Le *tabelle di sintesi di primo livello*, le *tabelle master* e i testi integrali delle linee guida sono comunque disponibili presso il Centro Regionale Biomarcatori per consentire, al bisogno, un percorso a ritroso finalizzato a ripercorrere il flusso delle informazioni sintetizzate.

Le informazioni derivate dalle *linee guida basate sull'evidenza (LBE)* sono utilizzate per formare il corpus del manuale; ad esse sono associate le informazioni delle *linee guida basate sul consenso (LBC)* quando le informazioni sono coerenti. Le informazioni eventualmente presenti solo nelle LBC o non coerenti con quelle delle LBE sono omesse dal *take-home message*, ma vengono presentate comunque nella sezione "note" delle *tabelle sinottiche delle evidenze*. In tutte le tavole di sintesi viene mantenuta la distinzione tra le informazioni derivate dalle LBE e quelle derivate da LBC.

Nelle *tabelle sinottiche* e nei *take-home message* le raccomandazioni sui marcatori sono di tre tipi:

1. si raccomanda di fare (raccomandazione positiva);
2. si raccomanda di non fare (raccomandazione negativa);
3. non sono espresse raccomandazioni esplicite.

Questo terzo tipo di informazione nelle *tabelle sinottiche* è articolato in relazione alle seguenti tre diverse situazioni nelle quali le evidenze o le indicazioni dei benefici rispetto ai danni non sono sufficienti:

- *Scenario valutato, marcatori non considerati*: la linea guida tratta lo scenario, ma i marcatori non vengono menzionati. L'evidenza non c'è perché l'argomento marcatori non è preso in considerazione;
- *Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori*: in questo caso nella linea guida i marcatori sono presi in considerazione e discussi, ma non vengono espresse raccomandazioni in quanto il *panel* ha ritenuto che non ci fossero dati sufficienti per redigere raccomandazioni positive (come per esempio nel caso in cui: le evidenze disponibili negli studi primari sono insufficienti, o non è dimostrato un beneficio superiore al danno, o altri test sono risultati migliori, o le evidenze erano sufficienti per non formulare una raccomandazione positiva ma il *panel* non ha ritenuto necessario formulare una raccomandazione negativa);
- *Scenario valutato, criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati*: questa terza possibilità si verifica nello scenario monitoraggio terapia malattia avanzata, nel quale il focus delle linee guida (e i relativi quesiti clinici con conseguente ricerca della letteratura) è frequentemente orientato alla scelta dei regimi terapeutici; i marcatori circolanti potrebbero essere considerati solo se la linea guida riguarda anche il monitoraggio della risposta.

In tutti e tre i casi il risultato pratico è una condizione di assenza esplicita di raccomandazione, sia a sostegno, che contro l'impiego dei marcatori. L'assenza di evidenza relativa all'utilità di una procedura che ha un costo (clinico, economico, organizzativo, psicologico o altro), suggerisce la non indicazione all'impiego clinico. Per tale ragione, nel *take-home message* le tre eventualità sopracitate sono sintetizzate in un unico messaggio "Non disponibili raccomandazioni sui marcatori", rappresentato con il simbolo \emptyset nella colonna "marcatori" ed esplicitato con la nota "I documenti esaminati relativi allo scenario non trattano i marcatori oppure li considerano, ma non esprimono raccomandazioni o indicazioni su di essi".

VALUTAZIONE AGREE

Le *linee guida basate sull'evidenza* sono state selezionate sulla base di un parametro di valutazione della qualità (evidenza di revisione sistematica). Al fine di fornire ai professionisti sanitari un confronto ragionato delle principali linee guida disponibili sulla scena internazionale si è utilizzato AGREE II [17], uno strumento di valutazione del rigore metodologico e della trasparenza con cui le linee guida sono state sviluppate. Esso considera numerosi parametri e permette di assegnare un peso relativo a ciascuna linea guida selezionata. Lo strumento AGREE consta di 23 quesiti raggruppati in 6 dimensioni tematiche che prendono in considerazione:

1. l'obiettivo generale della linea guida, i quesiti clinico-assistenziali a cui risponde la linea guida e la popolazione target (**dimensione 1** - obiettivi e ambiti di applicazione);
2. l'entità del coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*, compreso il punto di vista dei potenziali utenti della linea guida (**dimensione 2** - coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse o *stakeholder*);
3. i metodi e gli strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, la valutazione critica e la selezione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni cliniche, l'aggiornamento della linea guida (**dimensione 3** - rigore metodologico);
4. il linguaggio, la struttura e il formato della linea guida (**dimensione 4** - chiarezza espositiva);
5. le possibili barriere e i fattori facilitanti l'implementazione della linea guida, le possibili strategie per favorirne l'adozione, l'implicazione sulle risorse economiche conseguenti all'applicazione della linea guida (**dimensione 5** - applicabilità);
6. eventuali conflitti di interesse che possano influenzare la formulazione delle raccomandazioni (**dimensione 6** - indipendenza editoriale).

Il computo del punteggio per dimensione si ottiene associando a ogni quesito un numero su una scala di punteggio che va da 1 (completo disaccordo) a 7 (completo accordo). Ciascun valutatore quindi assegna ad ogni quesito un punteggio che può variare da 1 a 7. Dal punteggio dei quesiti sono determinati sei *score* di qualità, uno per dimensione. Più elevato è lo *score*, più i criteri e le considerazioni per valutare la dimensione sono soddisfatti. I sei *score* sono stati qui espressi in quartili secondo intervalli di riferimento sviluppati dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità [18]. Alla scala numerica degli intervalli di riferimento è associata una scala cromatica (scala dei blu).

Ogni linea guida è stata analizzata con lo strumento AGREE da due valutatori indipendenti.

I sei *score* sono indipendenti e non possono essere aggregati in un unico valore. Inoltre non è definito un valore minimo per ciascuna dimensione per differenziare la qualità delle linee guida. I valori sono tuttavia utili per confrontare le diverse linee guida in termini di qualità.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Gion M, Peloso L, Trevisiol C, et al. 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.
2. Poteat HT, Chen P, Loughlin KR, et al. Appropriateness of prostate-specific antigen testing. *Am J Clin Pathol* 2000; 113:421-28.
3. Loi S, Haydon AM, Shapiro J, et al. Towards evidence-based use of serum tumour marker requests: an audit of use in a tertiary hospital. *Intern Med J* 2004; 34:545-50.
4. Moynihan R, Henry D, Moons KG. Using evidence to combat overdiagnosis and overtreatment: evaluating treatments, tests, and disease definitions in the time of too much. *PLoS Med* 2014; 11:e1001655. doi: 10.1371/journal.pmed.1001655.
5. Fryer AA, Smellie WS. Managing demand for laboratory tests: a laboratory toolkit. *J Clin Pathol* 2013; 66:62-72
6. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf* 2011; 20:228-36.
7. Amer YS, Elzalabany MM, Omar TI, et al. The 'Adapted ADAPTE': an approach to improve utilization of the ADAPTE guideline adaptation resource toolkit in the Alexandria Center for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *J Eval Clin Pract* 2015; 21:1095-106.
8. Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, et al. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *Int J Qual Health Care* 2016; 28:122-28.
9. Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPDIT). Guida all'applicazione dei marcatori tumorali in oncologia clinica, Parte I/II. Bologna: Monduzzi Editore, 1986.
10. Gion M. Guida all'uso clinico dei markers tumorali 1992. Venezia: La Tipografica, 1992.
11. Gion M. Guida all'uso clinico dei markers tumorali 1997. Milano: Biomedica, 1997.
12. Gion M. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2002. Milano: Biomedica, 2002.
13. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010. Milano: Biomedica, 2010.
14. AGREE Collaboration. Checklist per la valutazione della qualità delle linee guida per la pratica clinica. Area di programma Governo Clinico, Agenzia Sanitaria Regionale Emilia-Romagna, Bologna, Settembre 2001.
15. IOM (Institute of Medicine). *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
16. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: verso standard internazionali per la produzione di linee guida. *Evidence* 2012; 4:e1000022. doi: 10.4470/E1000022.
17. AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per la valutazione della qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, aprile 2011.
18. http://www.snlg-iss.it/banca_dati_comparativa).

TAKE-HOME MESSAGE

SINTESI DELLE PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI

ISTRUZIONI PER L'USO

Che obiettivo hanno

I *take-home message* sono una tabulazione sintetica delle informazioni necessarie quando si devono prendere decisioni immediate. Sono uno strumento da utilizzare "sul campo", nel momento in cui il medico si trova di fronte al quesito clinico.

Cosa contengono

I *take-home message* forniscono le seguenti informazioni:



1. raccomandazioni o indicazioni su cosa fare e su cosa non fare;
2. marcatore/i indicati o raccomandati;
3. situazioni in cui le evidenze sono insufficienti per produrre raccomandazioni o indicazioni;
4. eventuale concomitanza di raccomandazioni discordanti;
5. quanti documenti supportano le raccomandazioni o le indicazioni rispetto al totale dei documenti selezionati;
6. la provenienza delle raccomandazioni o indicazioni (LBE o LBC);
7. quanti documenti esaminano lo scenario, ma non considerano i marcatori o non danno comunque raccomandazioni sui marcatori.

TAKE-HOME MESSAGE

Come si leggono le tabelle *take-home message*

La tabella "esempio" riportata più sotto spiega il contenuto di ciascuna colonna.

TIPO DI TUMORE

SCENARIO	SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC (Acronimi LBC)
<p>Sono riportati separatamente i diversi scenari clinici considerati</p> <p>Il simbolo  sta a indicare che lo scenario contiene raccomandazioni discordanti sui marcatori</p>	<p>Sono riportate le principali raccomandazioni/indicazioni presentate dalle LBE</p>	<p>Sono riportati i marcatori raccomandati</p> <p>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. Nella colonna Scenario sarà riportato "Non disponibili raccomandazioni sui marcatori" oppure "Scenario non considerato dalle LBE"</p>	<p>Il numero in frazione riportato in questa colonna rappresenta il numero di Linee Guida Basate sull'Evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella Sinossi, sul numero totale delle LBE che trattano lo scenario (sotto, tra parentesi, sono riportati gli acronimi delle LBE citate)</p>	<p>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)</p>

In testa alla tabella viene riportato il numero di linee guida selezionate per la neoplasia cui la tabella si riferisce.

La tabella AGREE

Per ogni tipo di neoplasia, dopo la tabella *take-home message* viene riportata la tabella con la valutazione AGREE di ciascuna delle LBE considerate per tale neoplasia.

Questa tabella presenta un quadro sintetico delle caratteristiche di validità e trasferibilità delle diverse linee guida analizzate.

LA TABELLA AGREE						
ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
Sono riportati gli acronimi di ciascuna delle LBE	Obiettivo generale della linea guida, quesiti clinico-assistenziali a cui risponde la linea guida e popolazione target	Entità del coinvolgimento di tutti gli <i>stakeholder</i> , compreso il punto di vista dei potenziali utenti della linea guida	Metodi e strumenti utilizzati per la ricerca bibliografica, valutazione critica e selezione delle evidenze scientifiche, formulazione delle raccomandazioni cliniche, aggiornamento della linea guida	Linguaggio, struttura e formato della linea guida	Possibili barriere e fattori facilitanti l'implementazione della linea guida, possibili strategie per favorirne l'adozione, implicazione sulle risorse economiche conseguenti all'applicazione della linea guida	Eventuali conflitti di interesse che possano aver influenzato la formulazione delle raccomandazioni

In ogni colonna sono riportati i punteggi relativi a ciascuna dimensione come percentuale del massimo punteggio ottenibile ed espresso in quartili.

Più alto è lo *score*, migliore è la qualità della dimensione. Alla scala numerica degli intervalli di riferimento è associata una scala cromatica (scala dei blu).

**LEGENDA ALLE TABELLE AGREE:
ASSOCIAZIONE COLORI E PUNTEGGIO AGREE
ESPRESSO IN QUARTILI**

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

TAKE-HOME MESSAGE

NOTE

- I *take-home message* sono riportati di seguito secondo l'ordine alfabetico delle singole neoplasie. I NET sono presentati alla fine per le ragioni spiegate nelle "istruzioni per l'uso" delle *tabelle sinottiche delle evidenze* (pp. 77-78).
- Quando lo scenario non è considerato dalle **LBE**, non vengono riportate nel *take-home message* informazioni eventualmente presenti in **LBC**, che sono comunque presentate nelle *tabelle sinottiche delle evidenze*.
- Le referenze bibliografiche sono riportate alle pp. 126-142 dopo le *tabelle sinottiche* e sono identificabili con l'acronimo riportato nel *take-home message*, elencate in ordine alfabetico. Per comodità di identificazione durante la consultazione, la bibliografia è suddivisa per tipo di neoplasia.

CARCINOMA DELLA CERVICЕ UTERINA

Totale Linee Guida esaminate: 7 (3 LBE, 4 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (NICE 2015)	3/4 (AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (AHS 2013)	3/4 (AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)
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	Nessuno	1/2 (CCO 2015)	2/4 (AIOM 2015, NACB 2010)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/2 (AHS 2013)	2/4 (ESMO 2012, NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (AHS 2013)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AHS 2013	97	47	58	69	50	75
CCO 2015	72	50	58	75	40	71
NICE 2015	89	97	91	89	67	83

Totale Linee Guida esaminate: 19 (10 LBE, 9 LBC)

SCENARIO	STESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio (adenomi identificati allo screening)	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	4/4 (AGA 2010, NICE 2011-SU, SIGN 2011, USMSTF 2012)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2013-C, NCCN 2015-C)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	5/5 (ASCRS 2012-C, CCO 2014-CRC, NICE 2014, NICE 2015, SIGN 2011)	4/4 (AIOM 2015, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-C, ESMO 2013-R)
Bilancio di base	Il CEA dovrebbe essere misurato prima dell'intervento per aver un valore basale di riferimento	CEA	3/6 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, CCO 2014-R)	7/7 (AIOM 2015, EGTM 2013, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-C, ESMO 2013-R, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)
	L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso di routine di altri marcatori, come il CA19.9, in aggiunta al CEA	Ø	2/6 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	1/7 (AIOM 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	3/6 (AGA 2010, NICE 2014, SIGN 2011)	0/7
Risposta al trattamento primario	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	1/1 (SIGN 2011)	2/3 (ESMO 2013-C, ESMO 2013-R)
Riconoscimento precoce della progressione	Il CEA dovrebbe essere misurato regolarmente durante il follow-up almeno per i primi 3-5 anni	Ø	4/4 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, NICE 2014, SIGN 2011)	7/8 (AIOM 2015, ASCO 2013, EGTM 2013, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-C, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)
	Un incremento confermato del CEA dovrebbe indurre ulteriori indagini di ricaduta di malattia	CEA	2/4 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	5/8 (AIOM 2015, EGTM 2013, ESMO 2013-C, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)
	L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso di routine di altri marcatori, come il CA19.9, in aggiunta al CEA	Ø	2/4 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R)	1/8 (ESMO 2013-C)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	3/3 (ASCRS 2012-C, NICE 2014, SIGN 2011)	3/7 (AIOM 2015, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-R)

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

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

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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	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

ADENOCARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Totale Linee Guida esaminate: 7 (3 LBE, 4 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Scenario non considerato dalle LBE	---	---	---
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (NICE 2015)	4/4 (AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2015, SGO 2014)
Bilancio di base	Un valore elevato di CA125 indica la necessità di eseguire indagini di imaging preoperatorie	CA125	1/1 (ACN 2011)	1/3 (NCCN 2015)
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	---	---	---
Riconoscimento precoce della progressione	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (AHS 2013)	1/4 (ESMO 2013)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (AHS 2013)	4/4 (AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2015, SGO 2014)

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

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

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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ACN 2011	78	42	71	89	54	67
AHS 2013	86	44	65	72	58	100
NICE 2015	89	97	92	89	71	79

CARCINOMA DELL'ESOFAGO

Totale Linee Guida esaminate: 9 (5 LBE, 4 LBC)

SCENARIO	SENTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio (esofago di Barrett)	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	3/3 (AHS 2014, mep 2012, NHMRC 2014)	0/0
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	5/5 (AHS 2014, mep 2012, NHMRC 2014, NICE 2015, STS 2013)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2015)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	3/3 (AHS 2014, NHMRC 2014, STS 2013)	4/4 (AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
Riconoscimento precoce della progressione	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	1/1 (AHS 2014)	4/4 (AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	1/1 (STS 2013)	4/4 (AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)



1. **N. LBE/Totale LBE:** Linee Guida Basate sull'Evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario
2. **N. LBC/Totale LBC:** Linee Guida Basate sul Consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC

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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AHS 2014	92	44	68	67	58	79
mep 2012	72	67	65	75	33	67
NHMRC 2014	83	67	68	81	44	75
NICE 2015	89	97	90	92	73	79
STS 2013	58	44	69	69	25	50

Totale Linee Guida esaminate: 12 (6 LBE, 6 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio 	I pazienti a rischio alto dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza periodica con ecografia e AFP	AFP	2/3 (JSH 2013, NICE 2013-HBV)	1/6 (NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori			
Diagnosi differenziale 	<p><i>Nota integrativa</i> 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</p> <p>Non disponibili raccomandazioni sui marcatori</p>	Ø	1/3 (MCC 2011)	5/6 (AIOM 2015, AIRO 2012, AISF 2013, EASL-EORTC 2012, ESMO 2012)
	<p><i>Nota integrativa 1</i> La AFP può essere dosata in presenza di una lesione epatica occupante spazio per contribuire all'inquadramento diagnostico</p> <p><i>Nota integrativa 2</i> Non vi sono evidenze relative all'accuratezza diagnostica dei marcatori per un sospetto epatocarcinoma in un contesto di medicina primaria</p>			
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	4/4 (ACG 2014-FLL, JSH 2013, MCC 2011, NICE 2015)	3/6 (AIOM 2015, AIRO 2012, EASL-EORTC 2012)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori			
Monitoraggio pazienti candidati a trapianto di fegato	Il monitoraggio periodico dei pazienti in lista di attesa dovrebbe essere fatto con imaging e AFP	AFP	1/3 (OLT4HCG 2012)	2/4 (AISF 2013, EASL-EORTC 2012)
	Livelli elevati o in aumento di AFP sono predittivi per il rischio di drop-out dalla lista di attesa			
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori			
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori			
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	—	2/3 (JSH 2013, MCC 2011)	2/4 (AIOM 2015, NCCN 2015)
	Scenario non considerato dalle LBE			

EPATOCARCINOMA (PAGINA 2/2)

Totale Linee Guida esaminate: 12 (6 LBE, 6 LBC)

SCENARIO	SINTESE RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
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	AFP	1/1 (OLT4HCG 2012)	3/5 (AISF 2013, ESMO 2012, NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (JSH 2013, MCC 2011)	5/6 (AIOM 2015, AIRO 2012, AISF 2013, EASL-EORTC 2012, NCCN 2015)

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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ACG 2014-FLL	58	42	70	89	33	88
JSH 2013	75	44	60	81	40	29
MCC 2011	56	44	63	72	33	58
NICE 2013-HBV	94	89	97	97	81	88
NICE 2015	89	97	91	86	73	83
OLT4HCG 2012	56	61	68	75	31	50

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

SCENARIO	STESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (NICE 2012-EarlyBC, NICE 2015-SC)	5/5 (AIOM 2015, ESMO 2013-EarlyBC, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2014-Diagn, NCCN 2015)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (AHS 2012-BB, NICE 2012-EarlyBC)	3/4 (AIOM 2015, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2015)
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
Riconoscimento precoce della progressione	I marcatori (CA15.3 o CEA) sono sconsigliati per il monitoraggio di routine in pazienti asintomatiche	Nessuno	3/4 (AHS 2013-FU, ASCO 2012-FU, NHMRC 2010)	3/4 (AIOM 2015, ESMO 2013-EarlyBC, EUSOMA 2014-Young)
	I marcatori possono essere usati solo in caso di sospetta ripresa di malattia	CA 15.3 e CEA	1/4 (NHMRC 2010)	1/4 (ESMO 2013-EarlyBC)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/4 (NICE 2012-EarlyBC)	1/4 (NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	I marcatori possono essere usati come criterio aggiuntivo per contribuire alle decisioni relative alla risposta alla terapia	CA 15.3 e CEA	1/3 (ASCO 2015-M+)	2/4 (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	∅	1/3 (ASCO 2015-M+)	3/4 (ESMO 2014-ABC, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/3 (CECOG 2009, NICE 2014-M+)	1/4 (AIOM 2015)

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AHS 2012-BB	83	38	65	81	67	92
AHS 2013-FU	41	55	62	78	65	86
ASCO 2012-FU	87	83	83	83	64	61
ASCO 2015-M+	94	70	80	85	61	94
CECOG 2009	72	56	68	69	23	33
NHMRC 2010	81	78	78	78	57	69
NICE 2014-M+	96	91	90	94	92	89
NICE 2012-EarlyBC	94	89	88	94	89	83
NICE 2015-SC	94	96	90	87	94	89

SCENARIO	Sintesi Raccomandazioni delle LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	3/3 (ACCC 2012, BAD 2010, USPSTF 2009)	2/2 (AIOM 2015, SideMaST 2011)
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	5/5 (ACCC 2012, BAD 2010, NICE 2015-ME, NICE 2015-SC, USPSTF 2009)	5/5 (AIOM 2015, EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012, NCCN 2015, SideMaST 2011)
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	LDH	3/4 (ACCC 2012, AHS 2013-PROP, BAD 2010)	5/5 (AIOM 2015, EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012, NCCN 2015, SideMaST 2011)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/4 (NICE 2015-ME)	0/5
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
Riconoscimento precoce della progressione	Non sono raccomandati esami di routine (imaging o test di laboratorio) per la ricerca di ricaduta o metastasi quando l'esame clinico non evidenzia segni sospetti	Nessuno	2/4 (ACCC 2012, AHS 2013-FU)	1/5 (NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/4 (BAD 2010, NICE 2015-ME)	4/5 (AIOM 2015, EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012, SideMaST 2011)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Esequire almeno una determinazione iniziale di LDH	LDH	1/5 (ACCC 2012)	1/5 (NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	4/5 (AHS 2013-IV, AHS 2015-URM, BAD 2010, NICE 2015-ME)	4/5 (AIOM 2015, EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012, SideMaST 2011)

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

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

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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ACCC 2012	81	56	68	81	67	42
AHS 2013-FU	100	44	67	67	60	79
AHS 2013-IV	80	44	64	69	60	79
AHS 2013-PROP	86	44	64	69	58	79
AHS 2015-URM	89	44	66	72	60	79
BAD 2010	67	56	65	69	46	42
NICE 2015-SC	89	97	93	86	71	88
NICE 2015-ME	94	94	92	97	92	96
USPSTF 2009	75	44	69	75	27	67

Totale Linee Guida esaminate: 9 (6 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio (persone esposte all'asbesto)	Lo screening del mesotelioma (anche con imaging e marcatori) nelle persone esposte all'asbesto non è raccomandato	Nessuno	2/2 (ERS-ESTS 2010, NHMRC 2013)	2/2 (imp 2013, NCCN 2015)
	La determinazione di marcatori (SMRP) nel sangue non è raccomandata per la diagnosi del mesotelioma	Nessuno	2/6 (BTS 2010-MPE, NHMRC 2013)	1/3 (ESMO 2010)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	4/6 (AHS 2012, AHS 2014-MPE, ERS-ESTS 2010, NICE 2015)	2/3 (ESMO 2010, imp 2013)
Bilancio di base	La valutazione iniziale dovrebbe includere marcatori di infiammazione (proteina C-reattiva) come indicatori prognostici	Proteina C-reattiva	1/3 (NHMRC 2013)	0/3
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori		2/3 (AHS 2012, ERS-ESTS 2010)	2/3 (ESMO 2010, imp 2013)
	Nota integrativa Livelli elevati di LDH nel sangue sono associati a una prognosi peggiore		3/3 (AHS 2012, ERS-ESTS 2010, NHMRC 2013)	0/3
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
Riconoscimento precoce della progressione	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	3/3 (AHS 2012, ERS-ESTS 2010, NHMRC 2013)	2/2 (ESMO 2010, imp 2013)
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	SMRP	1/4 (NHMRC 2013)	0/3
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	3/4 (AHS 2012, AHS 2014-MPE, ERS-ESTS 2010)	3/3 (ESMO 2010, imp 2013, NCCN 2015)

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

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

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

LA VALUTAZIONE AGREE


ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AHS 2012	83	44	63	78	62	79
AHS 2014-MPE	92	44	63	75	62	79
BTS 2010-MPE	78	69	72	78	33	50
ERS-ESTS 2010	69	44	69	81	33	58
NHMRC 2013	75	78	76	83	42	63
NICE 2015	89	97	92	89	73	92

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

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening popolazione generale	Lo screening comprendente l'uso del CA125 non deve essere effettuato	Nessuno	2/2 (SIGN 2013-EC, USPSTF 2012)	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 se non all'interno di contesti di ricerca	Nessuno	3/3 (AHS 2011-HR, NHMRC 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, NICE 2015, SIGN 2013-EC)	5/7 (ACOG 2011-EC, ACOG 2013-AM, AIOM 2015, ESMO 2013-EC, 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)	1/7 (ESMO 2013-EC)
Bilancio di base	<i>Nota integrativa</i> Nell'utilizzo del CA125 vanno tenute presenti le numerose cause di risultati falsi positivi (condizioni fisiologiche, malattie benigne, altri tumori)	AFP, βhCG, LDH	3/6 (BSGE 2011, CCO 2011-AM, SIGN 2013-EC)	3/7 (ACOG 2011-EC, ACOG 2013-AM, ESMO 2013-EC)
	L'uso di marcatori istotipo-specifici è raccomandato nelle donne con meno di 40 anni con masse annessiali o sintomi sospetti		3/6 (AHS 2013-GCT, BSGE 2011, NICE 2011-EC)	3/7 (ACOG 2013-AM, ESMO 2012-GCT, NCCN 2015)
Risposta al trattamento primario (chirurgia più chemioterapia)	Nei tumori epiteliali non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/3 (AHS 2013-EC, SIGN 2013-EC)	3/4 (AIOM 2015, ESMO 2013-EC, ESMO 2012-GCT)
	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, βhCG, LDH	1/3 (AHS 2013-GCT)	1/4 (NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (AHS 2013-EC)	0/4


NEOPLASIE DELL'OVAIO E DELLA TUBA (PAGINA 2/3)

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

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Riconoscimento precoce della progressione 	In assenza di sintomi, non è obbligatorio misurare routinariamente il CA125	Nessuno oppure CA125	1/4 (SIGN 2013-EC)	0/6
	Il CA125 non è raccomandato per il follow-up di routine		1/4 (AHS 2013-EC)	0/6
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Il follow-up con CA125 può offrire benefici ad alcune pazienti, in particolare a quelle che sono eligibili per chirurgia secondaria citoduttiva	CA125	1/4 (NHMRC 2012)	5/6 (AIOM 2015, ESGO 2011, ESGO 2012-FU, ESMO 2013-EC, 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 (AIOM 2015, ESGO 2012-FU, ESMO 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 (AIOM 2015, ESGO 2012-FU, NCCN 2015)
	Nelle donne trattate per tumori non epiteliali si raccomanda di eseguire il follow-up con i marcatori istotipo-specifici		1/4 (AHS 2013-GCT)	2/6 (ESGO 2011, NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Il CA125 può essere eseguito periodicamente per monitorare la risposta alla chemioterapia	AFP, βhCG, LDH, inibina 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, NICE 2011-EC, SIGN 2013-EC)	1/4 (AIOM 2015)

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AHS 2011-HR	92	44	67	75	58	87
AHS 2013-EC	80	39	70	69	58	83
AHS 2013-GCT	86	30	64	69	56	83
BSGE 2011	83	67	76	78	50	58
CCO 2011	86	44	74	69	31	58
CCO 2011-AM	92	56	78	75	35	58
NHMRC 2011-HR	78	69	70	69	25	58
NHMRC 2012	69	67	74	69	29	58
NICE 2011-EC	100	89	92	94	85	86
NICE 2015	94	89	91	89	81	83
SIGN 2013-EC	86	86	80	86	75	75
USPSTF 2012	83	39	65	86	27	75

ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS (PAGINA 1/2)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (ISGPS 2014-A, NICE 2015)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)
	<i>Nota integrativa</i> Il CA19.9 può essere elevato in caso di ittero ostruttivo di qualsiasi eziologia o in caso di infezioni delle vie biliari		1/2 (ISGPS 2014-A)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)
Bilancio di base	Il CA19.9 può essere misurato pre-operativamente nei casi di tumori del pancreas reseccabili borderline <i>Nota integrativa</i> Livelli pre-operatori elevati di CA19.9 possono essere un indicatore prognostico sfavorevole	CA19.9	1/3 (ISGPS 2014-B)	0/3
			2/3 (ISGPS 2014-B, S3 2014)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)
			2/3 (ISGPS 2014-A, S3 2014)	1/3 (ESMO 2012)
Risposta al trattamento primario	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
Riconoscimento precoce della progressione	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (S3 2014)	2/3 (ESMO 2012, NCCN 2015)

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ISGPS 2014-A	81	44	58	67	27	42
ISGPS 2014-B	81	44	59	67	27	42
NICE 2015	89	97	91	89	73	88
S3 2014	58	44	60	69	27	63

NEOPLASIE DEL POLMONE (PAGINA 1/2)

Totale Linee Guida esaminate: 29 (18 LBE, 11 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (ACCP 2013, USPSTF 2014-scr)	3/5 (AIOM 2015, NCCN 2015-scr, NCCN 2015-SCLC)
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	9/9 (ACCP 2013, AHS 2014-NSCLC.s.1, AHS 2014-NSCLC.s.2, ASCO 2015-SCLC, BTS-SCTS 2010, CCO 2014-dia, NICE 2011, NICE 2015-dia, SIGN 2014)	9/9 (AIOM 2015, ESMO 2013-NSCLC, ESMO 2014, ESMO 2014-NSCLC.m+, ESMO-JSMO 2013-SCLC, FS 2013, NCCN 2015-NSCLC, NCCN 2015-scr, NCCN 2015-SCLC)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	8/8 (ACCP 2013, AHS 2013-NSCLC.s.4, AHS 2014-NSCLC.s.1, AHS 2014-NSCLC.s.2, ASCO 2015-SCLC, BTS-SCTS 2010, NICE 2011, SIGN 2014)	4/7 (AIOM 2015, ESMO 2013-NSCLC, ESMO 2014, NCCN 2015-NSCLC)
Risposta al trattamento primario	Il CEA può dare indicazioni prognostiche nei NSCLC in stadio iniziale trattati chirurgicamente con intenti di radicalità	CEA	1/1 (ELCWP 2012)	0/2
Riconoscimento precoce della progressione	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	6/6 (AHS 2012-NSCLC.s.3, AHS 2014-NSCLC.s.1, AHS 2014-NSCLC.s.2, CCO 2014-fu, NICE 2011, SIGN 2014)	6/7 (ESMO 2013-NSCLC, ESMO 2014, ESMO 2014-NSCLC.m+, ESMO-JSMO 2013-SCLC, NCCN 2015-NSCLC, NCCN 2015-SCLC)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Alcuni marcatori possono dare indicazioni prognostiche	CEA, Cyfra 21-1, pro-GRP	1/10 (ELCWP 2012)	0/8
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	9/10 (ACCP 2013, AHS 2012-SCLC.es, AHS 2012-SCLC.is, AHS 2012-NSCLC.s.3, AHS 2013-NSCLC.s.4, ASCO 2015-NSCLC.s.4, ASCO 2015-SCLC, CCO 2014-NSCLC.m+, SIGN 2014)	8/8 (AIOM 2015, AIOT 2012-NSCLC, CECOG 2012-NSCLC, ESMO 2014, ESMO 2014-NSCLC.m+, ESMO-JSMO 2013-SCLC, NCCN 2015-NSCLC, NCCN 2015-SCLC)

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

2. **N. LBC/Totale 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


NSCLC: Tumore non a piccole cellule del polmone.

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ACCP 2013	81	67	86	83	73	75
AHS 2012-NSCLC.s3	72	44	75	72	58	79
AHS 2012-SCLC.es	69	44	64	75	58	79
AHS 2012-SCLC.is	69	44	64	72	58	79
AHS 2013-NSCLC.s4	72	44	65	75	58	79
AHS 2014-NSCLC.s1	78	44	66	69	54	79
AHS 2014-NSCLC.s2	72	44	65	75	58	79
ASCO 2015-NSCLC.s4	86	86	76	72	58	58
ASCO 2015-SCLC	89	75	70	83	38	63
BTS-SCTS 2010	58	44	77	78	31	58
CCO 2014-dia	92	56	76	78	40	67
CCO 2014-fu	89	53	77	81	38	71
CCO 2014-NSCLC.m+	86	50	79	86	40	67
ELCWP 2012	83	44	68	78	29	50
NICE 2011	92	94	96	94	85	92
NICE 2015-dia	89	97	92	89	71	83
SIGN 2014	89	89	81	92	83	71
USPSTF 2014-scr	81	44	79	78	33	71

CARCINOMA DELLA PROSTATA (PAGINA 1/6)

Totale Linee Guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)


SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening popolazione generale	Lo screening sistematico della popolazione generale basato sul PSA non è raccomandato	Nessuno	2/2 (EAU 2015, USPSTF 2012)	2/2 (AIOM 2015, ESMO 2013)
Screening spontaneo	Si raccomanda di non sottoporre uomini asintomatici a screening con PSA per il cancro della prostata	Nessuno <i>oppure</i> PSA	2/9 (CTFPHC 2014, USPSTF 2012)	0/3
	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		4/9 (ASCO 2012, AUA 2013-ED, SIOG 2014, UMHS 2012)	1/3 (AIOM 2015)
	Una 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		4/9 (AHS 2013, CUA 2011, EAU 2015, UMHS 2012)	2/3 (AIOM 2015, NCCN 2014)
	Il PSA potrebbe essere considerato dai 40 anni nei casi a maggior rischio (etnia, familiarità, etc.)		5/9 (AUA 2013-ED, CUA 2011, EAU 2015, UMHS 2012, USPSTF 2012)	1/3 (AIOM 2015)
	Gli uomini che eseguono il PSA devono essere informati dei rischi e dei benefici di una diagnosi precoce		4/9 (AHS 2013, ASCO 2012, AUA 2013-ED, USPSTF 2012)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2014)
	Le evidenze disponibili non permettono oggi di raccomandare altri test in uno scenario di screening organizzato o spontaneo		4/9 (ASCO 2012, CTFPHC 2014, EAU 2015, UMHS 2012, USPSTF 2012)	0/3

CARCINOMA DELLA PROSTATA (PAGINA 2/6) **Totale Linee Guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)**

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
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	PSA	3/8 (AHS 2013, EAU 2015, NICE 2015)	4/6 (AIOM 2015, GEC-ESTRO 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)
	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 (EAU 2015, NICE 2014)	2/6 (AIOM 2015, NCCN 2014)
	Considerare il PSA in uomini con sintomi sospetti per metastasi o sintomi delle basse vie urinarie		2/8 (CCO 2015, NICE 2015)	0/6
	<i>Nota integrativa 1</i> Valori elevati di PSA non sono diagnostici per cancro della prostata; servono a stratificare il rischio che il paziente possa avere la neoplasia		1/8 (AHS 2013)	0/6
	<i>Nota integrativa 2</i> Numerose condizioni possono provocare incrementi aspecifici del PSA		2/8 (CUA 2011, EAU 2015)	1/6 (NCCN 2014)
	<i>Nota integrativa 3</i> Un uomo può avere un tumore della prostata anche con valori bassi di PSA		1/8 (EAU 2015)	1/6 (NCCN 2014)
	<i>Nota integrativa 4</i> Altri marcatori (ad 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		3/8 (CUA 2011, EGAPP 2014, EAU 2015)	3/6 (AIOM 2015, NCCN 2014, SIURO 2013)

CARCINOMA DELLA PROSTATA (PAGINA 3/6)

Totale Linee Guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)														
Rebiopsia 	L'indicazione alla rebiopsia si basa sulla persistenza o sull'incremento dei livelli di PSA	solo PSA oppure PSA e PCA3	2/4 (EAU 2015, NICE 2014)	3/4 (AIOM 2015, ESMO 2013, SIURO 2013)														
	Il PCA3 è indicato per decidere se ripetere la biopsia in un uomo con sospetto diagnostico e precedente biopsia negativa				Bilancio di base	L'uso di PCA3 o PHI non è raccomandato in uomini con sospetto diagnostico e precedente biopsia negativa per decidere se eseguire la rebiopsia	2/4 (EGAPP 2014, NICE 2015-PCA3)	0/4	1/4 (NCCN 2014)	Nota integrativa Per decidere se eseguire la rebiopsia in uomini con precedente biopsia negativa le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di rapporto PSA Libero/Totale, PSA Velocity, PSA density, mentre per PCA3 e PHI il costo/beneficio non è ancora dimostrato.	Bilancio di base	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	7/8 (AHS 2013, AUA 2011, CCO 2010, CCO 2012-BT, EAU 2015, NICE 2014, SIOG 2014)	4/5 (AIOM 2015, AUA 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)	3/5 (AIOM 2015, AUA 2013, GEG-ESTRO 2013)	L'imaging (TC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10 ng/ml	Bilancio di base	Nota integrativa Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 o delle isoforme di PSA in fase di stadiazione
Bilancio di base	L'uso di PCA3 o PHI non è raccomandato in uomini con sospetto diagnostico e precedente biopsia negativa per decidere se eseguire la rebiopsia	2/4 (EGAPP 2014, NICE 2015-PCA3)	0/4	1/4 (NCCN 2014)														
	Nota integrativa Per decidere se eseguire la rebiopsia in uomini con precedente biopsia negativa le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di rapporto PSA Libero/Totale, PSA Velocity, PSA density, mentre per PCA3 e PHI il costo/beneficio non è ancora dimostrato.				Bilancio di base	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	7/8 (AHS 2013, AUA 2011, CCO 2010, CCO 2012-BT, EAU 2015, NICE 2014, SIOG 2014)	4/5 (AIOM 2015, AUA 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)	3/5 (AIOM 2015, AUA 2013, GEG-ESTRO 2013)	L'imaging (TC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10 ng/ml	Bilancio di base	Nota integrativa Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 o delle isoforme di PSA in fase di stadiazione	2/8 (EAU 2015, EGAPP 2014)	1/5 (AIOM 2015)	1/5 (AIOM 2015)	L'imaging (TC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10 ng/ml		
Bilancio di base	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	7/8 (AHS 2013, AUA 2011, CCO 2010, CCO 2012-BT, EAU 2015, NICE 2014, SIOG 2014)	4/5 (AIOM 2015, AUA 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)	3/5 (AIOM 2015, AUA 2013, GEG-ESTRO 2013)														
	L'imaging (TC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10 ng/ml				Bilancio di base	Nota integrativa Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 o delle isoforme di PSA in fase di stadiazione	2/8 (EAU 2015, EGAPP 2014)	1/5 (AIOM 2015)	1/5 (AIOM 2015)	L'imaging (TC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10 ng/ml								
Bilancio di base	Nota integrativa Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 o delle isoforme di PSA in fase di stadiazione	2/8 (EAU 2015, EGAPP 2014)	1/5 (AIOM 2015)	1/5 (AIOM 2015)														
	L'imaging (TC e scintigrafia ossea) non è ritenuto necessario nei casi con PSA <10 ng/ml																	

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Sorveglianza attiva	PSA <10 ng/ml è un criterio di entrata (in associazione con altri criteri basati su Gleason score bioptico, n. di core positivi)	PSA	3/10 (CCO 2014-AS, EAU 2015, SI0G 2014)	1/2 (AIOM 2015)
	PSA deve essere misurato periodicamente (ogni 3-6 mesi)		6/10 (ACS 2014, AHS 2013, ASCO 2015, CCO 2014-AS, EAU 2015, NICE 2014)	2/2 (AIOM 2015, NCCN 2015)
	PSADT rapido è un criterio per iniziare un trattamento attivo		3/10 (CUA 2011, AHS 2013, EAU 2015)	1/2 (AIOM 2015)
	<i>Nota integrativa</i> Le evidenze non sono sufficienti per raccomandare l'uso di PCA3 per la sorveglianza attiva		2/10 (CCO 2014-AS, EGAPP 2014)	1/2 (AIOM 2015)
Risposta al trattamento primario (dopo PR e RT)	Il PSA dovrebbe essere misurato 4-12 settimane dopo la PR e risultare "non dosabile"	PSA	4/4 (ACS 2014, AHS 2013, EAU 2015, NICE 2014)	3/3 (AIOM 2015, AUA 2013, NCCN 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		2/2 (EAU 2015, NICE 2014)	2/2 (AIOM 2015, AUA 2013)
Riconoscimento precoce della progressione (dopo PR)	Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up	PSA	6/6 (ACS 2014, AHS 2013, ASCO 2014, ASCO 2015, EAU 2015, NICE 2014)	4/5 (AIOM 2015, AUA 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)
	Un incremento >0.2 ng/ml confermato da un secondo dosaggio indica una ricaduta biochimica		3/6 (AHS 2013, ASCO 2014, EAU 2015)	3/5 (AIOM 2015, AUA-ASTRO 2013, NCCN 2015)
	Il riscontro di un singolo valore aumentato di PSA deve essere confermato prima di prendere decisioni cliniche		2/6 (EAU 2015, NICE 2014)	0/5
	Il PSADT è un fattore prognostico dopo ricaduta biochimica		2/6 (AHS 2013, EAU 2015)	1/5 (NCCN 2015)
	Nei pazienti asintomatici la scintigrafia ossea e la TC dovrebbero essere fatte solo con PSA >10 ng/ml o con PSADT <6 mesi		1/6 (EAU 2015)	0/5

CARCINOMA DELLA PROSTATA (PAGINA 5/6)

Totale Linee Guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Riconoscimento precoce della progressione (dopo RT)	Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up	PSA	3/3 (AHS 2013, EAU 2015, NICE 2014)	1/1 (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		3/3 (AHS 2013, EAU 2015, NICE 2014)	1/1 (AIOM 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Il PSADT è un fattore prognostico dopo ricaduta biochimica	PSA	2/6 (AHS 2013, EAU 2015)	1/5 (NCCN 2015)
	Nei pazienti con malattia metastatica e buona risposta al trattamento, monitorare PSA e testosterone ogni 3 - 6 mesi		4/6 (AHS 2013, ASCO-CCO 2014, AUA 2015, EAU 2015)	3/3 (AIOM 2015, APC 2015, NCCN 2015)
	Definizioni di ricaduta dopo castrazione: aumento confermato di PSA con valore assoluto >2 ng/ml e testosterone <50 ng/dl	PSA	3/6 (AUA 2015, EAU 2015, SOGUG 2012)	1/3 (APC 2015)
	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		2/6 (EAU 2015, NICE 2014)	0/3

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

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

Ø 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

PR: prostatectomia radicale

RT: radioterapia con intenti curativi

PSADT: PSA doubling time

PHI: Prostate Health Index

PCA3: Prostate C-Ancer gene 3

TC: Tomografia Computerizzata

DRE: esplorazione rettale (Digital Rectal Examination)

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	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-BT	89	56	82	78	42	71
CCO 2014-AS	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
SI0G 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

NEOPLASIE DEL RENE (PAGINA 1/2)

Totale Linee Guida esaminate: 10 (7 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (ACCC 2012, ICUD-EAU 2011)	0/0
	La determinazione di LDH dovrebbe essere eseguita nel sospetto di malattia metastatica	LDH	1/5 (ACCC 2012)	1/3 (ESMO 2014)
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	4/5 (AHS 2012, EAU 2015, ICUD-EAU 2011, NICE 2015)	2/3 (AIOM 2015, NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	4/4 (ACCC 2012, AHS 2012, EAU 2015, ICUD-EAU 2011)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2014, NCCN 2015)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (AUA 2013)	0/0
Risposta al trattamento primario	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/5 (AUA 2013)	0/3
Riconoscimento precoce della progressione	La determinazione della LDH può essere utilizzata a discrezione del clinico	LDH	4/5 (ACCC 2012, AHS 2012, EAU 2015, ICUD-EAU 2011)	2/3 (ESMO 2014, NCCN 2015)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	3/5 (ACCC 2012, EAU 2015, ICUD-EAU 2011)	3/3 (AIOM 2015, ESMO 2014, NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	La determinazione di LDH può essere utilizzata [incorporata nel Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) o Motzer score] come fattore prognostico per alcune tipologie di trattamento sistemico	LDH	2/5 (AHS 2012, SOGUG 2014)	0/3
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅		

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ACCC 2012	75	78	64	67	29	50
AHS 2012	80	44	66	67	58	75
AUA 2013	72	44	78	80	33	75
EAU 2015	64	72	64	72	33	83
ICUD-EAU 2011	72	44	66	69	33	50
NICE 2015	89	97	91	89	73	88
SOGUG 2014	56	36	61	81	21	42

ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO

Totale Linee Guida esaminate: 8 (3 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (ACCC 2009)	1/1 (NCCN 2015)
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (NICE 2015)	2/2 (AIOM 2015, ESMO 2013)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (ACCC 2009)	4/5 (AIOM 2015, EGTM 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)
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	Nessuno	1/1 (ACCC 2009)	0/4
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (ACCC 2009, CCO 2014)	4/4 (AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ACCC 2009	83	61	71	75	33	50
CCO 2014	83	56	81	75	42	71
NICE 2015	89	97	91	89	71	83

Totale Linee Guida esaminate: 10 (5 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	RESUMI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	2/2 (ADA 2010, USPSTF 2013)	0/4
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	3/3 (AHS 2013, CCO 2009, NICE 2015)	4/4 (AIOM 2015, ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC, ESMO-EHNS-ESTRO 2012-NPC, NCCN 2015)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	2/2 (AHS 2013, CCO 2009)	1/5 (ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC)
Risposta al trattamento primario	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	1/1 (CCO 2009)	2/4 (ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC, NCCN 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	1/1 (AHS 2013)	1/5 (ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	2/2 (AHS 2013, CCO 2009)	5/5 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, AIOM 2015, ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC, ESMO-EHNS-ESTRO 2012-NPC, NCCN 2015)

1. **N. LBE/Totale LBE:** Linee Guida Basate sull'Evidenza (LBE) che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle LBE che trattano lo scenario
2. **N. LBC/Totale LBC:** Linee Guida Basate sul Consenso (LBC) che contengono un'informazione coerente con quella delle LBE, sul totale delle LBC

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

NEOPLASIE DELLA TESTA E DEL COLLO (PAGINA 2/2)

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ADA 2010	83	56	86	89	58	79
AHS 2013	81	44	65	75	58	79
CCO 2009	92	56	76	69	38	63
NICE 2015	89	97	91	89	71	79
USPSTF 2013	78	44	75	81	42	79

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Si raccomanda di non usare marcatori o altri test ematici come screening in soggetti asintomatici	Nessuno	1/2 (ASCO 2010)	0/1
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/2 (USPSTF 2011)	1/1 (EAU 2015)
Diagnosi differenziale	La determinazione dei marcatori è raccomandata prima della orchietomia in tutti i pazienti con sospetta neoplasia germinale del testicolo per facilitare il percorso diagnostico, per avere indicazioni prognostiche e per interpretare i valori post-orchietomia	AFP, βhCG, LDH	2/3 (ASCO 2010, SIGN 2011)	5/5 (AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)
	Si raccomanda di non usare i marcatori 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			
	<i>Nota integrativa 1</i> Nell'utilizzo dei marcatori vanno tenute presenti le numerose cause di risultati falsi positivi (condizioni fisiologiche, malattie benigne, altri tumori)			
	<i>Nota integrativa 2</i> Per il dosaggio della hCG si raccomanda di utilizzare metodi capaci di quantizzare la frazione βhCG totale, rappresentata dalla hCG intatta (dimero α/β) e dal monomero di βhCG libero			
Bilancio di base (prima e dopo orchietomia e prima di chemioterapia o chirurgia addizionale)	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	AFP, βhCG, LDH	1/3 (ASCO 2010)	0/5
	I marcatori dovrebbero essere misurati a brevi intervalli dopo l'orchietomia (a 24 ore, 5 e 7 giorni) fino a normalizzazione o stabilizzazione dei valori			
	I valori dei marcatori post-orchietomia, in associazione con imaging, dovrebbero essere usati per allocare i pazienti in gruppi con diversa prognosi (UICC, 2009, 7 th edn.)			
	<i>Nota integrativa</i> 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)			
Bilancio di base (prima e dopo orchietomia e prima di chemioterapia o chirurgia addizionale)	I marcatori dovrebbero essere misurati a brevi intervalli dopo l'orchietomia (a 24 ore, 5 e 7 giorni) fino a normalizzazione o stabilizzazione dei valori	AFP, βhCG, LDH	4/4 (AHS 2013, ASCO 2010, SIGN 2011, SIU-ICUD-UICC 2011)	5/5 (AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)
	I valori dei marcatori post-orchietomia, in associazione con imaging, dovrebbero essere usati per allocare i pazienti in gruppi con diversa prognosi (UICC, 2009, 7 th edn.)			
Bilancio di base (prima e dopo orchietomia e prima di chemioterapia o chirurgia addizionale)	I marcatori dovrebbero essere misurati a brevi intervalli dopo l'orchietomia (a 24 ore, 5 e 7 giorni) fino a normalizzazione o stabilizzazione dei valori	AFP, βhCG, LDH	3/4 (AHS 2013, ASCO 2010, SIGN 2011)	4/5 (AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013)
	I valori dei marcatori post-orchietomia, in associazione con imaging, dovrebbero essere usati per allocare i pazienti in gruppi con diversa prognosi (UICC, 2009, 7 th edn.)			
Bilancio di base (prima e dopo orchietomia e prima di chemioterapia o chirurgia addizionale)	I marcatori dovrebbero essere misurati a brevi intervalli dopo l'orchietomia (a 24 ore, 5 e 7 giorni) fino a normalizzazione o stabilizzazione dei valori	AFP, βhCG, LDH	3/4 (AHS 2013, ASCO 2010, SIU-ICUD-UICC 2011)	4/5 (AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013)
	I valori dei marcatori post-orchietomia, in associazione con imaging, dovrebbero essere usati per allocare i pazienti in gruppi con diversa prognosi (UICC, 2009, 7 th edn.)			

TUMORI GERMINALI DEL TESTICOLO (PAGINA 2/3)

Totale Linee Guida esaminate: 12 (7 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Riconoscimento precoce della progressione	I marcatori 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 essere prolungato dopo il completamento delle terapie per 10 anni nei NSGCT e almeno per 5 anni nei seminomi	AFP, βhCG, LDH	4/5 (AHS 2013, ASCO 2010, SIGN 2011, SIU-ICUD-UICC 2011)	5/5 (AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)
	Nota integrativa 1 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	∅	2/5 (ASCO 2010, AHS 2013)	2/5 (EAU 2015, NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Nota integrativa 2 La determinazione del LDH non si è dimostrata utile nel follow-up		1/5 (SIGN 2011)	0/5
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori		1/5 (CCO 2014)	0/5
	I marcatori dovrebbero essere usati prima, durante e dopo la terapia	AFP, βhCG, LDH	2/2 (AHS 2013, ASCO 2010)	5/5 (AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)
	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, imaging e livelli dei marcatori		2/2 (AHS 2013, ASCO 2010)	5/5 (AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)

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

2. **N. LBC/Totale 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

NSGCT: Non-Seminomatous germ cell tumours


IGCCC: International Germ Cell Consensus Classification

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AHS 2013	75	44	66	72	60	79
ASCO 2010	92	81	83	86	33	67
CCO 2014	94	72	83	75	54	71
NICE 2015	89	97	91	86	73	83
SIGN 2011	92	89	80	94	73	58
SIU-ICUD-UICC 2011	72	44	69	81	33	33
USPSTF 2011	81	33	73	81	29	67

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (PAGINA 1/3)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	3/3 (AACE-AME-ETAM 2010, ATA 2009, BTA 2014)	2/2 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, NCCN 2015)
Diagnosi differenziale	La determinazione routinaria della Tg per la valutazione iniziale dei noduli tiroidei non è raccomandata	Nessuno ∅	3/4 (AACE-AME-ETAM 2010, ATA 2009, BTA 2014)	1/3 (NCCN 2015)
	<i>Nota integrativa</i> 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 (ATA 2009)	0/3
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Nessuno oppure Tg, AbTg	1/4 (NICE 2015)	1/3 (ESMO 2012)
	La determinazione routinaria preoperatoria della Tg non è raccomandata		2/3 (ATA 2009, BTA 2014)	0/3
	La determinazione routinaria preoperatoria della Tg può essere utile per identificare potenziali valori falsi negativi dovuti ad anticorpi eterofili		1/3 (AACE-AME-ETAM 2010)	1/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012)

SCENARIO	SIKTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Risposta al trattamento primario	La determinazione postoperatoria 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)	Tg, AbTg, TSH	1/2 (BTA 2014)	3/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)
	Per verificare la 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 (ATA 2009, BTA 2014)	0/3
	Gli AbTg dovrebbero essere misurati con metodi quantitativi contemporaneamente alla Tg		2/2 (ATA 2009, BTA 2014)	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 (BTA 2014)	1/3 (NCCN 2015)
	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 (ATA 2009, BTA 2014)	0/3
	Il grado di soppressione del TSH va stabilito in base alla risposta valutata secondo la Dynamic Risk Stratification		2/2 (ATA 2009, BTA 2014)	1/3 (NCCN 2015)
	A ogni visita di controllo, eseguire la determinazione di Tg, AbTg e TSH più ecografia (ogni 6-12 mesi; la periodicità dipende dal grado di rischio del paziente)		2/2 (ATA 2009, BTA 2014)	3/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)
	Un singolo valore elevato di Tg deve essere confermato ripetendo il test prima di procedere con altre indagini o approcci terapeutici		1/2 (BTA 2014)	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 (BTA 2014)	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 (ATA 2009)	0/3
Riconoscimento precoce della progressione		Tg, AbTg, TSH		

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (PAGINA 3/3)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	In presenza di malattia persistente o metastatica dovrebbe essere mantenuto un livello indosabile di TSH (<0.1 mU/l)	TSH	1/2 (ATA 2009)	1/1 (ESMO 2012)

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

2. **N. LBC/Totale 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.

RRA: Terapia complementare radiometabolica con ¹³¹I (Radioiodine Remnant Ablation)

AbTg: Anticorpi anti Tireoglobulina

TSH: Ormone tireostimolante (Thyroid-stimulating hormone)

rhTSH: TSH umano ricombinante (recombinant human TSH)

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AAE-AME-ETAM 2010	58	44	70	92	33	75
ATA 2009	86	44	74	92	42	79
BTA 2014	81	72	80	92	50	71
NICE 2015	89	97	91	86	75	83

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio (familiari portatori di specifiche mutazioni)	Considerare lo screening dei familiari portatori di specifiche mutazioni con la determinazione della Ct dopo stimolazione	Ct	1/3 (BTA 2014)	0/2
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	Ø	1/3 (ATA 2015)	1/2 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012)
Diagnosi differenziale	La determinazione della Ct può essere utile nella valutazione iniziale di un nodulo tiroideo e deve essere eseguita in caso di pazienti con familiarità o sospetto clinico di ca. midollare o MEN 2		1/4 (AACE-AME-ETAM 2010)	1/3 (ESMO 2012)
	La determinazione della Ct e del CEA può essere utile nel sospetto di un ca. midollare, ma non è raccomandata di routine per tutti i noduli tiroidei		1/4 (BTA 2014)	1/3 (NCCN 2015)
	La decisione se determinare la Ct in pazienti con gozzo nodulare è lasciata al medico in base alla situazione clinica	Ct, CEA	1/4 (ATA 2015)	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	Ø	2/4 (AACE-AME-ETAM 2010, BTA 2014)	0/3
	<i>Nota integrativa</i> Valori elevati di Ct sono associati anche a cause diverse dal ca. midollare della tiroide; nel caso di valori di Ct elevati per cause non tiroidee, la Ct in genere non risponde alla stimolazione		2/4 (AACE-AME-ETAM 2010, ATA 2015)	0/3
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori		1/4 (NICE 2015)	1/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012)
	Nei pazienti con diagnosi citologica o istologica di ca. midollare si dovrebbero determinare i valori basali di Ct e CEA ed eseguire la ricerca della mutazione del RET	Ct, CEA	1/3 (ATA 2015)	3/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)
	Metanefrina e normetanefrina e calcemia dovrebbero essere misurate per escludere la presenza di feocromocitoma e di iperparatiroidismo prima della chirurgia	Metanefrina e normetanefrina, calcemia	2/3 (ATA 2015, BTA 2014)	3/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (PAGINA 2/3)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Risposta al trattamento primario	Ct e CEA dovrebbero essere misurati entro 3 mesi dall'intervento (non prima di 15 gg dopo la tiroidectomia) e considerati per predire la prognosi e per pianificare il follow-up	Ct, CEA	2/2 (ATA 2015, BTA 2014)	2/3 (ESMO 2012, NCCN 2015)
	I pazienti con Ct postoperatoria <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 postoperatoria >150 pg/ml dovrebbero essere valutati con imaging estensivo, sia locale che generale			
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)	Ct, CEA	2/2 (ATA 2015, BTA 2014)	3/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)
	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 un restaging con tecniche di imaging			
	<i>Nota integrativa</i> Il tempo di raddoppiamento di Ct e CEA correla con la progressione del tumore ed è un utile indicatore prognostico per la ricaduta e la sopravvivenza		1/2 (BTA 2014)	2/3 (ESMO 2012, NCCN 2015)

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (PAGINA 3/3)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	RESUMÉ RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	I livelli basali di Ct e CEA dovrebbero essere determinati nel carcinoma midollare avanzato	Ct, CEA ∅	1/2 (ATA 2015)	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 (ATA 2015)	0/3
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	1/2 (BTA 2014)	3/3 (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)	

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

2. **N. LBC/Totale 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

MENZ: Multiple Endocrine Neoplasia type 2

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AACE-AME-ETAM 2010	58	44	70	92	33	75
ATA 2015	75	44	72	92	42	79
BTA 2014	81	72	80	92	50	71
NICE 2015	89	97	91	86	75	83

CARCINOMA DELLA VESCICA (PAGINA 1/2)

Totale Linee Guida esaminate: 15 (7 LBE, 8 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (USPSTF 2011)	4/4 (AIOM 2015, EAU 2015-NM, EAU 2015-UT, ESMO 2014)
Diagnosi differenziale	Marcatori urinari possono essere utilizzati come esami complementari alla cistoscopia in un contesto diagnostico specialistico	NMP22	1/2 (NICE 2015-BC)	1/8 (EAU 2015-NM)
	I marcatori non possono sostituire la cistoscopia nell'approccio diagnostico di un caso sospetto per carcinoma della vescica		1/2 (NICE 2015-BC)	2/8 (AURO 2010, EAU 2015-NM)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori		1/2 (NICE 2015-SC)	6/8 (AIOM 2015, EAU 2015-MI, EAU 2015-UR, EAU 2015-UT, ESMO 2014, NCCN 2015)
Bilancio di base	<i>Nota integrativa</i> Non vi sono evidenze relative all'accuratezza diagnostica per un sospetto carcinoma vescicale dei marcatori urinari in un contesto di medicina primaria	∅	1/2 (NICE 2015-SC)	0/8
Risposta al trattamento primario	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	4/4 (AHS 2013-MI, AHS 2013-NM, AHS 2013-UT, NICE 2015-BC)	8/8 (AIOM 2015, AURO 2010, EAU 2015-MI, EAU 2015-NM, EAU 2015-UR, EAU 2015-UT, ESMO 2014, NCCN 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	Scenario non considerato dalle LBE	—	—	—
	Non utilizzare i marcatori in sostituzione alla cistoscopia (né in associazione con essa) per il follow-up	Nessuno	1/5 (NICE 2015-BC)	3/8 (AIOM 2015, EAU 2015-NM, ESMO 2014)
	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	4/5 (AHS 2013-MI, AHS 2013-NM, AHS 2013-UT, CUA 2013)	4/8 (AURO 2010, EAU 2015-MI, EAU 2015-UR, EAU 2015-UT)

CARCINOMA DELLA VESCICA (PAGINA 2/2)

Totale Linee Guida esaminate: 15 (7 LBE, 8 LBC)

SCENARIO	SINTESE RACCOMANDAZIONI DELLE LBE	MARCATORE RACCOMANDATO	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	3/3 (AHS 2013-MI, AHS 2013-UT, NICE 2015-BC)	4/5 (AIOM 2015, AURO 2010, ESMO 2014, NCCN 2015)

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
AHS 2013-MI	92	42	67	67	67	58
AHS 2013-NM	86	42	66	69	58	79
AHS 2013-UT	83	42	65	67	58	79
CUA 2013	44	28	58	56	23	58
NICE 2015-SC	89	98	92	89	72	78
NICE 2015-BC	97	89	90	94	85	83
USPSTF 2011	92	47	79	78	44	79

CARCINOMA DELLE VIE BILIARI

Totale Linee Guida esaminate: 7 (2 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	Sintesi Raccomandazioni delle LBE	Marcatore Raccomandato	N. LBE/Totale LBE ¹ (Acronimi LBE)	N. LBC/Totale LBC ² (Acronimi LBC)
Screening gruppi a rischio (pazienti con colangite sclerosante)	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (ACG 2014)	1/2 (AASLD 2010)
Diagnosi differenziale	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	2/2 (ACG 2014, NICE 2015)	4/5 (AIRO 2012, ESMO 2011, NCCN 2015, SIGE 2010)
Bilancio di base	Non disponibili raccomandazioni sui marcatori	∅	1/1 (ACG 2014)	1/3 (SIGE 2010)
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	—	—	—

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

2. **N. LBC/Totale 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

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	Dimensione 1 Obiettivi, Ambiti di Applicazione	Dimensione 2 Coinvolgimento Stakeholder	Dimensione 3 Rigore Metodologico	Dimensione 4 Chiarezza Espositiva	Dimensione 5 Applicabilità	Dimensione 6 Indipendenza Editoriale
ACG 2014	58	36	67	92	25	88
NICE 2015	93	88	96	93	72	81

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI	MARCATORE RACCOMANDATO	N. linee guida/Totale linee guida ² (Acronimi)
Diagnosi differenziale e bilancio di base	Toracico (Bronco-polmonare o timico) La valutazione basale con marcatori dovrebbe essere limitata alla CgA	CgA	4/4 (ENETS 2015, ESMO 2012-BT, NANETS 2010, NANETS 2013)
	Stomaco, duodeno e pancreas In caso di sospetto diagnostico di gastrinoma e sindrome di Zollinger Ellison (ZES) sono raccomandati: gastrinemia a digiuno e pH gastrico e gastrinemia dopo stimolo con secretina	Gastrina glicemia, insulinemia, C-peptide	6/6 (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)
	In caso di sospetto diagnostico di insulinoma sono raccomandati: glicemia, insulinemia, C-peptide sierico basali e test del digiuno (determinazione dei tre parametri in un periodo di 72 ore di digiuno)	CgA	6/6 (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)
	La CgA può essere misurata come marcatore generico anche nei NET non funzionanti, ma non dovrebbe essere utilizzata come screening nell'approccio a pazienti che presentano generici sintomi gastrointestinali riferibili a un NET	glucagone, VIP, PP, somatostatina, GH	6/6 (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)
	Il sospetto diagnostico di forme rare di NET pancreatici funzionanti può suggerire la determinazione di marcatori specifici	3/5 (AIOM 2015, ENETS 2012, NANETS 2010)	
	Digiuno, ileo, appendice e cieco In caso di sospetto diagnostico di sindrome da carcinoide sono raccomandati: dosaggio nelle urine delle 24 ore di 5-HIAA e CgA	5-HIAA e CgA	4/4 (AIOM 2015, ESMO 2012-GEP, NANETS 2013, NCCN 2015)
	Colon distale e retto In caso di sospetto diagnostico è suggerita la determinazione della CgA	CgA	3/4 (ENETS 2012, NANETS 2010, NANETS 2013)
	Fecrocitoma e paraganglioma In caso di sospetto diagnostico di fecrocitoma e paraganglioma si raccomandano i seguenti esami: metanefrine plasmatiche frazionate o libere urinarie	metanefrine plasmatiche frazionate o libere urinarie	5/5 (ESMO 2014, ESMO 2012-ADR, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)
	La determinazione della normetanefrina plasmatica dopo test di soppressione con clonidina è utile per distinguere i veri positivi dai falsi positivi borderline	2/4 (ES 2014, NANETS 2010)	

TUMORI NEUROENDOCRINI (NET)' (PAGINA 2/4)

Totale Linee Guida esaminate: 11 (1 LBE, 10 LBC)

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI	MARCATORE RACCOMANDATO	N. linee guida/Totale linee guida ² (Acronimi)
Risposta al trattamento primario	Feocromocitoma e paraganglioma Si suggerisce di misurare la metanefrina nel plasma o nelle urine per valutare la eventuale persistenza di malattia	metanefrine plasmatiche frazionate o libere urinarie	1/1 (ES 2014)
Riconoscimento precoce della progressione	Toracico (Bronco-polmonare o timico) È consigliato un monitoraggio a lungo termine comprendente anche la determinazione di CgA, ACTH e 5-HIAA se inizialmente elevati Stomaco, duodeno e pancreas Il follow-up assieme alle indagini di imaging dovrebbe includere: - tumori ben differenziati non funzionanti: CgA o NSE se CgA negativa - gastrinoma: gastrina, CgA - insulinoma: insulina, C-peptide e proinsulina Digiuno, ileo e cieco Eseguire periodicamente la determinazione di CgA e 5-HIAA se inizialmente elevati Colon distale e retto Considerare la CgA se inizialmente elevata La determinazione routinaria di 5-HIAA non è raccomandata	CgA, ACTH e 5-HIAA CgA e NSE, gastrina, insulina, C-peptide e proinsulina CgA e 5-HIAA CgA	4/5 (ENETS 2015, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015) 6/6 (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015) 2/2 (ENETS 2012, NANETS 2013) 3/3 (NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)
	Feocromocitoma e paraganglioma Si suggerisce il monitoraggio con marcatori per tutta la vita	metanefrine plasmatiche frazionate o libere urinarie	4/4 (ES 2014, ESMO 2012-ADR, NANETS 2013, NCCN 2015)

TUMORI NEUROENDOCRINI (NET)' (PAGINA 3/4) **Totale Linee Guida esaminate: 11 (1 LBE, 10 LBC)**

SCENARIO	SINTESI RACCOMANDAZIONI	MARCATORE RACCOMANDATO	N. linee guida/Totale linee guida ² (Acronimi)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Toracico (Bronco-polmonare o timico) Monitorare regolarmente i pazienti con imaging e marcatori (se inizialmente elevati) durante il trattamento della malattia metastatica con agenti citotossici o biologici per verificare possibili benefici della terapia	CgA, ACTH e 5-HIAA	3/5 (ESMO 2012-BT, NANETS 2013, NCCN 2015)
	Stomaco e pancreas Considerare l'uso di CgA e specifici ormoni (se inizialmente elevati) in associazione con imaging	CgA, ormoni specifici (vedi scenario diagnosi)	4/7 (ENETS 2012, mep 2015, NANETS 2013, NCCN 2015)
	Digiuno, ileo e cieco Considerare l'uso di CgA e specifici ormoni (se inizialmente elevati)	CgA, ormoni specifici (vedi scenario diagnosi)	1/1 (NANETS 2013)
	Colon distale e retto La determinazione routinaria del 5-HIAA non è raccomandata La CgA può essere utile nei pazienti con malattia metastatica	CgA	1/3 (NANETS 2010)
	Feocromocitoma e paraganglioma Non disponibili raccomandazione sui marcatori	Ø	2/3 (ES 2014, ESMO 2012-ADR)

1. Tabulazione effettuata anche in assenza di LBE per tutte le forme a esclusione del feocromocitoma (vedere pp. 77-78)
2. **N. Linee Guida/Totale Linee Guida:** Linee Guida che contengono l'informazione riportata nella sintesi, sul totale delle Linee Guida che trattano lo scenario (l'unica **LBE** disponibile è evidenziata in **grassetto**)
 Ø I documenti esaminati relativi allo scenario non trattano i marcatori oppure li considerano, ma non esprimono raccomandazioni o indicazioni su di essi
ACTH: ormone adrenocorticotropo (Adreno Cortico Tropic Hormone)
GH: ormone della crescita (Growth Hormone)
PP: Peptide Pancreatico

TUMORI NEUROENDOCRINI (NET)' (PAGINA 4/4)

POSSIBILI SINDROMI ASSOCIATE A TUMORI NEUROENDOCRINI CHE RICHIEDONO MARCATORI SPECIFICI

SINDROME	MARCATORE/I RACCOMANDATO/I	LINEE GUIDA
Sindrome da carcinoida	5-HIAA (urine 24 ore)	ENETS 2015, ESMO 2012-BT, NANETS 2013
MEN1	calcio ionizzato, PTH intatto, prolattina	AIOM 2015, ENETS 2012, ENETS 2015
Sindrome di Cushing	cortisolo sierico, cortisolo libero urinario (urine 24 ore), ACTH test di soppressione con desametasone o 2-3 dosaggi di cortisolo salivare (alle ore 23-24)	ENETS 2012, ENETS 2015, ESMO 2012-BT, ESMO-GEP 2012, NANETS 2010, NCCN 2015 NCCN 2015
Acromegalia	GHRH e IGF-1	ESMO 2012-BT, ENETS 2015
Gastrite cronica atrofica e tiroidite autoimmune	Anticorpi anti Helicobacter pylori, anti cellule parietali, anti TPO e TSH	ENETS 2012
Ipercalcemia	PTH e PTH-rP	NANETS 2010

1. Tabulazione effettuata anche in assenza di LBE per tutte le forme a esclusione del feocromocitoma (vedere pp. 77-78)

ACTH: ormone adrenocorticotropo (Adreno Cortico Tropic Hormone)

GHRH: GH releasing hormone

IGF-1: Insuline-like Growth Factor 1

PTH: paratormone

PTH-rP: PTH related peptide

anti TPO: anticorpi antiperoxidasi tiroidea

LA VALUTAZIONE AGREE

ACRONIMO	DIMENSIONE 1 OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE	DIMENSIONE 2 COINVOLGIMENTO STAKEHOLDER	DIMENSIONE 3 RIGORE METODOLOGICO	DIMENSIONE 4 CHIAREZZA ESPOSITIVA	DIMENSIONE 5 APPLICABILITÀ	DIMENSIONE 6 INDIPENDENZA EDITORIALE
ES 2014	69	56	69	83	27	67

TABELLE SINOTTICHE DELLE EVIDENZE

SINTESI DELLE EVIDENZE

ISTRUZIONI PER L'USO

Che obiettivo hanno

Le *tabelle sinottiche delle evidenze* sono una tabulazione delle raccomandazioni e delle informazioni presenti in tutte le linee guida, utilizzabile per approfondire argomenti relativi ai marcatori o per prendere decisioni strutturate. Sono uno strumento utile per:

- tutti i prescrittori e utilizzatori di marcatori tumorali che desiderino approfondire argomenti utili per la propria pratica clinica;
- i decisori che nell'ambito delle politiche sanitarie debbano preparare documenti di indirizzo (linee guida, percorsi diagnostici terapeutici assistenziali - PDTA, etc.);
- i formatori, come strumento per armonizzare in ambito nazionale il contenuto di programmi di formazione che considerino i marcatori.

Cosa contengono

Le *tabelle sinottiche delle evidenze* forniscono le seguenti informazioni:

1. marcatori raccomandati o non raccomandati;
2. tipologie di pazienti nelle quali i marcatori sono raccomandati/non raccomandati;
3. indicazioni se il marcatore può essere usato come unico test o va considerato in associazione con altre indagini;
4. criteri di interpretazione del marcatore (valori di riferimento, variazioni fra risultati successivi, costruzione di classi di rischio, etc.);
5. eventuale impatto del marcatore sulle decisioni cliniche;
6. cause non tumorali di variazioni del marcatore;
7. situazioni in cui le evidenze sono insufficienti per produrre raccomandazioni o indicazioni;
8. situazioni in cui i marcatori non sono presi in considerazione.

Come si leggono le *tabelle sinottiche delle evidenze*

La tabella "esempio" riportata più sotto spiega il contenuto di ciascuna colonna.

In testa alle tabelle è riportato il numero di linee guida esaminate (in totale e separato per **LBE** e LBC).

TIPO DI TUMORE				
SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI	NOTE
Sono riportati separatamente i diversi scenari clinici considerati	È riportato il numero di LBE che trattano lo scenario	È riportato il numero di LBC che trattano lo scenario	<p>Sono riportate le raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE</p> <p>Sono riconosciute come raccomandazioni le parti definite come raccomandazioni in maniera esplicita e chiara nei documenti esaminati</p> <p>Raccomandazioni simili presenti in linee guida diverse vengono raggruppate in un'unica raccomandazione, seguita dagli acronimi delle linee guida che la sostengono</p> <p>Gli acronimi di LBE sono in blu e grassetto, quelli di LBC in carattere normale</p>	<p>Sono riportate tutte le informazioni aggiuntive utili per l'uso clinico dei marcatori (cutoff, cause di falsi positivi, periodicità delle determinazioni, etc.)</p> <p>Le informazioni di questa colonna si differenziano dalle raccomandazioni perché nei documenti originali sono senza grading e non sono esplicitamente e chiaramente identificabili e/o definite come raccomandazioni</p> <p>Sono riportate come informazioni anche le raccomandazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE</p> <p>Gli acronimi di LBE sono in blu e grassetto, quelli di LBC in carattere normale</p>

NOTE

- Le *tabelle sinottiche delle evidenze* sono riportate di seguito nell'ordine alfabetico delle singole neoplasie.
- Per i Tumori Neuroendocrini (NET), a parte il feocromocitoma, non sono disponibili **LBE**. Quindi, secondo la metodologia adottata, tutte le raccomandazioni delle LBC sarebbero dovute essere state riportate in Note. Tuttavia i panel che preparano le linee guida possono trovarsi nella necessità di elaborare una letteratura meno sistematizzata rispetto a neoplasie più comuni per la frequenza relativamente bassa dei NET e l'ampia variabilità delle diverse forme. Ci è parso quindi opportuno elaborare comunque la *tabella sinottica delle*

evidenze (e il *take-home message*) considerando le raccomandazioni anche se esclusivamente presenti in LBC. L'inclusione della *tabella sinottica delle evidenze* e del *take-home message* dei NET al termine dell'elenco alfabetico delle altre neoplasie è voluta proprio per rimarcare la eccezione metodologica.

- Le referenze bibliografiche sono riportate alle pp. 126-142 e sono identificabili con l'acronimo riportato nelle *tabelle sinottiche delle evidenze*, elencate in ordine alfabetico. Per comodità di identificazione durante la consultazione, la bibliografia è suddivisa per tipo di neoplasia.

CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

Totale Linee Guida esaminate: 7 (3 LBE, 4 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Diagnosi differenziale	1	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2015, AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)	I marcatori circolanti disponibili (incluso SCC-A) non sono raccomandati (NACB 2010)
Bilancio di base	1	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013, ESMO 2012, NCCN 2015)	La determinazione preoperatoria di SCC-A non è raccomandata per uso routinario. Infatti, l'utilità clinica nella pianificazione del trattamento rimane incerta anche se fornisce indicazioni addizionali circa la presenza di metastasi linfonodali o sulla prognosi (NACB 2010) Valori elevati di SCC-A sono associati anche a cause diverse dal tumore della cervice; possibili cause (NACB 2010): – oncologiche: tumore squamoso della vulva, vagina, testa-collo, esofago e polmone – non oncologiche: malattie della pelle (ad esempio, psoriasi, eczema), del polmone (ad esempio, sarcoidosi), del fegato e del rene
Risposta al trattamento primario	0	1	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AIOM 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	2	4	Le evidenze disponibili non permettono di raccomandare l'uso dei marcatori (incluso SCC-A) nel monitoraggio delle pazienti asintomatiche (CCO 2015, AIOM 2015, NACB 2010) Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013, ESMO 2012, NCCN 2015)	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NACB 2010) La persistenza di livelli elevati di SCC dopo la chirurgia può suggerire la presenza di malattia residua o disseminata (NACB 2010)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	1	3	Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2013, AIOM 2015, NCCN 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2012)	I valori di SCC-A sono correlati con il decorso clinico. Tuttavia non ci sono evidenze che dimostrino che il riconoscimento precoce della ricaduta migliori l'outcome (CCO 2015, NACB 2010) L'applicazione dei marcatori può essere ammessa in pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti (AIOM 2015)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

ADENOCARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO (PAGINA 1/2)

Totale Linee Guida esaminate: 19 (10 LBE, 9 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio: adenomi identificati allo screening	4	3	Scenario valutato, marcatori non considerati (AGA 2010, NICE 2011-SU, SIGN 2011, USMSTF 2012 , AIO 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 , AIO 2015, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-R)	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ESMO 2012-C) 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 avere un valore basale di riferimento (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, CCO 2014-R , AIO 2015, EGTM 2013, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-C, ESMO 2013-R, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R) L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso routinario di altri marcatori come il CA19.9 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R , AIO 2015)	Valori elevati di CEA sono associati a una prognosi peggiore (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R , AIO 2015, EGTM 2013, ESMO 2013-C) 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 , AIO 2015, EGTM 2013)
Risposta al trattamento primario	1	3	Scenario valutato, marcatori non considerati (AGA 2010, NICE 2014, SIGN 2011) 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 (AIO 2015, ESMO 2013-C) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ESMO 2013-C)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Riconoscimento precoce della progressione	4	8	<p>Il CEA dovrebbe essere misurato regolarmente durante il follow-up (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, NICE 2014, SIGN 2011, AIOM 2015, ASCO 2013, EGTM 2013, ESMO 2012-CRC, ESMO 2013-C, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)</p> <p>Un incremento confermato del CEA dovrebbe indurre ulteriori indagini di ricaduta di malattia (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, AIOM 2015, EGTM 2013, ESMO 2013-C, NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)</p> <p>L'evidenza non è sufficiente per sostenere l'uso routinario di altri marcatori come il CA19.9 (ASCRS 2012-C, ASCRS 2013-R, ESMO 2013-C)</p>	<p>Sequenze di follow-up riportate:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 (ASCO 2013) – 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) <p>Sono riportati risultati di CEA sia falsi positivi (7%-16%) che falsi negativi (40%) (EGTM 2013, ESMO 2013-C)</p> <p>L'uso del CEA dovrebbe essere ristretto ai casi con sintomi perché il beneficio dell'utilizzo di test di laboratorio o imaging nel follow-up del cancro del retto non è dimostrato (ESMO 2013-R)</p>
Monitoraggio terapia malattia avanzata	3	7	<p>Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2014)</p> <p>Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (ASCRS 2012-C, SIGN 2011, AIOM 2015, ESMO 2013-R)</p>	<p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ESMO 2012-CRC)</p> <p>Valori di CEA >50 ng/ml hanno valore prognostico negativo (ESMO 2012-CRC)</p> <p>Il fenomeno del flare del CEA seguito da riduzione durante la terapia è associato a maggior probabilità di risposta (ESMO 2012-CRC)</p> <p>Il CEA (se inizialmente elevato) dovrebbe essere eseguito prima della terapia e poi a intervalli regolari durante il trattamento (EGTM 2013, ESMO 2014-mCRC)</p> <p>Il CEA dovrebbe essere eseguito nel workup iniziale di pazienti con malattia avanzata (NCCN 2015-C, NCCN 2015-R)</p> <p>Il CEA è accurato quanto l'imaging per valutare la risposta alla chemioterapia delle metastasi epatiche (EGTM 2013)</p> <p>Sequenza di follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ogni 2-3 mesi durante la terapia (ESMO 2014-mCRC)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

ADENOCARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Totale Linee Guida esaminate: 7 (3 LBE, 4 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	0	1	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, marcatori non considerati (NCCN 2015)
Diagnosi differenziale	1	4	Scenario valutato, nessuna raccomandazione su marcatori (NICE 2015)	Non ci sono evidenze riguardanti l'accuratezza diagnostica del CA125 quando utilizzato in medicina primaria nei casi sospetti di carcinoma dell'endometrio (NICE 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2015, SGO 2014)
Bilancio di base	1	3	Un valore elevato di CA125 indica la necessità di eseguire indagini di imaging preoperatorie (ACN 2011)	Il CA125 può essere utile in casi selezionati, ma non può essere raccomandato per uso routinario (NCCN 2015) Il CA125 può essere eseguito come test opzionale in caso di sospette metastasi (NCCN 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (AIOM 2015, ESMO 2013)
Risposta al trattamento primario	0	0	Scenario non considerato dalle LBE	
Riconoscimento precoce della progressione	1	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013 , ESMO 2013)	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di non eseguire marcatori (CEA, CA125, CA19:9, AFP, etc.) (AIOM 2015) L'utilità del CA125 rimane controversa (SGO 2014) L'impiego del CA125 è opzionale (NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	1	4	Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2013 , AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2015, SGO 2014)	

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

CARCINOMA DELL'ESOFAGO

Totale Linee Guida esaminate: 9 (LBE 5, LBC 4)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio (esofago di Barrett)	3	0	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2014, mep 2012, NHMRC 2014)	
Diagnosi differenziale	5	3	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2014, mep 2012, NHMRC 2014, NICE 2015, STS 2013, AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2015)	
Bilancio di base	3	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2014, NHMRC 2014, STS 2013, AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)	
Risposta al trattamento primario	0	4	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, marcatori non considerati (AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	1	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2014, AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	1	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (STS 2013, AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)	

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio	3	6	<p>La sorveglianza dei pazienti con rischio elevato è basata sulla determinazione periodica di AFP ed ecografia (JSH 2013, NICE 2013-HBV, NCCN 2015)</p> <p>Si raccomanda di non offrire programmi di sorveglianza alle persone con basso rischio (NICE 2013-HBV)</p> <p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (MCC 2011, ESMO 2012)</p>	<p>Categorie con maggior rischio di sviluppare HCC: cirrosi (ad esempio, da HBV, alcool, etc.); cirrosi biliare primitiva; epatite autoimmune; emocromatosi congenita; infezione da HCV cronica con fibrosi severa; epatosteatosi non alcoolica; deficit di alfa-1-antitripsina; infezione da HBV attiva con alte concentrazioni di DNA virale in circolo; familiarità per HCC (NICE 2013-HBV, AIRO 2012, NCCN 2015)</p> <p>La AFP (né altri marcatori) non è indicata come test di sorveglianza per la ridotta sensibilità (inferiore alla ecografia) e la bassa specificità (MCC 2011, AIOM 2015, AIRO 2012, AISF 2013, EASL-EORTC 2012, ESMO 2012)</p> <p>La sorveglianza dei pazienti con rischio elevato è basata solo sulla ecografia (MCC 2011, AIOM 2015, AISF 2013, EASL-EORTC 2012, ESMO 2012)</p> <p>L'associazione di AFP con altri marcatori (AFP-L3, DCP) è suggerita (JSH 2013)</p> <p>L'uso di altri marcatori (DCP, AFP-L3, PIVKA-II) anche se in associazione con AFP, non è indicato (MCC 2011, AIRO 2012, EASL-EORTC 2012, NCCN 2015)</p> <p>La AFP dovrebbe essere usata solo in associazione con la ecografia (AIOM 2012)</p> <p>La AFP può essere usata solo in assenza di disponibilità dell'ecografia (AIOM 2015)</p> <p>Timing monitoraggio con ecografia e AFP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogni 3-4 mesi per il rischio molto alto, ogni 6 mesi per il rischio alto (JSH 2013) - ogni 6 mesi per il rischio alto e intermedio (NICE 2013-HBV) - ogni 6-12 mesi (NCCN 2015) <p>Valori elevati di AFP durante la sorveglianza non sono necessariamente correlati alla neoplasia (MCC 2011)</p> <p>AFP può essere elevata anche nel colangiocarcinoma e in alcuni casi di metastasi epatiche da cancro del colon (NCCN 2015)</p>

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Diagnosi differenziale	4	6	<p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ACG 2014-FLL, NICE 2015, AIOM 2015, EASL-EORTC 2012)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (JSH 2013, MCC 2011, AIRO 2012)</p>	<p>L'AFP può essere dosata in presenza di una lesione epatica per contribuire all'inquadramento diagnostico e/o prognostico (ACG 2014-FLL, AIOM 2015, ESMO 2012)</p> <p>La AFP non dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale di una lesione epatica occupante spazio (AISF 2013)</p> <p>Non vi sono evidenze relative all'accuratezza diagnostica dei marcatori per un sospetto epatocarcinoma in un contesto di medicina primaria (NICE 2015)</p> <p>La AFP ha bassa sensibilità e specificità (AIOM 2015, AISF 2013, NCCN 2015)</p> <p>La AFP può essere elevata in altre neoplasie (colangiocarcinoma, metastasi epatiche da ca. del colon, tumori germinali) (AIOM 2015, AISF 2013, NCCN 2015)</p>
Bilancio di base	2	6	<p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (MCC 2011, EASL-EORTC 2012)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (JSH 2013, AIRO 2012, ESMO 2012)</p>	<p>I livelli di AFP possono fornire indicazioni prognostiche, eventualmente integrati in algoritmi (ad esempio, CLIP score) con altre variabili (MCC 2011, AIOM 2015, AISF 2013, EASL-EORTC 2012, NCCN 2015)</p> <p>Sulla base delle evidenze disponibili, la AFP non può comunque essere usata per decisioni terapeutiche (AISF 2013)</p>
Monitoraggio pazienti candidati a trapianto di fegato	3	4	<p>Il monitoraggio periodico dei pazienti in lista di attesa dovrebbe essere fatto con imaging e AFP (OLT4HCG 2012)</p> <p>AFP indicata per avere indicazioni prognostiche (OLT4HCG 2012)</p> <p>Scenario trapianto valutato, criteri di drop-out (inclusi i marcatori) non considerati (MCC 2011, JSH 2013, AIOM 2015, NCCN 2015)</p>	<p>AFP può prevedere il rischio di drop-out dalla lista di attesa (OLT4HCG 2012, AISF 2013, EASL-EORTC 2012)</p> <p>Criteri per valutare la AFP come indicatore di rischio di drop-out dalle liste di attesa:</p> <ul style="list-style-type: none"> – livelli elevati (vedi più sotto) o incrementi progressivi della AFP (AISF 2013, EASL-EORTC 2012) – cutoff 200 ng/ml (EASL-EORTC 2012) – cutoff 400 ng/ml (OLT4HCG 2012) <p>L'uso di altri marcatori non è raccomandato per decisioni cliniche relative al trapianto (OLT4HCG 2012)</p>

EPATOCARCINOMA (PAGINA 3/3)

Totale Linee Guida esaminate: 12 (6 LBE, 6 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Risposta al trattamento primario	0	5	Scenario non considerato dalle LBE	AFP indicata per valutare l'effetto delle terapie sia locoregionali che sistemiche quando i valori pretrattamento sono elevati (>200-400 ng/ml) o in aumento (AJSF 2013, EASL-EORTC 2012, NCCN 2015) La AFP può essere utile in caso di malattia non facilmente misurabile, ma non può essere usata da sola per decisioni terapeutiche (ESMO 2012) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AIRO 2012, EASL-EORTC 2012, NCCN 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	1	5	La determinazione periodica della AFP è suggerita assieme ad altre indagini nel monitoraggio dopo la terapia con intenti curativi o palliativi (OLT4HCG 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)	La AFP può suggerire la ricaduta ma non può sostituire l'imaging nel follow-up (AJSF 2013) La AFP può essere utile in caso di malattia non facilmente misurabile, ma non può essere usata da sola per decisioni terapeutiche (ESMO 2012) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AIRO 2012, AJSF 2013)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	2	6	Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (JSH 2013, MCC 2011, AIOM 2015, AIRO 2012, AJSF 2013)	Scenario valutato, marcatori non considerati (AIOM 2015) AFP può essere utile per valutare l'efficacia delle terapie particolarmente nei casi con malattia non facilmente misurabile ma non dovrebbe essere usata come unico criterio per decisioni terapeutiche (EASL-EORTC 2012, ESMO 2012, NCCN 2015) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (EASL-EORTC 2012, NCCN 2015)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Diagnosi differenziale	2	5	Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2012-EarlyBC , NICE 2015-SC , AIOM 2015, ESMO 2013-EarlyBC, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2014-Diagn, NCCN 2015)	
Bilancio di base	2	4	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AHS 2012-BB) Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2012-EarlyBC , AIOM 2015, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2015)	L'uso dei marcatori non offre benefici alla paziente (ESMO 2013-EarlyBC)
Risposta al trattamento primario	0	0	Scenario non considerato dalle LBE	
Riconoscimento precoce della progressione	4	4	L'uso dei marcatori (CA15.3, CA27.29 o CEA) viene sconsigliato per il monitoraggio di routine dopo la terapia primaria in pazienti asintomatiche (AHS 2013-FU , ASCO 2012-FU , NHMRC 2010 , AIOM 2015, ESMO 2013-EarlyBC, EUSOMA 2014-Young) I marcatori possono essere usati solo in caso di sospetta ripresa di malattia (NHMRC 2010 , ESMO 2013-EarlyBC)	In pazienti asintomatiche le evidenze non dimostrano che l'uso dei marcatori produca benefici in termini di sopravvivenza (NHMRC 2010 , ESMO 2013-EarlyBC, NCCN 2015) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	3	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2012-EarlyBC) I marcatori (CEA, CA15.3, e CA27-29) possono essere usati come criterio aggiuntivo per contribuire alle decisioni relative alla risposta alla terapia (ASCO 2015-M+ , 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 (ASCO 2015-M+ , ESMO 2014-ABC, EUSOMA 2014-Young, NCCN 2015) Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (CECOG 2009 , AIOM 2015) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NICE 2014-M+)	Eventuali incrementi dei marcatori nelle prime 4-6 settimane di terapia devono essere interpretati con cautela per la possibilità di incrementi spuri (ASCO 2015-M+) Un incremento del 20%-30% associato a evidenza clinica può essere usato come criterio per indicare l'insuccesso della terapia (ASCO 2015-M+) I marcatori in associazione con i sintomi possono essere di aiuto nei casi con malattia metastatica prevalentemente ossea (NCCN 2015)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

MELANOMA

Totale Linee Guida esaminate: 14 (9 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	3	2	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCC 2012, BAD 2010, USPSTF 2009 , AIOM 2015, SDeMaST 2011)	
Diagnosi differenziale	5	5	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCC 2012, BAD 2010, NICE 2015-ME, NICE 2015-SC, USPSTF 2009 , AIOM 2015, EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012, NCCN 2015, SDeMaST 2011)	
Bilancio di base	4	5	La determinazione di LDH è raccomandata per classificare i pazienti nelle diverse sottoclassi in cui viene suddiviso il IV Stadio (ACCC 2012, AHS 2013-PROP, BAD 2010 , AIOM 2015, EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012, NCCN 2015, SDeMaST 2011) La determinazione di LDH in III Stadio è da considerare come opzionale (AHS 2013-PROP)	
Risposta al trattamento primario	0	0	Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2015-ME) Scenario non considerato dalle LBE	
Riconoscimento precoce della progressione	4	5	Non sono raccomandati esami di routine (imaging o test di laboratorio) per la ricerca di ricaduta o metastasi quando l'esame clinico non evidenzia segni sospetti (ACCC 2012, AHS 2013-FU , NCCN 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (BAD 2010, NICE 2015-ME , AIOM 2015, SDeMaST 2011)	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	5	5	Esequire almeno una determinazione iniziale di LDH (ACCC 2012, NCCN 2015) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (BAD 2010) Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2013-IV, AHS 2015-URM, NICE 2015-ME , AIOM 2015, EDF-EADO-EORTC 2012, ESMO 2012, SDeMaST 2011)	I pazienti con livelli elevati di LDH hanno una ridotta probabilità di trarre beneficio dai trattamenti sistemici oggi disponibili (BAD 2010)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
 2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio (esposti ad asbesto)	2	2	Lo screening del mesotelioma (anche con imaging e marcatori) nelle persone esposte all'asbesto non è raccomandato (ERS-ESTS 2010 , NHMRC 2013 , NCCN 2015)	I marcatori disponibili (SMRP e osteopontina) non hanno sensibilità e specificità adeguate per essere utilizzati nello screening, data la bassa prevalenza della malattia (ERS-ESTS 2010 , NHMRC 2013 , imp 2013) Non ci sono evidenze che procedure di screening abbiano effetti su esiti clinici (ad esempio, sopravvivenza) (NHMRC 2013 , imp 2013, NCCN 2015)
Diagnosi differenziale	6	3	La determinazione di SMRP nel sangue non è raccomandata per la diagnosi del mesotelioma (BTS 2010-MPE , NHMRC 2013) Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2012 , AHS 2014-MPE , ERS-ESTS 2010 , NICE 2015)	Non sono disponibili marcatori con valore predittivo positivo sufficiente per la diagnosi di mesotelioma che permettano di rimpiazzare i criteri radiologici-citologici-biologici esistenti (NHMRC 2013) Un valore positivo di SMRP nel siero o nel liquido pleurico è altamente suggestivo per mesotelioma, ma un valore negativo non può rassicurare sulla assenza di malattia (BTS 2010-MPE) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ESMO 2010 , imp 2013) Il ruolo preciso di SMRP e osteopontina deve ancora essere definito (ESMO 2010)
Bilancio di base	3	3	La valutazione iniziale dovrebbe includere marcatori di infiammazione (proteina C-reattiva) come indicatori prognostici (NHMRC 2013) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AHS 2012 , ERS-ESTS 2010 , imp 2013)	I marcatori disponibili (SMRP e osteopontina) richiedono ulteriori valutazioni prima dell'applicazione clinica (imp 2013) La determinazione di SMRP nel sangue può essere un test opzionale. La osteopontina non ha valore diagnostico (NCCN 2015) Valori basali elevati di SMRP sono predittivi di prognosi peggiore nei sottotipi epitelioidi. Tuttavia il valore predittivo di SMRP viene rimosso nella analisi multivariata che include FDG-PET. La osteopontina non aggiunge informazione prognostica aggiuntiva a SMRP (NHMRC 2013) Livelli elevati di LDH nel sangue sono associati a una prognosi peggiore (AHS 2012 , ERS-ESTS 2010 , NHMRC 2013) Nuovi marcatori circolanti (SMRP e osteopontina) richiedono ulteriori validazioni prima dell'applicazione clinica (ERS-ESTS 2010 , imp 2013) La determinazione di SMRP nel sangue può essere un test opzionale e fornire indicazioni sullo stato della malattia (NCCN 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2010)

MESOTELIOMA (PAGINA 2/2)

Totale Linee Guida esaminate: 9 (6 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Risposta al trattamento primario	0	0	Scenario non considerato dalle LBE	
Riconoscimento precoce della progressione	3	2	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2012, ERS-ESTS 2010, NHMRC 2013 , ESMO 2010, imp 2013)	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	4	3	Un incremento dei valori di SMRP durante il trattamento è associato alla progressione della malattia ed è un indicatore prognostico sfavorevole (NHMRC 2013) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ERS-ESTS 2010 , imp 2013) Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2012, AHS 2014-MPE , ESMO 2010, NCCN 2015)	Le variazioni dei livelli di SMRP durante la terapia correlano con la risposta radiologica e con il TGV (total glycolytic volume) della FDG-PET (NHMRC 2013) PET e marcatori come criteri per valutare la risposta al trattamento sono ancora in valutazione (ERS-ESTS 2010) I marcatori disponibili (SMRP e osteopontina) richiedono ulteriori valutazioni prima dell'applicazione clinica (imp 2013)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
 2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE
- FDG-PET:** Tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening popolazione generale	2	3	<p>Lo screening di popolazione generale comprendente l'uso del CA125 non deve essere effettuato (USPSTF 2012, ACOG 2011-EC, NCCN 2015)</p> <p>Lo screening non dovrebbe essere offerto a donne con normali condizioni di rischio al di fuori di contesti di ricerca (SIGN 2013-EC)</p>	<p>Non è dimostrata l'efficacia e/o l'utilità dello screening condotto con gli strumenti diagnostici disponibili (SIGN 2013-EC, USPSTF 2012, ACOG 2011-EC, AIOU 2015)</p> <p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AIOU 2015)</p>
Screening gruppi a rischio (familiarità)	3	5	<p>Lo screening comprendente l'uso del CA125 non dovrebbe essere effettuato in donne con maggior rischio (AHS 2011-HR, NHMRC 2011-HR, ACOG 2011-EC)</p> <p>In donne con maggior rischio lo screening dovrebbe essere offerto solo in contesti di ricerca (SIGN 2013-EC)</p>	<p>Alle donne dovrebbe essere offerto un counseling che informi che l'argomento è controverso e comunicati i limiti dei metodi di sorveglianza disponibili (AHS 2011-HR)</p> <p>Non ci sono evidenze sufficienti a sostenere l'utilità dello screening con gli strumenti diagnostici disponibili (SIGN 2013-EC, ACOG 2011-EC, NCCN 2015)</p> <p>Lo screening con CA125 e/o ecografia transvaginale potrebbe essere considerato, a discrezione del medico, nelle donne con alto rischio che non abbiano scelto la chirurgia profilattica (NCCN 2015-HR)</p> <p>La bassa prevalenza del ca. ovarico e l'alta probabilità di una positività del risultato del test di screening che necessita una successiva verifica chirurgica, rappresentano un ostacolo allo screening delle donne con rischio eredo-familiare (ACOG 2009-HR)</p> <p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ACOG 2009-HR, AIOU 2015)</p>

NEOPLASIE DELL'OVAIO E DELLA TUBA (PAGINA 2/4)

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

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Diagnosi differenziale	6	7	<p>Si suggerisce di eseguire il CA125 in associazione (contemporaneamente o in sequenza) con la ecografia pelvica nelle donne con masse annessiali o sintomi sospetti (NICE 2011-EC, NICE 2015, SIGN 2013-EC, ACOG 2011-EC, ACOG 2013-AM, AIOM 2015, ESMO 2013-EC, NCCN 2015)</p> <p>Per la diagnosi differenziale di una massa annessiale è suggerito il calcolo di un algoritmo di rischio (BSGE 2011, CCO 2011-AM, NICE 2011-EC, SIGN 2013-EC, ESMO 2013-EC)</p> <p>L'uso del CA125 da solo non è raccomandato per la diagnosi differenziale di una massa annessiale (CCO 2011-AM)</p> <p>Il CA125 non è necessario in donne in premenopausa con un reperto ecografico di cisti semplice (BSGE 2011)</p> <p>L'uso dei seguenti marcatori specifici è raccomandato nelle donne con meno di 40 anni con masse annessiali o sintomi sospetti (di GCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> - CA125 (AHS 2013-GCT, NICE 2011-EC, NCCN 2015) - AFP (AHS 2013-GCT, BSGE 2011, NICE 2011-EC, ACOG 2013-AM, ESMO 2012-GCT, NCCN 2015) - βhCG (AHS 2013-GCT, BSGE 2011, NICE 2011-EC, ACOG 2013-AM, ESMO 2012-GCT, NCCN 2015) - LDH (AHS 2013-GCT, BSGE 2011, ACOG 2013-AM, ESMO 2012-GCT) - inibina (ESMO 2012-GCT, NCCN 2015) 	<p>Il RMI I (Risk of Malignancy Index) è l'algoritmo più usato per integrare il CA125 con l'imaging ecografico (BSGE 2011, NICE 2011-EC, SIGN 2013-EC)</p> <p>La scelta dell'algoritmo dovrebbe essere fatta sulla base delle preferenze del clinico (CCO 2011-AM)</p> <p>Negli stadi iniziali il CA125 è positivo nel 50% dei casi (BSGE 2011, CCO 2011-AM, ACOG 2011-EC, ESMO 2013-EC)</p> <p>Il CA125 è più accurato in postmenopausa che in premenopausa (CCO 2011-AM, ACOG 2011-EC, ACOG 2013-AM)</p> <p>Valori elevati di CA125 sono associati anche a cause diverse dal tumore ovarico (BSGE 2011, CCO 2011-AM, SIGN 2013-EC, ACOG 2011-EC, ACOG 2013-AM, ESMO 2013-EC)</p> <p>Possibili cause:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oncologiche: tumori del pancreas, della mammella, del polmone, del colon - fisiologiche: mestruazione, gravidanza - 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 <p>Nella endometriosi avanzata (stadio III-IV) il CA125 può raggiungere valori di centinaia o migliaia di unità (BSGE 2011, ACOG 2013-AM)</p> <p>Le evidenze disponibili non consentono di raccomandare, nel sospetto di tumore epiteliale, altri marcatori oltre al CA125 (NICE 2011-EC, ACOG 2011-EC, NCCN 2015)</p> <p>Studi preliminari hanno mostrato che l'HE4 ha specificità e sensibilità relativamente elevate, ma le evidenze non sono sufficienti per giustificare la raccomandazione di sostituire il CA125 con l'HE4 (NICE 2011-EC)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (ESGO 2011)</p>

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Bilancio di base	3	4	È suggerita la misurazione di AFP, β hCG e LDH in associazione con caratteristiche cliniche per determinare la prognosi dei tumori non epiteliali (disgerminomi e non disgerminomi) (AHS 2013-GCT) Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013-EC, SIGN 2013-EC, ESMO 2012-GCT, ESMO 2013-EC)	Per i tumori non epiteliali le classi di rischio sono stabilite anche sulla base dei marcatori (AHS 2013-GCT): Disgerminoma – Classi di rischio - Bassa: qualsiasi valore di LDH e β hCG; AFP normale. - Intermedia: qualsiasi valore di LDH e β hCG; AFP normale. Non-disgerminoma – Classi di rischio - Bassa: LDH <1.5 volte il limite superiore di normalità + β hCG <5.000 + AFP <1.000. - Intermedia: LDH 1.5 - 10 volte il limite superiore di normalità, oppure β hCG 5.000-50.000, oppure AFP 1.000-10.000. - Alta: LDH >10 volte il limite superiore di normalità, oppure β hCG >50.000, oppure AFP >10.000 Sia nei tumori epiteliali che nei non epiteliali, i marcatori (CA125, inibina, AFP, β hCG) possono essere misurati se clinicamente indicato (NCCN 2015) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AIOM 2015)
Risposta al trattamento primario (chirurgia più chemioterapia)	1	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013-EC)	Nei tumori epiteliali misure seriate del CA125 sono utili per valutare la risposta alla chemioterapia primaria (AIOM 2015, ESMO 2013-EC, NCCN 2015) Se il CA125 non raggiunge i valori normali entro la fine della chemioterapia, la paziente è classificata come "risposta parziale" (ESMO 2013-EC) La mancata normalizzazione del CA125 è un fattore prognostico negativo (AIOM 2015) Nei tumori non epiteliali misure seriate del CA125 e inibina, AFP, β hCG, LDH sono utili per valutare la risposta alla chemioterapia primaria (ESMO 2012-GCT, NCCN 2015)

NEOPLASIE DELL'OVAIO E DELLA TUBA (PAGINA 4/4)

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

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Riconoscimento precoce della progressione	4	6	<p>Il CA125 non è raccomandato per il follow-up di routine (AHS 2013-EC)</p> <p>In assenza di sintomi, non è obbligatorio misurare routinariamente il CA125 (SIGN 2013-EC)</p> <p>Si raccomanda di eseguire il follow-up delle donne trattate per tumori non epiteliali con i marcatori istotipo specifici (AHS 2013-GCT, ESGO 2011, NCCN 2015)</p> <p>Un incremento del CA125 dovrebbe indurre l'esecuzione di esami di imaging per la ricerca della ricaduta (NHMRC 2012, AIOM 2015, ESGO 2012-FU, ESMO 2013-EC)</p> <p>Le donne dovrebbero essere informate dei pro e dei contro dell'uso del CA125 per il follow-up (NHMRC 2012, AIOM 2015, ESGO 2012-FU, NCCN 2015)</p> <p>Il follow-up con CA125 può offrire benefici ad alcune pazienti, in particolare a quelle che sono eleggibili per chirurgia secondaria citodituttiva (NHMRC 2012)</p>	<p>Il CA125 può essere eseguito periodicamente durante il follow-up (ESGO 2011, ESGO 2012-FU, NCCN 2015)</p> <p>Non è indicato trattare una paziente asintomatica solo sulla base dell'incremento del CA125 (AIOM 2015, ESMO 2013-EC, NCCN 2015)</p> <p>Un CA125 aumentato va confermato da due successive misure ottenute a distanza di almeno una settimana (ESMO 2013-EC)</p> <p>Non c'è evidenza di vantaggi nella sopravvivenza per le donne che anticipano la chemioterapia sulla base del solo incremento del CA125 (NHMRC 2012, NCCN 2015)</p> <p>Le modalità di follow-up dopo la terapia primaria hanno evidenze deboli e la pratica clinica è varia. Di seguito alcuni degli schemi riportati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - non viene data alcuna indicazione di frequenza (NHMRC 2012) - se inizialmente elevati, eseguire i marcatori ogni 3 mesi per 2 anni e ogni 6 mesi in seguito (AHS 2013-GCT) - ogni 3 mesi nei primi 2 anni; poi ogni 6 mesi fino al 5° anno o fino a progressione (ESMO 2012-GCT, ESMO 2013-EC) - ogni 3 mesi nei primi 2 anni e ogni 6 mesi nei successivi 3 anni (AIOM 2015) - almeno ogni 3/6 mesi nei primi 3 anni e annualmente in seguito (ESGO 2011) <p>Un follow-up prolungato è richiesto nei tumori borderline perché sono riportate ricadute anche molto tardive (dopo 20 anni) (ESGO 2011)</p>
Monitoraggio terapia malattia avanzata	5	4	<p>Il CA125 può essere eseguito periodicamente per monitorare la risposta alla chemioterapia (CCO 2011, ESMO 2013-EC, NCCN 2015)</p> <p>Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2013-EC, AHS 2013-GCT, SIGN 2013 EC, NICE 2011-EC, AIOM 2015)</p>	<p>Il CA125 viene valutato secondo i criteri del Gynaecologic Cancer Intergroup (ESMO 2013-EC)</p> <p>Criteri di risposta del Gynaecologic Cancer Intergroup (GCI): riduzione di almeno il 50% del CA125 rispetto al valore pretrattamento, mantenuta e confermata per almeno 28 giorni (applicabile solo nei casi con CA125 pretrattamento superiori ad almeno due volte il limite superiore di normalità)</p> <p>Nei tumori non epiteliali, βhCG, AFP, LDH, CA125 e inibina possono essere eseguiti periodicamente per monitorare la risposta alla chemioterapia (ESMO 2012-GCT)</p>

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
 2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	0	2	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2012) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NCCN 2015)
Diagnosi differenziale	2	3	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ISGPS 2014-A , NICE 2015 , AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015)	Non ci sono evidenze che sostengano l'accuratezza diagnostica dei marcatori (CA19.9 e CA72.4) per la diagnosi delle neoplasie pancreatiche in uno scenario di medicina generale (NICE 2015) I marcatori possono essere informativi solo se positivi. Se negativi non sono di aiuto nelle decisioni cliniche (ISGPS 2014-A) Il CA19.9 è di limitato valore diagnostico in quanto non specifico per il cancro del pancreas (ESMO 2012) Il CA19.9 ha buone caratteristiche di sensibilità e specificità nei pazienti sintomatici (NCCN 2015) o con malattia avanzata (AIOM 2015) Il CA19.9 può essere elevato in caso di ittero ostruttivo di qualsiasi eziologia (ISGPS 2014-A , AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015) o in caso di infezioni delle vie biliari (NCCN 2015) 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 (ESMO 2012, NCCN 2015)
Bilancio di base	3	3	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ISGPS 2014-A , S3 2014 , ESMO 2012) Il CA19.9 può essere misurato prima dell'intervento nei casi di "borderline resectable pancreatic cancer" (ISGPS 2014-B)	I livelli di CA19.9 da soli non sono una indicazione per la resecabilità (ISGPS 2014-A) I livelli preoperatori elevati di CA19.9 sono un indicatore prognostico sfavorevole (ISGPS 2014-B , AIOM 2015, NCCN 2015), vanno però valutati con cautela perché basati su studi retrospettivi (ISGPS 2014-B) I livelli preoperatori di CA19.9 sono associati alla estensione della malattia (ESMO 2012, NCCN 2015) inclusa la carcinosi peritoneale (S3 2014) Il CA19.9 può essere elevato in caso di ittero ostruttivo di qualsiasi eziologia o in caso di infezioni delle vie biliari (NCCN 2015) 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 (NCCN 2015) Il CA19.9 preoperatorio dovrebbe essere misurato dopo drenaggio biliare con valori di bilirubina normali. Valori di CA19.9 misurati con livelli di bilirubina elevati non costituiscono un valore basale accurato (NCCN 2015) La determinazione del CA19.9 prima della chirurgia è consigliata (AIOM 2015, NCCN 2015)

ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS (PAGINA 2/2)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Risposta al trattamento primario	0	2	Scenario non considerato dalle LBE	La determinazione del CA19.9 dopo la chirurgia e prima della terapia adiuvante è consigliata (AIOM 2015, NCCN 2015) Valori di CA19.9 bassi o un decremento progressivo dopo la chirurgia sono associati a una prognosi migliore (AIOM 2015, NCCN 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	0	3	Scenario non considerato dalle LBE	Il CA19.9 dovrebbe essere determinato periodicamente durante il follow-up (AIOM 2015, ESMO 2012, NCCN 2015) Periodicità di monitoraggio consigliate usando il marcatore CA19.9: – ogni 3 mesi per 2 anni se inizialmente elevato (ESMO 2012) – ogni 3-6 mesi per 2 anni (NCCN 2015) – ogni 6 mesi per i primi 3 anni (AIOM 2015) Non ci sono evidenze che il follow-up sistematico, anche con i marcatori, offra vantaggi di sopravvivenza (NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	1	3	Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (S3 2014)	Il dosaggio del CA19.9 può essere fatto periodicamente durante il trattamento (AIOM 2015) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NCCN 2015) Il livello basale di CA19.9 può avere valore prognostico e le variazioni durante la terapia possono essere utili per valutare la risposta, ma le evidenze disponibili non sono del tutto consistenti (NCCN 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2012)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

NEOPLASIE DEL POLMONE

Totale Linee Guida esaminate: 29 (18 LBE, 11 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	2	5	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCP 2013, USPSTF 2014-scr , AIOM 2015, NCCN 2015-SCLC, NCCN 2015-scr)	Non ci sono evidenze che supportino l'uso dei marcatori (ACCP 2013, USPSTF 2014-scr) I marcatori non sono raccomandati come test di screening per uso clinico (ESMO 2013-NSCLC, ESMO 2014)
Diagnosi differenziale	9	9	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ACCP 2013, SIGN 2014) Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2014-NSCLC.s1 , AHS 2014-NSCLC.s2 , ASCO 2015-SCLC , BTS-SCTS 2010 , CCO 2014-dia , NICE 2011 , NICE 2015-dia , AIOM 2015, ESMO 2013-NSCLC, ESMO 2014, ESMO 2014-NSCLC.m+, ESMO-JSMO 2013-SCLC, FS 2013, NCCN 2015-NSCLC, NCCN 2015-scr, NCCN 2015-SCLC)	Non ci sono evidenze che supportino l'uso dei marcatori (ACCP 2013, SIGN 2014)
Bilancio di base	8	7	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCP 2013, AHS 2013-NSCLC.s4 , AHS 2014-NSCLC.s1 , AHS 2014-NSCLC.s2 , ASCO 2015-SCLC , BTS-SCTS 2010 , NICE 2011 , SIGN 2014 , AIOM 2015, ESMO 2013-NSCLC, ESMO 2014, NCCN 2015-NSCLC)	Nei NSCLC l'uso di marcatori (come il CEA) non è raccomandato (ESMO 2014-NSCLC.m+) Nei SCLC, la LDH può essere determinata come fattore prognostico perché associata alla estensione del tumore (ESMO-JSMO 2013-SCLC, NCCN 2015-SCLC)
Risposta al trattamento primario	1	2	Alcuni marcatori (come il CEA) possono dare indicazioni prognostiche (ELCWP 2012)	La normalizzazione del CEA o un significativo decremento del CEA dopo la chirurgia sembra associato a una migliore sopravvivenza nei NSCLC in stadio iniziale (ELCWP 2012)
Riconoscimento precoce della progressione	6	7	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2012-NSCLC.s3 , AHS 2014-NSCLC.s1 , AHS 2014-NSCLC.s2 , CCO 2014-fu , NICE 2011 , SIGN 2014 , ESMO 2013-NSCLC, ESMO 2014, ESMO 2014-NSCLC.m+, ESMO-JSMO 2013-SCLC, NCCN 2015-NSCLC, NCCN 2015-SCLC)	Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2014-NSCLC.m+, NCCN 2015-SCLC) Nei pazienti trattati con intenti curativi, si suggerisce di non eseguire i marcatori nel follow-up al di fuori di contesti di ricerca (AIOM 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	10	8	Alcuni marcatori (CEA, Cyfra 21-1, pro-GRP e, in misura minore, NSE, CA125 e CA19.9) possono dare indicazioni prognostiche (ELCWP 2012) Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (ACCP 2013, AHS 2012-NSCLC.s3 , AHS 2012-SCLC.es , AHS 2012-SCLC.is , AHS 2013-NSCLC.s4 , ASCO 2015-NSCLC.s4 , ASCO 2015-SCLC , CCO 2014-NSCLC.m+ , SIGN 2014 , AIOM 2015, AIOT 2012-NSCLC, CECOG 2012-NSCLC, ESMO 2014, ESMO 2014-NSCLC.m+, ESMO-JSMO 2013-SCLC, NCCN 2015-NSCLC, NCCN 2015-SCLC)	La normalizzazione del CEA o un significativo decremento del CEA sembra associato a una migliore sopravvivenza nei NSCLC avanzati trattati con chemioterapia e dopo terapia di salvataggio con gefitinib dei NSCLC in progressione (ELCWP 2012)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

NSCLC: Tumori non a piccole cellule del polmone

SCLC: Tumore a piccole cellule del polmone

CARCINOMA DELLA PROSTATA (PAGINA 1/5)

Totale Linee Guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening popolazione generale	2	2	Lo screening sistematico della popolazione generale non è raccomandato (EAU 2015, USPSTF 2012, AIOU 2015, ESMO 2013)	I benefici di uno screening basato sul PSA non bilanciano gli effetti negativi (dovuti principalmente alla sovradiagnosi e al sovratratteggio) (USPSTF 2012, ESMO 2013)
Screening spontaneo	9	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 con PSA per il cancro della prostata in uomini asintomatici con rischio medio (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 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, AIOU 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 (AHS 2013, CUA 2011, UMHS 2012)</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, AIOU 2015, NCCN 2014)</p> <p>Il PSA potrebbe essere considerato dai 40 anni nei casi a maggior rischio (etnia, familiarità, etc.) (AUA 2013-ED, CUA 2011, EAU 2015, UMHS 2012, USPSTF 2012, AIOU 2015)</p> <p>Gli uomini che eseguono il PSA devono essere informati dei rischi e dei benefici di una diagnosi precoce (AHS 2013, ASCO 2012, AUA 2013-ED, USPSTF 2012, AIOU 2015, ESMO 2013, NCCN 2014)</p>	<p>Sono considerati a rischio gli uomini: sopra i 50 anni o sopra i 45 anni se con familiarità per il carcinoma prostatico, AfroAmericani, uomini con PSA >1 ng/ml a 40 anni o >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 2012, CTFPHC 2014, EAU 2015, UMHS 2012, USPSTF 2012)</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 2014)</p>

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
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, EAU 2015, NICE 2015, AIOM 2015, ESMO 2013, GEC-ESTRO 2013, 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 (EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015, NCCN 2014)</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-α-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, NCCN 2014, SIURO 2013)</p> <p>PSA density e la PSAV hanno limitato valore diagnostico (EAU 2015)</p> <p>Intervalli di riferimento aggiustati per età possono migliorare la specificità del PSA (CCO 2015, SIURO 2013)</p> <p>Il ruolo degli intervalli di riferimento aggiustati per età rimane incerto (USPSTF 2012)</p> <p>Il PCA3 non fornisce informazioni addizionali in 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>

CARCINOMA DELLA PROSTATA (PAGINA 3/5)

Totale Linee Guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Rebiopsia	4	4	<p>L'indicazione alla rebiopsia si basa sulla persistenza di valori elevati o sull'incremento dei livelli di PSA (EAU 2015, AIO 2015, ESMO 2013, SIURO 2013)</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-PCA3)</p> <p>Il PHI non è raccomandato per decidere se eseguire la rebiopsia in uomini con precedente biopsia negativa o dubbia (NICE 2015-PCA3)</p> <p>Un uomo con MRI negativa non dovrebbe necessariamente avere una rebiopsia, ma potrebbe essere monitorato e la decisione se rifare MRI e biopsia può essere basata sulla cinetica del PSA o sui desideri del paziente (NICE 2014)</p> <p>Il PCA3 è indicato per decidere se ripetere la biopsia in un uomo con precedente biopsia negativa (EAU 2015, NCCN 2014)</p>	<p>Le evidenze disponibili su PSA L/T, PSAV, PCA3 e PSA density per l'indicazione alla rebiopsia sono di bassa qualità (NICE 2014)</p>
Bilancio di base	8	5	<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 (AHS 2013, AUA 2011, CCO 2010, CCO 2012-BT, EAU 2015, NICE 2014, SIOP 2014, AIO 2015, AUA 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>Imaging (TC e scintigrafia ossea) raccomandato nei casi con PSA >20 (AUA 2011, AUA 2013, GEC-ESTRO 2013) oppure >10 ng/ml (EAU 2015, AIO 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, AIO 2015)</p>	<p>Classi di rischio condivise da (AHS 2013, AUA 2011, CCO 2010, CCO 2012-BT, EAU 2015, NICE 2014, SIOP 2014, AIO 2015, ESMO 2013, NCCN 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basso rischio: PSA <10 ng/ml e Gleason ≤6 e stadio clinico ≤T2a - Rischio intermedio: PSA 10-20 indipendentemente da Gleason o stadio - Rischio elevato: PSA >20 indipendentemente da Gleason o stadio <p>Il PSA da solo non è di aiuto per predire l'estensione locale (EAU 2015, AIO 2015)</p> <p>Le isoforme di PSA non sono indicate nella stadiazione (EAU 2015, AIO 2015)</p>

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Sorveglianza attiva	10	2	<p>PSA <10 ng/ml è fra i criteri di entrata (CCO 2014-AS, EAU 2015, SIOG 2014, AIOM 2015)</p> <p>Monitoraggio: PSA misurato periodicamente (ogni 3-6 mesi) (AHS 2013, ACS 2014, ASCO 2015, CCO 2014-AS, EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015, NCCN 2015)</p> <p>Un PSADT rapido (≤ 3 anni secondo AHS 2013 ed EAU 2015) è fra i criteri per iniziare un trattamento attivo (CUA 2011, AIOM 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>	<p>Manca consenso sulla periodicità ottimale di monitoraggio con il PSA (ACS 2014, AUA 2011, EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015)</p>
Risposta al trattamento primario (PR)	4	3	<p>Il PSA dovrebbe essere misurato 4-12 settimane dopo la PR (ACS 2014, AHS 2013, EAU 2015, NICE 2014)</p> <p>Il PSA deve risultare "non dosabile" a 4-12 settimane dopo la PR (EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015, AUA 2013, 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 al trattamento primario (RT)	2	2	<p>Dopo RT esterna o brachiterapia il PSA scende lentamente e non raggiunge necessariamente livelli indosabili (NICE 2014, EAU 2015, AIOM 2015, AUA 2013)</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, AIOM 2015, AUA 2013)</p>	<p>Un valore di nadir del PSA <1.0 ng/ml sembra associato a prognosi migliore (EAU 2015, AIOM 2015)</p> <p>Dopo l'inizio della RT esterna o della brachiterapia si possono verificare incrementi spuri del PSA (PSA bounce) (NICE 2014)</p>
Riconoscimento precoce della progressione (dopo PR)	6	5	<p>Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up (ACS 2014, AHS 2013, ASCO 2014, ASCO 2015, EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015, AUA 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>Un incremento del PSA >0.2 ng/ml confermato da un secondo dosaggio indica una ricaduta biochimica (AHS 2013, ASCO 2014, EAU 2015, AIOM 2015, AUA-ASTRO 2013, NCCN 2015)</p> <p>Il riscontro di un singolo valore aumentato di PSA deve essere confermato prima di prendere decisioni cliniche (EAU 2015, NICE 2014)</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 e la TC dovrebbero essere fatte solo con PSA >10 ng/ml o con PSADT <6 mesi o con PSAV >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"> - rischio basso e intermedio: ogni 6-12 mesi per 5 anni, poi annualmente. Rischio alto: ogni 6 mesi (AHS 2013) - ogni 6-12 mesi per 5 anni, poi annualmente (ACS 2014, ASCO 2015) - ogni 6 mesi per 3 anni, poi annualmente (EAU 2015) - ogni 6 mesi per 2 anni, poi annualmente (NICE 2014) <p>Il PSADT è un fattore prognostico dopo ricaduta biochimica (AHS 2013, EAU 2015, NCCN 2015)</p> <p>Dopo PR: alto rischio con PSADT <3 mesi, basso rischio con PSADT >12 mesi;</p>

CARCINOMA DELLA PROSTATA (PAGINA 5/5)

Totale Linee Guida esaminate: 33 (24 LBE, 9 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Riconoscimento precoce della progressione (dopo RT)	3	1	<p>Il PSA deve essere misurato regolarmente durante il follow-up (AHS 2013, EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015)</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 RT esterna o brachiterapia (AHS 2013, EAU 2015, NICE 2014, AIOM 2015)</p>	<p>Dopo RT: alto rischio con PSADT <3 mesi, basso rischio con PSADT >15 mesi (EAU 2015)</p>
Monitoraggio terapia malattia avanzata	6	3	<p>Nei pazienti con malattia metastatica e buona risposta al trattamento, monitorare PSA e testosterone ogni 3-6 mesi (AHS 2013, ASCO-CCO 2014, AUA 2015, EAU 2015, AIOM 2015, NCCN 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 >2 ng/ml e contemporaneo valore di testosterone <50 ng/dl indica ricaduta dopo castrazione (CRPC - Castrate-Resistant Prostate Cancer) (AUA 2015, EAU 2015, SOGUG 2012, APC 2015)</p> <p>Nei pazienti in terapia intermittente PSA e testosterone dovrebbero essere monitorati a intervalli regolari (1 o 3 mesi) (EAU 2015, NICE 2014)</p> <p>La terapia intermittente deve essere interrotta se il PSA è >10 ng/ml (EAU 2015, NICE 2014)</p> <p>Non si dovrebbe iniziare una seconda linea di terapia finché il PSA non è >2 ng/ml e se il testosterone non è <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 questa eventualità non sono raccomandati esami strumentali (AIOM 2015, APC 2015)</p>

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. 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

TC: Tomografia Computerizzata

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	2	0	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCC 2012)	
	5	3	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ICUD-EAU 2011) La determinazione di LDH dovrebbe essere eseguita a tutti i pazienti perché la presenza all'esordio di malattia metastatica non è immediatamente chiara (ACCC 2012) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (EAU 2015 , ICUD-EAU 2011 , A10M 2015)	Nel sospetto di malattia metastatica dovrebbe essere eseguita la determinazione di LDH (ESMO 2014)
Bilancio di base	4	3	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2012 , NICE 2015 , NCCN 2015) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (per la malattia non metastatica) (EAU 2015 , ICUD-EAU 2011 , ESMO 2014) Scenario valutato, marcatori non considerati (per la malattia non metastatica) (ACCC 2012 , AHS 2012 , A10M 2015, NCCN 2015)	
Risposta al trattamento primario	1	0	Scenario valutato, marcatori non considerati (AUA 2013)	
Riconoscimento precoce della progressione	5	3	La determinazione di LDH può essere utilizzata a discrezione del clinico (AUA 2013) Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCC 2012 , AHS 2012 , EAU 2015 , ICUD-EAU 2011 , ESMO 2014 , NCCN 2015)	Non ci sono dati che dimostrino che la periodica determinazione di LDH migliori il riconoscimento della malattia metastatica (AUA 2013) In assenza di indicazioni cliniche la determinazione di marcatori tumorali è sconsigliata (A10M 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	5	3	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 (ACCC 2012 , EAU 2015 , ICUD-EAU 2011 , A10M 2015, ESMO 2014 , NCCN 2015) Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2012 , SOGUG 2014)	Un valore di LDH >1.5 volte il limite superiore di normalità [quando incorporato nel Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC) o Motzer score] ha significato prognostico negativo (EAU 2015)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO

Totale Linee Guida esaminate: 8 (3 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio	1	1	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCC 2009 , NCCN 2015)	
Diagnosi differenziale	1	2	Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2015 , AIOM 2015, ESMO 2013)	
Bilancio di base	1	5	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACCC 2009 , AIOM 2015, ESMO 2013, NCCN 2015)	CEA e CA19.9 possono essere consentiti (AIRO 2012) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (EGTM 2013)
Risposta al trattamento primario	0	1	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, marcatori non considerati (NCCN 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	1	4	La determinazione dei marcatori nel follow-up dei pazienti operati per carcinoma dello stomaco non è indicata perché non offre vantaggi clinici (ACCC 2009)	Il follow-up può comprendere anche marcatori (CEA, CA19.9) (AIOM 2015, AIRO 2012) 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 (ACCC 2009 , AIOM 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	2	4	Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (ACCC 2009 , CCO 2014 , AIOM 2015, AIRO 2012, ESMO 2013, NCCN 2015)	Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2013, NCCN 2015)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

NEOPLASIE DELLA TESTA E DEL COLLO

Totale Linee Guida esaminate: 10 (5 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	2	0	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ADA 2010)	
			Scenario valutato, marcatori non considerati (USPSTF 2013)	
Diagnosi differenziale	3	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013, CCO 2009, NICE 2015 , AIOM 2015, ESMO-EHNS-ESTRO 2012-NPC, ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC, NCCN 2015)	
			Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013, CCO 2009 , ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC)	
Bilancio di base	2	5	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013, CCO 2009 , ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC)	La determinazione del DNA dell'EBV nel plasma può essere considerata come indicatore prognostico (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, AIOM 2015, ESMO-EHNS-ESTRO 2012-NPC, NCCN 2015)
Risposta al trattamento primario	1	4	Scenario valutato, marcatori non considerati (CCO 2009 , ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC, NCCN 2015)	La determinazione del DNA dell'EBV nel plasma può essere considerata entro 2 mesi dalla fine del trattamento nei carcinomi rinofaringei EBV-relati (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, AIOM 2015)
Riconoscimento precoce della progressione	1	5	Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013 , ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC)	La determinazione periodica del DNA dell'EBV nel plasma può essere considerata nel follow-up per carcinomi rinofaringei EBV-relati (AIOCC-AIRO-AIOM 2012, AIOM 2015, ESMO-EHNS-ESTRO 2012-NPC, NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	2	5	Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2013, CCO 2009 , AIOCC-AIRO-AIOM 2012, AIOM 2015, ESMO-EHNS-ESTRO 2012-NPC, ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC, NCCN 2015)	In assenza di indicazioni cliniche sono sconsigliati i marcatori ematici (AIOM 2015)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

EBV: Epstein-Barr Virus

TUMORI GERMINALI DEL TESTICOLO (PAGINA 1/4)

Totale Linee Guida esaminate: 12 (7 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	2	1	<p>Si raccomanda di non usare marcatori o altri test ematici per lo screening (ASCO 2010)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (USPSTF 2011, EAU 2015)</p>	
Diagnosi differenziale	3	5	<p>La determinazione dei marcatori (AFP, βhCG e LDH) è raccomandata prima della orchietomia in tutti i pazienti con sospetta neoplasia germinale del testicolo per facilitare il percorso diagnostico, per avere indicazioni prognostiche e per interpretare i valori post-orchietomia (ASCO 2010, SIGN 2011, AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>Marcatori raccomandati: AFP, βhCG e LDH (SIGN 2011, EAU 2015, EGCCCG 2013, NCCN 2015) Solo AFP e βhCG (ASCO 2010, ESMO 2013)</p> <p>Si raccomanda di non usare i marcatori 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 (ASCO 2010)</p> <p>Valori significativamente elevati di AFP portano a porre diagnosi di tumore germinale misto anche in un paziente con diagnosi istologica di seminoma puro, in quanto i seminomi puri non producono AFP. Valori di AFP poco elevati devono però essere interpretati con cautela (ASCO 2010)</p> <p>Si raccomanda di non usare i marcatori per valutare la possibile partenza da un tumore del testicolo di metastasi a origine ignota in quanto mancano evidenze per supportare questo tipo di utilizzo (ASCO 2010)</p> <p>In rari casi di pazienti di sesso maschile con una formazione primitiva nel testicolo, nel retroperitoneo, o nel mediastino anteriore, la cui estensione impone di iniziare con urgenza il trattamento, valori significativamente elevati di AFP e/o βhCG possono essere sufficienti per porre diagnosi di tumore germinale.</p> <p>In questi rari casi di pazienti critici il trattamento può essere iniziato senza attendere la diagnosi istologica (ASCO 2010, EAU 2015)</p> <p>Per il dosaggio della hCG si raccomanda di utilizzare metodi capaci di quantizzare la frazione βhCG totale, rappresentata dalla hCG intatta (dimero α/β) e del monomero di βhCG libero (ASCO 2010)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2015)</p>	<p>Valori elevati di marcatori possono essere associati anche alle sottoelencate cause, diverse dal tumore germinale del testicolo (ASCO 2010)</p> <p>AFP, possibili cause:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oncologiche: neoplasie diverse (ad esempio, tumori di stomaco, polmone, colon, pancreas) - fisiologiche: valori costituzionalmente elevati in alcuni individui (elevazioni modeste, in genere fra 15 e 30 ng/ml) - malattie benigne: epatite, cirrosi, ostruzione vie biliari, tossicità epatica da chemioterapia, abuso di alcool <p>βhCG possibili cause:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oncologiche: neoplasie diverse (ad esempio, tumori di vescica, rene, polmone, testa-collo, tratto gastroenterico, cervice, utero, vulva; tumori neuroendocrini, linfomi e leucosi) possono produrre elevazioni moderate del marcatore - fisiopatologiche: ipogonadismo secondario a orchietomia e chemioterapia (per cross-reattività con livelli incrementati di LH o produzione di hCG da parte dell'ipofisi) - fittizie: falsi positivi dovuti ad anticorpi eterofili <p>LDH, possibili cause:</p> <ul style="list-style-type: none"> - oncologiche: neoplasie diverse (ad esempio, linfoma, SCLC, sarcoma di Ewing, sarcoma osteogenico, melanoma) - fisiopatologiche: qualsiasi fattore che causi danno o lisi cellulare (ad esempio, esercizio intenso, malattie del fegato, infarto miocardico, malattie renali, emolisi, polmonite) <p>Per i tre marcatori sono segnalati incrementi transitori per lisi tumorale durante il trattamento, che si verificano in genere durante la prima settimana di terapia (ASCO 2010)</p> <p>L'unica utilità provata di LDH è per definire la prognosi nei pazienti con tumore germinale del testicolo metastatico (istologicamente provato), mai trattato con chemioterapia (ASCO 2010)</p>

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Bilancio di base prima e dopo orchietomia e prima di chemioterapia o chirurgia addizionale	4	5	<p>AFP, βhCG e LDH dovrebbero essere misurati prima della orchietomia e a brevi intervalli dopo l'orchietomia fino a normalizzazione o stabilizzazione dei valori (AHS 2013, ASCO 2010, SIGN 2011, SIU-ICUD-UICC 2011, AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>Dopo l'orchietomia AFP, βhCG e LDH dovrebbero essere misurati prima di qualsiasi ulteriore trattamento (AHS 2013, ASCO 2010, SIGN 2011, AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>I valori dei marcatori post-orchietomia, in associazione con imaging, dovrebbero essere usati per allocare i pazienti in gruppi con diversa prognosi (SIGN 2011)</p> <p>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) (AHS 2013, ASCO 2010, SIU-ICUD-UICC 2011, AIOM 2015, EAU 2015, ESMO 2013)</p> <p>Nel seminoma i valori dei marcatori post-orchietomia non dovrebbero essere usati per allocare i pazienti con linfonodi positivi o metastasi in gruppi con diversa prognosi né per prendere decisioni sulla terapia (ASCO 2010)</p> <p>AFP, βhCG e LDH dovrebbero essere determinati nei pazienti con metastasi retroperitoneali o mediastiniche all'esordio, prima di iniziare la chemioterapia per stabilire la classe di rischio e pianificare il trattamento (ASCO 2010, EGCCCG 2013)</p>	<p>Sequenze di determinazione dei marcatori suggerite</p> <ul style="list-style-type: none"> - prima dell'orchietomia e 24 ore dopo la orchietomia e settimanalmente in seguito fino a normalizzazione o stabilizzazione dei valori (SIGN 2011) - prima dell'orchietomia e 5-7 giorni dopo la orchietomia (EAU 2015) <p>Si raccomanda prudenza nell'interpretazione di livelli post-orchietomia leggermente elevati di AFP o βhCG perché possono non derivare da una disseminazione metastatica (SIU-ICUD-UICC 2011)</p> <p>Il tempo di dimezzamento di AFP e βhCG dopo la orchietomia deve essere valutato in quanto una emivita prolungata rispetto a valori attesi (5-7 giorni per AFP e 2-3 giorni per βhCG) può indicare la presenza di metastasi occulte. Una normale emivita non esclude però il rischio di metastasi (ASCO 2010, EAU 2015, EGCCCG 2013)</p> <p>Classificazione TNM per il tumore del testicolo (UICC, 2009, 7th edn.) per quanto riguarda i marcatori:</p> <p>SX marcatori non disponibili o non eseguiti</p> <p>S0 marcatori nei limiti di normalità</p> <p>S1 LDH (U/l) <1.5 x il livello superiore di normalità, e βhCG (mIU/ml) <5.000 e AFP (ng/ml) <1.000</p> <p>S2 LDH (U/l) 1.5-10 x il livello superiore di normalità o βhCG (mIU/ml) 5.000-50.000 o AFP (ng/ml) 1.000-10.000</p> <p>S3 LDH (U/l) >10 x il livello superiore di normalità o βhCG (mIU/ml) >50.000 o AFP (ng/ml) >10.000</p>

TUMORI GERMINALI DEL TESTICOLO (PAGINA 3/4)

Totale Linee Guida esaminate: 12 (7 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²																																																														
Riconoscimento precoce della progressione	5	5	<p>I marcatori 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 essere prolungato dopo il completamento delle terapie per 10 anni nei NSGCT e almeno per 5 anni nei seminomi (AHS 2013, ASCO 2010, SIGN 2011, SIU-ICUD-UICC 2011, AJOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>L'uso dei marcatori nel follow-up del seminoma in stadio I non è raccomandato (ASCO 2010)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (CCO 2014)</p>	<p>La determinazione di LDH non si è dimostrata utile nel follow-up (SIGN 2011)</p> <p>La periodicità dei controlli dei marcatori durante il follow-up varia in relazione allo stadio iniziale e alle scelte terapeutiche post-orchietomia. Le diverse linee guida riportano frequenze parzialmente diverse, di cui si riportano in seguito i tempi minimi e massimi (AHS 2013, ASCO 2010, EAU 2015, NCCN 2015)</p> <p>SEMINOMA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadio</th> <th>Anni dopo il completamento della terapia</th> <th>Frequenza di monitoraggio consigliata (min-max)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Stadio I</td> <td>1</td> <td>ogni 2-6 mesi</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ogni 3-6 mesi</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ogni 4-12 mesi</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>ogni 4-12 mesi</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ogni 6-12 mesi</td> </tr> <tr> <td></td> <td>In seguito</td> <td>ogni 12 mesi</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Stadi IIA, IIB, IIC, IID, III</td> <td>1</td> <td>ogni 2-4 mesi</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ogni 3-4 mesi</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ogni 4-6 mesi</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>ogni 4-12 mesi</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ogni 6-12 mesi</td> </tr> <tr> <td></td> <td>In seguito</td> <td>ogni 12 mesi</td> </tr> </tbody> </table> <p>NON SEMINOMA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stadio</th> <th>Anni dopo il completamento della terapia</th> <th>Frequenza di monitoraggio consigliata (min-max)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Stadio I SO</td> <td>1</td> <td>ogni 1-3 mesi</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ogni 2-6 mesi</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ogni 3-6 mesi</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>ogni 3-12 mesi</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ogni 6-12 mesi</td> </tr> <tr> <td></td> <td>In seguito</td> <td>ogni 12 mesi</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Stadi I St, II, III</td> <td>1</td> <td>ogni 1-3 mesi</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>ogni 2-6 mesi</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ogni 3-6 mesi</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>ogni 3-12 mesi</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>ogni 6-12 mesi</td> </tr> <tr> <td></td> <td>In seguito</td> <td>ogni 12 mesi</td> </tr> </tbody> </table>	Stadio	Anni dopo il completamento della terapia	Frequenza di monitoraggio consigliata (min-max)	Stadio I	1	ogni 2-6 mesi	2	ogni 3-6 mesi	3	ogni 4-12 mesi	4	ogni 4-12 mesi	5	ogni 6-12 mesi		In seguito	ogni 12 mesi	Stadi IIA, IIB, IIC, IID, III	1	ogni 2-4 mesi	2	ogni 3-4 mesi	3	ogni 4-6 mesi	4	ogni 4-12 mesi	5	ogni 6-12 mesi		In seguito	ogni 12 mesi	Stadio	Anni dopo il completamento della terapia	Frequenza di monitoraggio consigliata (min-max)	Stadio I SO	1	ogni 1-3 mesi	2	ogni 2-6 mesi	3	ogni 3-6 mesi	4	ogni 3-12 mesi	5	ogni 6-12 mesi		In seguito	ogni 12 mesi	Stadi I St, II, III	1	ogni 1-3 mesi	2	ogni 2-6 mesi	3	ogni 3-6 mesi	4	ogni 3-12 mesi	5	ogni 6-12 mesi		In seguito	ogni 12 mesi
Stadio	Anni dopo il completamento della terapia	Frequenza di monitoraggio consigliata (min-max)																																																																
Stadio I	1	ogni 2-6 mesi																																																																
	2	ogni 3-6 mesi																																																																
	3	ogni 4-12 mesi																																																																
	4	ogni 4-12 mesi																																																																
	5	ogni 6-12 mesi																																																																
	In seguito	ogni 12 mesi																																																																
Stadi IIA, IIB, IIC, IID, III	1	ogni 2-4 mesi																																																																
	2	ogni 3-4 mesi																																																																
	3	ogni 4-6 mesi																																																																
	4	ogni 4-12 mesi																																																																
	5	ogni 6-12 mesi																																																																
	In seguito	ogni 12 mesi																																																																
Stadio	Anni dopo il completamento della terapia	Frequenza di monitoraggio consigliata (min-max)																																																																
Stadio I SO	1	ogni 1-3 mesi																																																																
	2	ogni 2-6 mesi																																																																
	3	ogni 3-6 mesi																																																																
	4	ogni 3-12 mesi																																																																
	5	ogni 6-12 mesi																																																																
	In seguito	ogni 12 mesi																																																																
Stadi I St, II, III	1	ogni 1-3 mesi																																																																
	2	ogni 2-6 mesi																																																																
	3	ogni 3-6 mesi																																																																
	4	ogni 3-12 mesi																																																																
	5	ogni 6-12 mesi																																																																
	In seguito	ogni 12 mesi																																																																

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Monitoraggio terapia malattia avanzata	2	5	<p>I marcatori dovrebbero essere usati prima, durante e dopo la terapia (AHS 2013, ASCO 2010, AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>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, imaging e livelli dei marcatori (AHS 2013, ASCO 2010, AIOM 2015, EAU 2015, EGCCCG 2013, ESMO 2013, NCCN 2015)</p> <p>Non-seminomi: la determinazione di AFP e βhCG è raccomandata all'inizio di ogni ciclo di chemioterapia – senza peraltro ritardare l'inizio del ciclo per attendere i risultati – e al termine del trattamento (ASCO 2010)</p> <p>Seminomi: L'uso dei marcatori non è raccomandato nel monitoraggio durante la terapia, ma dovrebbero essere misurati al termine del trattamento, perché un incremento indica progressione e suggerisce la necessità di una terapia di salvataggio (ASCO 2010)</p>	<p>Nei non-seminomi, livelli in aumento di AFP e/o βhCG durante la chemioterapia implicano di solito una progressione di malattia e la necessità di cambiare regime terapeutico (ASCO 2010)</p> <p>I marcatori possono mostrare incrementi dovuti a lisi tumorale durante il primo ciclo di chemioterapia. Il marcatore va ripetuto a metà del secondo ciclo e se inizia a scendere l'incremento transitorio non indica una mancata risposta alla terapia (ASCO 2010)</p>

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

IGCCC: International Germ Cell Cancer Collaborative Group

LH: ormone luteotropo (Luteotropic Hormone)

NSGCT: Non-seminomatous Germ Cell Tumor

SCLC: Small Cell Lung Cancer

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (PAGINA 1/3)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio (familiarità)	3	2	Scenario valutato, marcatori non considerati (AAACE-AME-ETAM 2010 , ATA 2009 , BTA 2014 , AIOCC-AIOM 2012)	Principali fattori di rischio per il cancro della tiroide: irradiazione del collo nell'infanzia; gozzo endemico; storia personale o familiare di adenoma tiroideo; storia familiare di cancro della tiroide (BTA 2014) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NCCN 2015)
Diagnosi differenziale	4	3	La determinazione routinaria della Tg per la valutazione iniziale dei noduli tiroidei non è raccomandata (AAACE-AME-ETAM 2010 , ATA 2009 , BTA 2014 , NCCN 2015) In caso di lesione suggestiva per adenoma paratiroideo intratiroideo alla ecografia, determinare calcemia e PTH (AAACE-AME-ETAM 2010 , AIOCC-AIOM 2012) Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2015 , ESMO 2012)	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 (ATA 2009)
Bilancio di base	3	3	La determinazione routinaria preoperatoria della Tg non è raccomandata (ATA 2009 , BTA 2014) La determinazione routinaria preoperatoria della Tg può essere utile per identificare potenziali valori falsi negativi dovuti ad anticorpi eterofili (AAACE-AME-ETAM 2010) In caso di linfonodi sospetti alla ecografia la natura metastatica della lesione può essere confermata dalla determinazione delle Tg nel liquido di lavaggio dell'ago usato per la biopsia (AAACE-AME-ETAM 2010)	C'è limitata evidenza che valori preoperatori elevati di Tg siano predittivi per una maggiore sensibilità delle Tg nel monitoraggio (ATA 2009) Marcatori suggeriti nel ca. differenziato: Tg, AbTg (AIOCC-AIOM 2012) Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2012, NCCN 2015)

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (PAGINA 2/3) **Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)**

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Risposta al trattamento primario	2	3	<p>Una determinazione postoperatoria basale di Tg dovrebbe essere fatta preferibilmente non prima di 6 settimane dopo la chirurgia o la RRA (BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)</p> <p>Per verificare la assenza di malattia residua la Tg dovrebbe essere misurata dopo sospensione della terapia sostitutiva o stimolo con rhTSH circa 12 mesi dopo l'ablazione (ATA 2009, BTA 2014)</p> <p>Dopo la chirurgia iniziale e la RRA e prima della valutazione della risposta a 9-12 mesi, il TSH dovrebbe essere soppresso sotto 0.1 mU/l (BTA 2014)</p> <p>I pazienti che non hanno ricevuto RRA non richiedono soppressione del TSH, che dovrebbe essere mantenuto nel range basso di normalità (0.3-2.0 mU/l) (BTA 2014)</p> <p>Gli AbTg dovrebbero essere misurati con metodi quantitativi contemporaneamente alla Tg. Se positivi, il dosaggio dovrebbe essere ripetuto a intervalli regolari (~6 mesi) (BTA 2014)</p> <p>Anche se inizialmente negativi, gli AbTg dovrebbero essere comunque misurati quando si richiede la Tg (ATA 2009, BTA 2014)</p> <p>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 i criteri di Dynamic Risk Stratification, che si basano su dosaggio della Tg stimolata (sospensione della terapia sostitutiva o stimolo con rhTSH), ecografia e, eventualmente, scintigrafia total body con ¹²⁵I (BTA 2014, NCCN 2015)</p> <p>Il grado di soppressione del TSH va stabilito in base alla risposta valutata secondo il Dynamic Risk Stratification (ATA 2009, BTA 2014, NCCN 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risposta eccellente: TSH mantenuto nel range basso di normalità (0.3-2 mU/l) - Risposta intermedia: TSH mantenuto fra 0.1 e 0.5 mU/l per 5-10 anni, poi rivalutare - Risposta incompleta: TSH soppresso sotto 0.1 mU/l indefinitamente (compatibilmente con controindicazioni) 	<p>Valori misurabili di Tg sono suggestivi per malattia residua (BTA 2014)</p> <p>La Tg dovrebbe essere misurata al 5 giorno dopo la prima iniezione di rhTSH (BTA 2014)</p> <p>Dopo sospensione della terapia sostitutiva la Tg dovrebbe essere misurata dopo aver raggiunto valori di TSH >30 mU/l (BTA 2014)</p> <p>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 (ATA 2009, BTA 2014)</p> <p>La Tg dovrebbe essere misurata con un metodo calibrato contro lo standard CRM-457 (ATA 2009)</p> <p>Dynamic Risk Stratification</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risposta eccellente (rischio basso): tutti i seguenti (i) Tg soppressa e stimolata <1 µg/l*, (ii) ecografia negativa, (iii) altro imaging negativo (se eseguito) - Risposta intermedia (rischio intermedio): qualsiasi dei seguenti (i) Tg soppressa <1 µg/l* e stimolata ≥1 ma <10 µg/l*, (ii) ecografia positiva per linfonodi non specifici <1 cm, (iii) altro imaging con positività non specifica. - Risposta incompleta (rischio alto): qualsiasi dei seguenti (i) Tg soppressa ≥1 µg/l* o Tg stimolata ≥10 µg/l*, (ii) valori di Tg in aumento, (iii) nuovi o persistenti segni di malattia all'imaging. <p>* escludere interferenze da AbTg (BTA 2014)</p>

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (PAGINA 3/3)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Riconoscimento precoce della progressione	2	3	<p>Ad ogni visita di controllo, eseguire la determinazione di Tg, AbTg e TSH più l'ecografia (ATA 2009, BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)</p> <p>Nei pazienti a rischio basso è suggerita una determinazione annuale di Tg mantenendo la terapia sostitutiva (ATA 2009, BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012)</p> <p>Non è normalmente necessario determinare la Tg più frequentemente di 3 mesi (BTA 2014)</p> <p>I pazienti nei quali la Tg basale rimane persistentemente misurabile durante la terapia soppressiva o mostra incrementi in valutazioni successive richiedono ulteriori indagini (BTA 2014)</p> <p>Dopo la prima scintigrafia total body successiva alla RRA i pazienti con basso rischio che hanno Tg indosabile con AbTg assenti ed ecografia negativa non necessitano di controllo routinario con scintigrafia total body (ATA 2009)</p> <p>Un singolo valore elevato di Tg deve essere confermato ripetendo il test prima di procedere con altre indagini o approcci terapeutici (BTA 2014)</p> <p>Un valore elevato di Tg dovrebbe indurre a una accurata ecografia del collo (BTA 2014)</p>	<p>La periodicità dei controlli è compresa fra 6 e 12 mesi e dipende dal grado di rischio del paziente (ATA 2009, BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)</p> <p>Gli AbTg dovrebbero essere misurati con metodi quantitativi contemporaneamente alla Tg. Se positivi, il dosaggio dovrebbe essere ripetuto a intervalli regolari (~6 mesi) (BTA 2014)</p> <p>Anche se inizialmente negativi, gli AbTg dovrebbero essere comunque misurati quando si richiede la Tg (ATA 2009, BTA 2014)</p> <p>Il TSH dovrebbe essere determinato contemporaneamente alla Tg per aiutare nell'interpretazione del risultato (BTA 2014)</p> <p>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 (ATA 2009, BTA 2014)</p> <p>La Tg dovrebbe essere misurata con un metodo calibrato contro lo standard CRM-457 (ATA 2009)</p>
Monitoraggio terapia malattia avanzata	2	1	<p>In presenza di malattia persistente o metastatica dovrebbe essere mantenuto un livello indosabile di TSH (<0.1 mU/l) (ATA 2009, ESMO 2012)</p>	<p>È incerto se il trattamento empirico con ¹³¹I dei pazienti con Tg aumentata offra beneficio in confronto alla sorveglianza attiva (BTA 2014)</p>

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

AbTg: Anticorpi antitireoglobulina

PTH: paratormone

rhTSH: TSH umano ricombinante

RRA: terapia complementare radiometabolica con ¹³¹I (Radioiodine remnant ablation)

TSH: Tireotropina (Thyroid-stimulating hormone)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio (familiarità)	3	2	In caso di forte evidenza presuntiva che un ca. midollare sia ereditario, considerare lo screening dei familiari portatori di specifiche mutazioni con la determinazione della Ct dopo stimolazione a partire dai 5 anni di età (BTA 2014) Scenario valutato, marcatori non considerati (ATA 2015, AIOCC-AIRO-AIOM 2012)	In caso di ca. midollare ereditario la valutazione genetica delle specifiche mutazioni dovrebbe essere offerta ai familiari (AAACE-AME-ETAM 2010, ATA 2015, BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, NCCN 2015) L'approccio tradizionale di valutare la Ct dopo stimolazione non viene più raccomandato per identificare i pazienti con ca. midollare perché la Ct non è un marcatore adeguatamente specifico e sensibile (NCCN 2015)
Diagnosi differenziale	4	3	La determinazione della Ct può essere utile nella valutazione iniziale di un nodulo tiroideo (AAACE-AME-ETAM 2010, ESMO 2012) La determinazione della Ct e del CEA può essere utile nel sospetto di un ca. midollare, ma non è raccomandata di routine per tutti i noduli tiroidei (BTA 2014, NCCN 2015) La determinazione della Ct deve essere eseguita in caso di pazienti con familiarità o sospetto clinico di ca. midollare o MEN 2 (AAACE-AME-ETAM 2010) La decisione se determinare la Ct in pazienti con gozzo nodulare è lasciata al medico in base alla situazione clinica (ATA 2015) In caso di valori di Ct elevati, il test deve essere ripetuto in condizioni basali; se confermato, può essere utile un test di stimolazione (con pentagastrina o infusione di calcio) (AAACE-AME-ETAM 2010, BTA 2014) Quando la citologia da agoaspirato è inconclusiva o sospetta per ca. midollare, dovrebbero essere misurati nel liquido di lavaggio dell'ago Ct, CgA, CEA e Tg (ATA 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (NICE 2015, AIOCC-AIRO-AIOM 2012)	Valori elevati di Ct sono associati anche alle seguenti cause, diverse dal ca. midollare della tiroide (AAACE-AME-ETAM 2010, ATA 2015) <ul style="list-style-type: none"> - oncologiche: 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 - condizioni diverse: consumo di alcool, abitudine al fumo, anticorpi eterofili contro la Ct - 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 con pentagastrina o calcio (ATA 2015)

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (PAGINA 2/3)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (4 LBE, 3 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Bilancio di base	3	3	<p>Nei pazienti con nodulo tiroideo e diagnosi citologica o istologica di ca. midollare si dovrebbero determinare i valori basali di Ct e CEA ed eseguire la ricerca della mutazione del RET (ATA 2015, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015)</p> <p>Metanefrina e normetanefrina (nelle urine delle 24 ore o plasmatiche) e calcemia dovrebbero essere misurate per escludere la presenza di feocromocitoma e di iperparatiroidismo prima della chirurgia (ATA 2015, BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015) anche in assenza di familiarità o sintomi (BTA 2014)</p>	<p>La possibilità di un risultato falso positivo di Ct dovrebbe essere considerata nei casi con valori di Ct non coerenti con la situazione clinica (ATA 2015)</p> <p>Una stadiazione sistemica è indicata nei pazienti con linfonodi positivi e Ct >400 pg/ml (BTA 2014)</p> <p>In pazienti con ca. midollare avanzato, una marcata elevazione di CEA con Ct bassa, oppure valori bassi sia di Ct che di CEA indicano una neoplasia scarsamente differenziata (ATA 2015)</p> <p>In caso di linfonodi sospetti alla ecografia la natura metastatica potrebbe essere confermata misurando Ct (e Tg - vedi ca. differenziato) nel liquido di lavaggio dell'ago usato per la agobiopsia (ACE-AME-ETAM 2010)</p>
Risposta al trattamento primario	2	3	<p>Il clinico dovrebbe considerare i valori postoperatori di Ct per predire la prognosi e per pianificare il follow-up (ATA 2015, BTA 2014, ESMO 2012, NCCN 2015)</p> <p>Ct e CEA dovrebbero essere misurati entro 3 mesi dall'intervento (non prima di 15 giorni dopo la tiroidectomia) e successivamente a 6 mesi (ATA 2015, BTA 2014, NCCN 2015)</p>	<p>I pazienti con Ct postoperatoria <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 (ATA 2015, ESMO 2012)</p> <p>I pazienti con Ct postoperatoria >150 pg/ml dovrebbero essere valutati con imaging estensivo, sia locale che generale (fegato, osso, etc.) (ATA 2015, ESMO 2012)</p> <p>In pazienti sottoposti a tiroidectomia parziale, il completamento della tiroidectomia è raccomandata se si è rilevata la mutazione del RET, se la Ct postoperatoria è elevata o se l'imaging indica malattia residua (ATA 2015)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (AIOCC-AIRO-AIOM 2012)</p>

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Riconoscimento precoce della progressione	2	3	Ct e CEA dovrebbero essere misurati periodicamente (ATA 2015, BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012, NCCN 2015) Il tempo di raddoppiamento di Ct e CEA correla con la progressione del tumore ed è un utile indicatore prognostico per la ricaduta e la sopravvivenza (BTA 2014, ESMO 2012, NCCN 2015)	Periodicità di monitoraggio: – Ogni 6 mesi per 1 anno e annualmente in seguito nei pazienti con valori non misurabili di Ct e normali di CEA (ATA 2015, NCCN 2015) – Almeno ogni 6 mesi nei pazienti con valori di Ct misurabili e positivi di CEA, per calcolare il tempo di raddoppiamento (ATA 2015, BTA 2014, NCCN 2015) Valori in aumento di CEA con Ct stabile o in diminuzione sono considerati un indicatore di malattia scarsamente differenziata (ATA 2015) Per calcolare il tempo di raddoppiamento sono necessari almeno 4 valori di Ct/CEA. Un algoritmo calcolatore è disponibile in rete (BTA 2014) Un tempo di raddoppiamento <6 mesi è un fattore prognostico negativo (BTA 2014) Metastasi a distanza sono presenti nel 50% dei casi con valori di Ct di 5.000 pg/ml, e virtualmente sempre presenti con valori di Ct superiori a 20.000 pg/ml (ATA 2015) 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 un restaging con tecniche di imaging (BTA 2014, NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	2	3	I livelli basali di Ct e CEA dovrebbero essere determinati nel ca. midollare avanzato (ATA 2015) 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 e tempo di raddoppiamento di Ct e CEA maggiore di 2 anni (ATA 2015) Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (BTA 2014, AIOCC-AIRO-AIOM 2012, ESMO 2012)	Scenario valutato, marcatori non considerati (NCCN 2015)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE
2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

CARCINOMA DELLA VESCICA (PAGINA 1/2)

Totale Linee Guida esaminate: 15 (7 LBE, 8 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening	1	4	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (USPSTF 2011 , EAU 2015-NM)	Non ci sono evidenze per valutare benefici e rischi dello screening del carcinoma vescicale in soggetti asintomatici (USPSTF 2011 , EAU 2015-NM) Lo screening nella popolazione generale non è raccomandato (EAU 2015-NM, ESMO 2014) Scenario valutato, marcatori non considerati (AIOM 2015, EAU 2015-UT, ESMO 2014)
Diagnosi differenziale	2	8	I marcatori non possono sostituire la cistoscopia nell'approccio diagnostico di un caso sospetto per ca. della vescica (NICE 2015-BC , AURO 2010, EAU 2015-NM) Marcatori urinari (come il NMP22) possono essere utilizzati come esami complementari alla cistoscopia in un contesto diagnostico specialistico (NICE 2015-BC , EAU 2015-NM) Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NICE 2015-SC , AIOM 2015, EAU 2015-MI, ESMO 2014)	Non vi sono evidenze relative all'accuratezza diagnostica per un sospetto carcinoma vescicale dei marcatori urinari NMP22 o MCM5 in un contesto di medicina primaria (NICE 2015-SC) I marcatori urinari disponibili non hanno mostrato accuratezza diagnostica adeguata per rappresentare una valida alternativa alla citologia urinaria (AIOM 2015, AURO 2010, EAU 2015-MI, EAU 2015-NM, ESMO 2014) Scenario valutato, marcatori non considerati (EAU 2015-UR, EAU 2015-UT, NCCN 2015)
Bilancio di base	4	8	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (NICE 2015-BC) Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013-MI , AHS 2013-NM , AHS 2013-UT , AIOM 2015, AURO 2010, EAU 2015-MI, EAU 2015-NM, EAU 2015-UR, EAU-2015 UT, ESMO 2014, NCCN 2015)	L'utilità dei marcatori disponibili per predire la prognosi non è stata chiaramente stabilita (NICE 2015-BC)
Risposta al trattamento primario	0	0	Scenario non considerato dalle LBE	

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Riconoscimento precoce e della progressione	5	8	<p>Non utilizzare i marcatori (e la citologia) in sostituzione alla cistoscopia per il follow-up (NICE 2015-BC, AIOM 2015, EAU 2015-NM, ESMO 2014)</p> <p>Non usare i marcatori (e la citologia) in associazione alla cistoscopia per il follow-up dopo il trattamento nelle forme a basso rischio (NICE 2015-BC, AIOM 2015)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (AHS 2013-MI, AHS 2013-NM, AHS 2013-UT, CUA 2013, EAU 2015-MI, EAU 2015-UR, EAU 2015-UT)</p>	<p>I marcatori urinari disponibili non hanno mostrato accuratezza diagnostica adeguata per rappresentare una valida alternativa alla citologia urinaria (AIOM 2015, AURO 2010, ESMO 2014, NCCN 2015)</p> <p>L'uso dei marcatori urinari è da considerare opzionale (NCCN 2015)</p> <p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AURO 2010)</p>
Monitoraggio terapia malattia avanzata	3	5	<p>Scenario valutato; criteri di monitoraggio della risposta (inclusi marcatori) non considerati (AHS 2013-MI, AHS 2013-UT, NICE 2015-BC, AURO 2010, ESMO 2014, NCCN 2015)</p>	<p>Attualmente nessun marcatore può essere raccomandato nella pratica clinica perché i marcatori non hanno un impatto nella previsione della prognosi, nelle decisioni terapeutiche e nel monitoraggio della terapia (EAU 2015-MI)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (AIOM 2015)</p>

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

CARCINOMA DELLE VIE BILIARI (PAGINA 1/2)

Totale Linee Guida esaminate: 7 (2 LBE, 5 LBC)

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Screening gruppi a rischio	1	2	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACG 2014)	<p>Non ci sono evidenze che dimostrino il valore della sorveglianza nei pazienti con colangite sclerosante asintomatici (ACG 2014, AASLD 2010, SIGE 2010)</p> <p>I pazienti con colangite sclerosante dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per almeno 2 anni di follow-up (SIGE 2010)</p> <p>L'approccio suggerito per la sorveglianza dei pazienti con colangite sclerosante si basa su CA19.9 e una tecnica di imaging (SIGE 2010)</p> <p>Non ci sono evidenze che dimostrino il valore del CA19.9 come modalità di screening nei pazienti con colangite sclerosante asintomatici (AASLD 2010, SIGE 2010)</p>
Diagnosi differenziale	2	5	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ACG 2014, NICE 2015, AIRO 2012, NCCN 2015, SIGE 2010)	<p>Il CA19.9 può essere utilizzato assieme ad altre indagini nell'approccio diagnostico delle Lesioni Occupanti Spazio (LOS) del fegato in caso di sospetto colangiocarcinoma, ma ha bassa sensibilità e specificità (ACG 2014, AASLD 2010, AIRO 2012, SIGE 2010)</p> <p>Non ci sono evidenze riguardanti l'accuratezza diagnostica del CA19.9 quando utilizzato nella medicina primaria nei casi sospetti di carcinoma della colecisti (NICE 2015)</p> <p>Valori elevati di CA19.9 sono associati anche a cause diverse dal tumore biliare (AASLD 2010, AIRO 2012, NCCN 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> - oncologiche: neoplasie di stomaco, pancreas - malattie benigne: ittero, litiasi biliare, colangite batterica <p>Il CA19.9 non è misurabile in pazienti con antigeno Lewis negativo (AASLD 2010)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2011)</p>
Bilancio di base	1	3	Scenario valutato, marcatori non considerati (ACG 2014)	<p>CEA e CA19.9 possono essere usati in associazione con diagnostica di imaging (AIRO 2012, NCCN 2015)</p> <p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (SIGE 2010)</p>

SCENARIO	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ¹	NOTE ²
Risposta al trattamento primario	0	1	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2011)
Riconoscimento precoce della progressione	0	3	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AIRO 2012, NCCN 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2011)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	0	3	Scenario non considerato dalle LBE	Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2011) CEA e CA19.9 possono essere considerati in caso di ripresa di malattia nella rivalutazione del paziente (NCCN 2015) Il CA19.9 può essere utilizzato dopo decompressione biliare (NCCN 2015) Scenario valutato; criteri di valutazione della risposta (inclusi marcatori) non considerati (SIGE 2010)

1. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

2. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) (PAGINA 1/6)

Totale Linee Guida esaminate: 11 (1 LBE, 10 LBC)

SCENARIO	TIPO DI NET	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ²	NOTE ³
Diagnosi differenziale e bilancio di base	Torace (Bronco-polmonare o timico)	0	4	<p>La valutazione basale con marcatori dovrebbe essere limitata alla CgA (ENETS 2015, ESMO 2012-BT, NANETS 2010, NANETS 2013)</p> <p>Un secondo marcatore potenzialmente utile è la NSE (ESMO 2012-BT, NANETS 2010)</p>	<p>Un incremento isolato di un marcatore non è sufficiente per la diagnosi, che deve essere confermata dalla istologia (NANETS 2010)</p> <p>I livelli di CgA possono correlare con la estensione del tumore (NANETS 2010)</p> <p>I marcatori possono essere negativi anche in presenza della neoplasia (NANETS 2010)</p>
	Stomaco, duodeno e pancreas	0	6	<p>In caso di sospetto diagnostico di gastrinoma e sindrome di Zollinger Ellison (ZES) sono raccomandati: gastrinemia a digiuno e pH gastrico e gastrinemia dopo stimolo con secretina (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)</p> <p>In caso di sospetto diagnostico di insulinoma sono raccomandati: glicemia, insulinemia, C-peptide sierico basali e test del digiuno (determinazione dei tre parametri in un periodo di 72 ore di digiuno) (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)</p> <p>La CgA può essere misurata come marcatore generico anche nei NET non funzionanti (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)</p> <p>La CgA non dovrebbe essere utilizzata come screening nell'approccio a pazienti che presentano generici sintomi gastrointestinali potenzialmente riferibili anche ad un NET (AIOM 2015, ENETS 2012)</p> <p>Il sospetto diagnostico di forme rare di NET funzionanti può suggerire la determinazione di marcatori specifici: glucagone, VIP, PP, somatostatina, GH (AIOM 2015, ENETS 2012, NANETS 2010)</p>	<p>La gastrina deve essere misurata a digiuno e dopo sospensione per almeno 1 settimana degli inibitori della pompa protonica (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)</p> <p>Una gastrinemia basale >10 volte rispetto al valore massimo normale con pH gastrico <2 è altamente indicativa per diagnosi di ZES (AIOM 2015, ENETS 2012, NANETS 2010, NCCN 2015)</p> <p>Un incremento dopo stimolo di almeno 120 pg/ml rispetto al valore basale è indicativo di ZES (AIOM 2015, NANETS 2010)</p> <p>Criteri decisionali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - livelli basali di insulina ≥ 6 U/ml (≥ 36 pmol/l); 3 U/l ICMA) e di C-peptide > 200 pmol/L associati a ipoglicemia ≤ 2.2 mmol/l (≤ 40 mg/dl) (AIOM 2015, ENETS 2012, NANETS 2010) - test del digiuno: glicemia ≤ 2.2 mmol/l (≤ 40 mg/dl) con insulina e C-peptide non soppressi quando il paziente presenta sintomi (AIOM 2015, ENETS 2012) <p>CgA. Possibili falsi positivi per gastrite cronica atrofica, infezione da Helicobacter pylori, inibitori della pompa protonica, malattie infiammatorie croniche, ipertensione (AIOM 2015, NANETS 2013)</p> <p>CgA. Possibili falsi negativi nei pazienti trattati con analoghi della somatostatina che possono inibire la CgA indipendentemente dalla riduzione della massa tumorale (NANETS 2010)</p> <p>In pazienti con NET scarsamente differenziati e CgA normale, la NSE plasmatica può essere di aiuto come marcatore generico (ESMO 2012-GEP)</p>

SCENARIO	TIPO DI NET	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ²	NOTE ³
Diagnosi differenziale e bilancio di base	Digiuno, ileo, appendice e cieco	0	5	In caso di sospetto diagnostico di sindrome da carcinoidi sono raccomandati: dosaggio di 5-HIAA nelle urine delle 24 ore e di CgA (AIOM 2015, ESMO 2012-GEP, NANETS 2013, NCCN 2015) Il solo incremento dei marcatori non è sufficiente a porre la diagnosi, che richiede sempre conferma istologica (NANETS 2010) L'utilizzo del dosaggio del 5-HIAA e/o della CgA non è consigliabile nell'approccio al paziente con diarrea in assenza di una diagnosi di NET (AIOM 2015)	Almeno 48 ore prima della raccolta delle urine per il dosaggio di 5-HIAA il paziente deve astenersi dal fumo ed evitare cibi e bevande che possono causare incrementi del marcatore (ananas, banana, pompelmo, kiwi, avocado, prugne, melone, frutta secca, datteri, melanzane, pomodoro, formaggi stagionati, miele, alcoolici) (AIOM 2015, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015)
	Colon distale e retto	0	4	In caso di sospetto diagnostico è suggerita la determinazione della CgA (ENETS 2012, NANETS 2013) La determinazione routinaria di 5-HIAA non è consigliata in assenza di sintomi specifici (ENETS 2012, NANETS 2010, NANETS 2013) Nei NET a localizzazione rettale la determinazione di PP, somatostatina e PYY può essere utile (ENETS 2012, ESMO 2012-GEP)	La CgA è spesso negativa nei casi con tumore localizzato (NANETS 2013)
	Feocromocitoma e paraganglioma	1	4	In caso di sospetto diagnostico di feocromocitoma e paraganglioma si raccomandano i seguenti esami: metanefrine plasmatiche frazionate o libere urinarie (ES 2014, ESMO 2012-ADR, NANETS 2010, NANETS 2013, NCCN 2015) Per la determinazione delle metanefrine si suggerisce di utilizzare la cromatografia liquida con spettrometria di massa o detector elettrochimico piuttosto che altri metodi (ES 2014) Per la determinazione delle metanefrine nel plasma si suggerisce che il paziente rimanga in posizione supina per almeno 30 minuti prima del prelievo (ES 2014, NANETS 2010, NANETS 2013) Nei casi con elevazioni di normetanefrina borderline (che interessano un quarto di tutti i pazienti con feocromocitoma o paraganglioma), il test di soppressione con clonidina e determinazione della normetanefrina plasmatica è utile per distinguere i veri positivi dai falsi positivi (ES 2014, NANETS 2010)	Numerosi studi indipendenti hanno confermato che la determinazione delle metanefrine frazionate (normetanefrina e metanefrina) nel plasma o nelle urine ha sensibilità diagnostica superiore rispetto alle catecolamine (NANETS 2010, NANETS 2013) L'assunzione di cibo, bevande con caffeina, fumo e attività fisica pesante devono essere evitati almeno 8-12 ore prima del prelievo per il dosaggio delle metanefrine (NANETS 2010)

TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) (PAGINA 3/6)¹

Totale Linee Guida esaminate: 11 (1 LBE, 10 LBC)

SCENARIO	TIPO DI NET	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ²	NOTE ³
Risposta al trattamento primario	Fecromocitoma e paraganglioma	1	0	Si suggerisce di misurare la metanefrina nel plasma o nelle urine per valutare la eventuale persistenza di malattia (ES 2014)	
	Torace	0	5	È consigliato un monitoraggio a lungo termine comprendente anche la determinazione di CgA (ENETS 2015, NANETS 2010) se inizialmente elevata (NANETS 2013, NCCN 2015) ACTH e 5-HIAA possono essere considerati se inizialmente elevati (NANETS 2010, NANETS 2013) NSE può essere considerata se inizialmente elevata (ESMO 2012-BT)	Possibili schemi di follow-up: - 3, 6 e 12 mesi il primo anno, ogni 12 mesi il 2 anno e poi ogni 3 anni a lungo termine (ENETS 2015) - 3, 6 e 12 mesi il primo anno, poi ogni 6-12 mesi per almeno 7 anni (NANETS 2010) - Ogni 3-6 mesi nelle forme atipiche e ogni 2 o 3 anni nelle forme tipiche per 15 anni (ESMO 2012-BT) - 3-6 mesi dopo la chirurgia e quindi ogni anno per almeno 10 anni (NCCN 2015)
	Stomaco e pancreas	0	6	Il follow-up, assieme alle indagini di imaging, dovrebbe includere: - Tumori ben differenziati non funzionanti: CgA (AIOM 2015, ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NANETS 2010, NANETS 2013) e NSE se CgA negativa (ESMO 2012-GEP) - Gastrinoma: gastrina (ENETS 2012), CgA (NANETS 2013, NCCN 2015) - Insulinoma: insulina, C-peptide e proinsulina (ENETS 2012, NCCN 2015)	Possibili schemi di follow-up: - Tumori rimossi per via endoscopica: 6, 24 e 36 mesi (ENETS 2012) - Tumori rimossi per via chirurgica: 6 e 12 mesi, poi annualmente per almeno 3 anni (ENETS 2012) - Gastrinoma: 3-6 mesi dopo la chirurgia radicale e poi ogni anno se stabile (ENETS 2012) 3-12 mesi dopo la chirurgia radicale e poi ogni anno (NCCN 2015) - Insulinoma: ogni anno (ENETS 2012) per un massimo di 10 anni (NCCN 2015)
	Digiuno, ileo e cieco	0	2	Eseguire periodicamente la determinazione di CgA e 5-HIAA (ENETS 2012) se inizialmente elevati (NANETS 2013) La NSE non ha un ruolo in queste neoplasie (ENETS 2012)	
	Colon distale e retto	0	3	Considerare la CgA (NANETS 2010) o altri marcatori ormonali specifici se inizialmente elevati (NANETS 2013) La determinazione routinaria del 5-HIAA o della serotonina plasmatica non è raccomandata (NANETS 2010, NCCN 2015)	Possibili schemi di follow-up per le forme del retto - 3-12 mesi dopo la chirurgia radicale e poi ogni anno per 10 anni (NCCN 2015)

TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) (PAGINA 4/6)¹ Totale Linee Guida esaminate: 11 (1 LBE, 10 LBC)

SCENARIO	TIPO DI NET	LBE	LBC	SINTESE RACCOMANDAZIONI ²	NOTE ³
Riconoscimento precoce e della progressione	Feocromocitoma e paraganglioma	1	3	<p>Si suggerisce il monitoraggio con marcatori (metanefrine plasmatiche o urinarie) per tutta la vita (ES 2014, ESMO 2012-ADR, NANETS 2013, NCCN 2015)</p> <p>La CgA può essere considerata nei tumori che non producono livelli significativi di metanefrine per difetti enzimatici (NANETS 2013)</p>	<p>Possibili schemi di follow-up</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3-6 mesi dopo la chirurgia radicale e poi ogni 6-12 mesi per almeno 7 anni (NANETS 2013) - da 3 a 12 mesi dopo la chirurgia radicale, poi ogni 6-12 mesi fino a 3 anni e ogni anno da 4 a 10 anni (NCCN 2015)
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Torace	0	5	<p>Monitorare regolarmente i pazienti con imaging e marcatori durante il trattamento della malattia metastatica con agenti citotossici o biologici, per verificare possibili benefici della terapia (ESMO 2012-BT, NCCN 2015)</p> <p>Marcatori da considerare</p> <ul style="list-style-type: none"> - CgA (NCCN 2015) - CgA, ACTH e 5-HIAA se inizialmente elevati (NANETS 2013) <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (ENETS 2015, NANETS 2010)</p>	<p>Periodicità del monitoraggio</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3-6 mesi (ESMO 2012-BT, NANETS 2013)
	Stomaco e pancreas	0	6	<p>Considerare l'uso di CgA e di specifici omoni se inizialmente elevati (mep 2015, NANETS 2013, NCCN 2015)</p> <p>Nella malattia avanzata stabilizzata non in trattamento valutare a intervalli regolari con imaging e CgA (ENETS 2012)</p> <p>Nel gastrinoma valutare a intervalli regolari con imaging e gastrinemia a digiuno.</p> <p>Valutare annualmente cortisolo plasmatico e urinario (ENETS 2012)</p> <p>Nei NET pancreatici funzionanti rari valutare a intervalli regolari con imaging e biomarcatori (ormoni o altri marcatori non specifici) se inizialmente elevati (se negativi al controllo, non ripetere in seguito la determinazione) (ENETS 2012)</p> <p>Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (AIOM 2015, NANETS 2010)</p> <p>Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2012-GEP)</p>	<p>Periodicità del monitoraggio</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3-6 mesi (3 in corso di trattamento con chemioterapia) (ENETS 2012, mep 2015, NANETS 2013) - 3-12 mesi (NCCN 2015)
	Digiuno, ileo e cieco	0	1	<p>Considerare l'uso di CgA e specifici omoni se inizialmente elevati (NANETS 2013)</p>	<p>Periodicità del monitoraggio</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3-6 mesi (NANETS 2013)

TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) (PAGINA 5/6)¹

Totale Linee Guida esaminate: 11 (1 LBE, 10 LBC)

SCENARIO	TIPO DI NET	LBE	LBC	SINTESI RACCOMANDAZIONI ²	NOTE ³
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Colon distale e retto	0	3	La determinazione routinaria del 5-HIAA o della serotonina plasmatica non è raccomandata (NANETS 2010) La CgA può essere utile nei pazienti con malattia metastatica (NANETS 2010) Scenario valutato, marcatori non considerati (ENETS 2012)	Periodicità del monitoraggio - 3-6 mesi (NANETS 2013)
	Feocromocitoma e paraganglioma	0	3	Scenario valutato, nessuna raccomandazione sui marcatori (ES 2014) La sorveglianza dei pazienti con malattia avanzata è raccomandata (NANETS 2013, NCCN 2015) Si suggerisce il monitoraggio con metanefrine plasmatiche o urinarie (NCCN 2015) Scenario valutato, marcatori non considerati (ESMO 2012-ADR)	Periodicità del monitoraggio - 3-6 mesi (NANETS 2013) - 3-12 mesi (NCCN 2015)

1. Tabulazione effettuata anche in assenza di LBE per tutte le forme a esclusione del feocromocitoma (vedere pp. 77-78)

2. Raccomandazioni di LBE e di LBC coerenti con quelle di LBE

3. Note di LBE e LBC e informazioni di LBC non coerenti con quelle di LBE

ACTH: ormone adrenocorticotropo (Adreno Cortico Tropic Hormone)

GH: ormone della crescita (Growth hormone)

PP: Peptide Pancreatico

PYY: Peptide Pancreatico YY (Pancreatic Peptide)⁽³⁻³⁶⁾

POSSIBILI SINDROMI ASSOCIATE A TUMORI NEUROENDOCRINI CHE RICHIEDONO MARCATORI SPECIFICI

TIPO DI NET CHE PRESENTA PIÙ FREQUENTEMENTE L'ASSOCIAZIONE	POSSIBILI SINDROMI ASSOCIATE CHE RICHIEDONO MARCATORI SPECIFICI
Torace (Bronco-polmonare o timico)	<p>Sindrome da carcinomaide: 5-HIAA (urine 24 ore) (ENETS 2015, NANETS 2013, ESMO 2012-BT)</p> <p>MEN1: calcio ionizzato, PTH intatto, prolattina (ENETS 2012, ENETS 2015)</p> <p>Sindrome di Cushing: cortisolo sierico, cortisolo libero urinario (urine 24 ore), ACTH (ENETS 2015, ESMO 2012-BT, NCCN 2015, NANETS 2010) test di soppressione con desametasone o 2-3 dosaggi di cortisolo salivare (alle ore 23-24) (NCCN 2015)</p> <p>Acromegalia: GHRH e IGF-1 (ENETS 2015, ESMO 2012-BT)</p>
Stomaco, duodeno e pancreas	<p>Gastrite cronica atrofica e tiroidite autoimmune: Anticorpi anti H. pylori, anti cellule parietali, anti TPO e TSH (ENETS 2012)</p> <p>MEN1: calcio ionizzato, PTH intatto, prolattina (AIOM 2015, ENETS 2012)</p> <p>Sindrome di Cushing: cortisolo sierico, cortisolo libero urinario (urine 24 ore), ACTH (ENETS 2012, ESMO 2012-GEP, NCCN 2015, NANETS 2010), test di soppressione con desametasone o 2-3 dosaggi di cortisolo salivare (alle ore 23-24) (NCCN 2015)</p> <p>Ipercalcemia: PTH e PTH-rP (NANETS 2010)</p>

1. Tabulazione effettuata anche in assenza di LBE per tutte le forme a esclusione del feocromocitoma (vedere pp. 77-78)

ACTH: ormone adrenocorticotropo (Adreno Cortico Tropic Hormone)

GHRH: GH releasing hormone

IGF-1: Insuline-like Growth Factor 1

PTH: paratormone

PTH-rP: PTH related peptide

TPO: anticorpi antiperoxidasi tiroidea

BIBLIOGRAFIA

1. CARCINOMA DELLA CERVICIA UTERINA

AHS 2013. Alberta Provincial Gynecologic Oncology Team. Cancer of the uterine cervix. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Neoplasie dell'utero: endometrio e cervicite. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

CCO 2015. Elit L, Fyles A, Fung-Kee-Fung M, Oliver T; Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2009. Verifica della validità: 2015.

ESMO 2012. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 7:vii27-32.

NACB 2010. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. Clin Chem. 2010; 56(6):e1-48. doi: 10.1373/clinchem.2009.133124.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical cancer, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

2. ADENOCARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO

AGA 2010. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2010 ;138(2):738-45. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.037.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tumori del colon retto. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

ASCO 2013. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. J Clin Oncol. 2013; 31(35):4465-70. doi: 10.1200/JCO.2013.50.7442.

ASCRS 2012-C. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD; Practice parameters for the management of colon cancer. Dis Colon Rectum. 2012; 55(8):831-43. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182567e13.

ASCRS 2013-R. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum. 2013; 56(5):535-50. doi: 10.1097/DCR.0b013e31828cb66c.

CCO 2014-CRC. Del Giudice L, Vella E, Hey A, et al. Referral of patients with suspected colorectal cancer by family physicians and other primary care providers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2011. Verifica della validità: 2014.

CCO 2014-R. Kennedy E, Vella E, MacDonald DB, et al. Optimization of preoperative assessment in patients diagnosed with rectal cancer. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2014.

EGTM 2013. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. Int J Cancer. 2014; 134(11):2513-22. doi: 10.1002/ijc.28384.

ESMO 2012–CRC. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012; 23(10):2479-516.

ESMO 2013–C. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 ;24 Suppl 6:vi64-72. doi: 10.1093/annonc/mdt354.

ESMO 2013–R. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi81-8. doi: 10.1093/annonc/mdt240.

ESMO 2014–mCRC. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. doi: 10.1093/annonc/mdu260. Epub 2014 Sep 4. Erratum in: *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5:v174-7.

NCCN 2015–C. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NCCN 2015–R. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2011-SU. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG118>.

NICE 2014. National Collaborating Centre for Cancer. Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131>. Verifica della validità:2014.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

SIGN 2011. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2011.

USMSTF 2012. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2012; 143(3):844-57. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.001.

3. CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

ACN 2011. Cancer Council Australia Endometrial Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the treatment and management of endometrial cancer. Sydney: Cancer Council Australia. [VersionURL: <http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=72153>, cited 2014 Jun 11]. Available from: http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Endometrial_cancer/Treatment/Early_stage.

AHS 2013. Alberta Provincial Gynecologic Oncology Tumour Team. Endometrial cancer. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Neoplasie dell'utero: endometrio e cervice. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

ESMO 2013. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi33-8. doi: 10.1093/annonc/mdt353.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

SGO 2014 (a). SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol.* 2014; 134(2):385-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.018.

SGO 2014 (b). SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol.* 2014; 134(2):393-402. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.003.

4. CARCINOMA DELL'ESOFAGO

AHS 2014. Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team. Management of patients with early esophageal cancer, dysplastic and non-dysplastic Barrett's esophagus. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2014.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

AIRO 2012. Gruppo di studio AIRO per i tumori gastrointestinali. La Radioterapia dei Tumori Gastrointestinali: Indicazioni e Criteri Guida. Roma, IT: Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO); 2012.

ESMO 2013. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi51-6. doi: 10.1093/annonc/mdt342.

mep 2012. Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology.* 2012;143(2):336-46. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.032.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 3.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015

NHMRC 2014. Cancer Council Australia Barrett's Oesophagus Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's Oesophagus and Early Oesophageal Adenocarcinoma. Sydney: Cancer Council Australia. [VersionURL: <http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=113682>, cited 2016 May 19]. Available from: <http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Barrett%27s>.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

STS 2013. Varghese TK Jr, Hofstetter WL, Rizk NP, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(1):346-56. doi: 10.1016/j.athorac-sur.2013.02.069.

5. EPATOCARCINOMA

ACG 2014-FLL. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(9):1328-47. doi: 10.1038/ajg.2014.213.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Epatocarcinoma. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

AIRO 2012. Gruppo di studio AIRO per i tumori gastrointestinali. La Radioterapia dei Tumori Gastrointestinali: Indicazioni e Criteri Guida. Roma, IT: Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO); 2012.

AISF 2013. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Bolondi L, Cillo U, Colombo M, et al. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2013; 45(9):712-23. doi: 10.1016/j.dld.2013.01.012.

EASL-EORTC 2012. European Association for Study of Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 2012; 48(5):599-641. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.021.

ESMO 2012. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 ;23 Suppl 7:vii41-8.

JSH 2013. Committee for Revision of the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma, 2013. Tokyo, Japan: The Japan Society of Hepatology; 2013.

MCC 2011. Sherman M, Burak K, Maroun J, et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol.* 2011; 18(5):228-40.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers, version 1.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2013-HBV. National Clinical Guideline Centre. Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg165>. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg165>.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

OLT4HCG 2012. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):e11-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9.

6. CARCINOMA DELLA MAMMELLA

AHS 2012-BB. Alberta Provincial Breast Tumour Team. Staging investigations for asymptomatic and newly diagnosed breast cancer. Edmonton, Alberta: Alberta Health Services, Cancer Care; 2012.

AHS 2013-FU. Alberta Provincial Breast Tumour Team. Follow-up care for early-stage breast cancer. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Neoplasie della mammella. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

ASCO 2012-FU. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(7):961-5. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9859.

ASCO 2015-M+. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015; 33(24):2695-704. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1459.

CECOG 2009. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20(11):1771-85. doi: 10.1093/annonc/mdp261.

ESMO 2013–EarlyBC. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi7-23. doi: 10.1093/annonc/mdt284.

ESMO 2014–ABC. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014 ;25(10):1871-88. doi: 10.1093/annonc/mdu385.

EUSOMA 2014–Young. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast.* 2014 ; 23(3):209-20. doi: 10.1016/j.breast.2014.03.011.

NCCN 2014–Diagn. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer screening and diagnosis, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer, version 1.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NHMRC 2010. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Recommendations for follow-up of women with early breast cancer. Surry Hills, NSW: National Breast and Ovarian Cancer Centre; 2010. URL: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/1926/recommendations-follow-women-early-breast-cancer>.

NICE 2012–EarlyBC. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg80>. Verifica della validità: 2012.

NICE 2014–M+. National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2009. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>. Verifica della validità: 2014.

NICE 2015–SC. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

7. MELANOMA

ACCC 2012. Dutch Working Group on Melanoma. Melanoma - Version: 2.0. Utrecht, The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres; 2012.

AHS 2013–FU. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Referral and follow-up surveillance of cutaneous melanoma. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AHS 2013–IV. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Management of resectable stage IV primary cutaneous melanoma without nodal disease. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu009-resectable-stage-IV-disease.pdf>.

AHS 2013–PROP. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Preoperative and pretreatment investigations for malignant melanoma. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AHS 2015–URM. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. Edmonton, AB: CancerControl Alberta; 2015.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Melanoma. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

BAD 2010. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol.* 2010; 163(2):238-56. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09883.x.

EDF–EADO–EORTC 2012. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline–Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012; 48(15):2375-90. doi: 10.1016/j.ejca.2012.06.013.

ESMO 2012. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:vii86-91.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma, version 3.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015-SC. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

NICE 2015-ME. National Collaborating Centre for Cancer. Melanoma: assessment and management. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng14>.

SIDeMaST 2011. Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse. Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST. Pisa: Pacini Editore; 2011.

USPSTF 2009. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150(3):188-93. URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsskca.htm>.

8. MESOTELIOMA

AHS 2012. Alberta Provincial Thoracic Malignancies Tumour Team. Malignant pleural mesothelioma. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2012.

AHS 2014-MPE. Alberta Provincial Lung Tumour Team. Malignant Pleural Effusion. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2014.

BTS 2010-MPE. BTS Pleural Disease Guideline Group. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010 Aug;65 Suppl 2:ii1-76.

ERS-ESTS 2010. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010; 35(3):479-95. doi: 10.1183/09031936.00063109.

ESMO 2010. Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5:v126-8. doi: 10.1093/annonc/mdq173.

imp 2013. Pinto C, Novello S, Torri V, et al. Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39(4):328-39. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.11.004.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Malignant pleural mesothelioma, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NHMRC 2013. Organising Committee. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. Sydney: Asbestos Diseases Research Institute; 2013. URL: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/guidelines-diagnosis-and-treatment-malignant-pleural-mesothelioma>.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

9. NEOPLASIE DELL'OVAIO E DELLA TUBA

ACOG 2009-HR. American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology; ACOG Committee on Genetics; Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(4):957-66. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a106d4.

ACOG 2011-EC. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(3):742-6. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821477db.

ACOG 2013-AM. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(1):201-14. Verifica della validità: 2013.

AHS 2011-HR. Alberta Provincial Breast Tumour Team. Risk reduction and surveillance strategies for individuals at high genetic risk for breast and ovarian cancer. Edmonton, Alberta: Alberta Health Services, Cancer Care; 2011.

AHS 2013-EC. Alberta Provincial Gynecologic Oncology Tumour Team. Epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AHS 2013-GCT. Alberta Provincial Gynecologic Oncology Tumour Team. Ovarian germ cell tumours. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tumori dell'ovaio. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

BSGE 2011. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). Management of suspected ovarian masses in premenopausal women. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg62/>.

CCO 2011. Fung Kee Fung M, Kennedy E, Francis J, Mackay H, Gynecologic Cancer Disease Site Group. Optimal chemotherapy for recurrent ovarian cancer. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2011.

CCO 2011-AM. Dodge J, Covens A, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2011.

ESGO 2011. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(5):951-63. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821bec6b.

ESGO 2012-FU. Verheijen RH, Cibula D, Zola P, Reed N; Council of the European Society of Gynaecologic Oncology. Cancer antigen 125: lost to follow-up?: a European society of gynaecological oncology consensus statement. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(1):170-4. doi: 10.1097/IGC.0b013e318226c636.

ESMO 2012-GCT. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:vii20-6.

ESMO 2013-EC. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi24-32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2015.

NCCN 2015-HR. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NHMRC 2011-HR. Cancer Australia. Recommendations for management of women at high risk of ovarian cancer. Surry Hills, NSW: Cancer Australia; 2011. URL: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2028/recommendations-management-women-high-risk-ovarian-cancer>.

NHMRC 2012. Cancer Australia. Follow-up of women with epithelial ovarian cancer. Surry Hills, NSW: Cancer Australia; 2012. URL: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2172/follow-women-epithelial-ovarian-cancer>.

NICE 2011-EC. National Collaborating Centre for Cancer. Ovarian cancer. The recognition and initial management of ovarian cancer. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg122>. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg122>.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

SIGN 2013-EC. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2013.

USPSTF 2012. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157(12):900-4. doi:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00539

10. CARCINOMA DEL PANCREAS

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Carcinoma del pancreas esocrino. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

ESMO 2012. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:vii33-40.

ISGPS 2014-A. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014; 155(6):977-88. doi: 10.1016/j.surg.2014.02.001.

ISGPS 2014-B. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz Let al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery.* 2014; 155(5):887-92. doi: 10.1016/j.surg.2013.12.032.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

S3 2014. Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(22):396-402. doi:10.3238/arztebl.2014.0396.

11. NEOPLASIE DEL POLMONE

ACCP 2013. American College of Chest Physicians. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013;143(5_suppl):e1S-e512S. URL: <http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=926876&direction=P>.

AHS 2012-NSCLC.s3. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non-small cell lung cancer stage III. Edmonton, Alberta: Alberta Health Services, Cancer Care; 2012.

AHS 2012-SCLC.es. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Small Cell Lung Cancer - Extensive Stage. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2012.

AHS 2012-SCLC.ls. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Small Cell Lung Cancer - Limited Stage. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2012.

AHS 2013-NSCLC.s4. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non-small cell lung cancer stage IV. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AHS 2014-NSCLC.s1. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non small cell lung cancer stage I. Edmonton, Alberta: Alberta Health Services, Cancer Care; 2014.

AHS 2014-NSCLC.s2 . Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non-small cell lung cancer stage II. Edmonton, Alberta: Alberta Health Services, Cancer Care; 2014.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Neoplasie del polmone. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

AIOT 2012-NSCLC. Gridelli C, de Marinis F, Di Maio M, et al. Maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. *Lung Cancer*. 2012; 76(3):269-79. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.12.011.

ASCO 2015-NSCLC.s4. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(30):3488-515. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1342.

ASCO 2015-SCLC. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34):4106-11. doi: 10.1200/JCO.2015.63.7918.

BTS-SCTS 2010. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010;65 Suppl 3:iii1-27. doi: 10.1136/thx.2010.145938.

CCO 2014-dia. Del Giudice L, Young S, Vella E, et al. Referral of suspected lung cancer by family physicians and other primary care providers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2011. Verifica della validità:2014.

CCO 2014-fu. Ung YC, Souter LH, Darling G, et al. Follow-up and surveillance of curatively treated lung cancer patients. Toronto, ON: Cancer Care Ontario (CCO); 2014.

CCO 2014-NSCLC.m+. Lung Cancer Disease Site Group (DSG). First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Goffin J, Poon R. Reviewers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2010. Verifica della validità: 2014.

CECOG 2012-NSCLC. Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23(5):1223-9. doi: 10.1093/annonc/mdr381.

ELCWP 2012. Berghmans T, Pasleau F, Paesmans M, et al. Surrogate markers predicting overall survival for lung cancer: ELCWP recommendations. *Eur Respir J*. 2012; 39(1):9-28. doi: 10.1183/09031936.00190310.

ESMO 2013-NSCLC. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 6:vi89-98. doi: 10.1093/annonc/mdt241.

ESMO 2014 (a). Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25(8):1462-74. doi: 10.1093/annonc/mdu089.

ESMO 2014 (b). Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1573-88. doi: 10.1093/annonc/mdv187.

ESMO 2014 (c). Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1475-84. doi: 10.1093/annonc/mdu123.

ESMO 2014 (d). Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(9):1681-90. doi: 10.1093/annonc/mdu145.

ESMO 2014-NSCLC.m+. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3:iii27-39. doi: 10.1093/annonc/mdu199.

ESMO-JSMO 2013-SCLC. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi99-105. doi: 10.1093/annonc/mdt178.

FS 2013. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2013; 266(1):304-17. doi: 10.1148/radiol.12120628.

NCCN 2015-NSCLC. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer, version 5.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NCCN 2015-SCLC. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NCCN 2015-scr. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung cancer screening, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2011. National Collaborating Centre for Cancer. Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>.

NICE 2015-dia. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

SIGN 2014. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2014. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/137/index.html>.

USPSTF 2014-scr. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014; 160(5):330-8. doi: 10.7326/M13-2771.

12. CARCINOMA DELLA PROSTATATA

ACS 2014. Skolarus TA, Wolf AM, Erb NL, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(4):225-49. doi: 10.3322/caac.21234.

AHS 2013. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Prostate cancer. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida carcinoma della prostata. Milano: AIOM; 2015.

APC 2015. Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1589-604. doi: 10.1093/annonc/mdv257.

ASCO 2012. Basch E, Oliver TK, Vickers A, et al. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen testing: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2012; 30(24):3020-5. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3441.

ASCO 2014. Freedland SJ, Rumble RB, Finelli A, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2014; 32(34):3892-8. doi: 10.1200/JCO.2014.58.8525.

ASCO 2015. Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2015; 33(9):1078-85. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2557.

ASCO-CCO 2014. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(30):3436-48. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8404.

AUA 2011. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. Linthicum, MD: American Urological Association Education and Research, Inc.; 2007. URL: <http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer.cfm>. Verifica della validità: 2011.

AUA 2013. Carroll P, Albertsen PC, Greene K, et al. PSA testing for the pretreatment staging and posttreatment management of prostate cancer: 2013 revision of 2009 best practice statement. Linthicum, MD: American Urological Association Education and Research, Inc.; 2013.

AUA 2013-ED. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. Linthicum, MD: American Urological Association Education and Research, Inc.; 2013. URL: <http://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm>.

AUA 2015. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. Linthicum, MD: American Urological Association Education and Research, Inc.; 2015. URL: <http://www.auanet.org/education/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer.cfm>.

AUA-ASTRO 2013. Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol.* 2013; 190(2):441-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.05.032.

CCO 2010. Chin J, Srigley J, Mayhew LA, et al. Guideline for optimization of surgical and pathological quality performance for radical prostatectomy in prostate cancer management. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2008. URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13952>. Verifica della validità: 2010.

CCO 2012-BT. Rodrigues G, Yao X, Loblaw A, Brundage M, Chin J, Genitourinary Cancer Disease Site Group. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2012.

CCO 2014-AS. Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2014.

CCO 2015. Young S, Bansal P, Vella E, et al. Referral of suspected prostate cancer by family physicians and other primary care providers. Program in Evidence-based Care Evidence based guideline No. 24-3. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2012. Verifica della validità: 2015.

CTFPHC 2014. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Bell N, Connor Gorber S, Shane A, et al. Recommendations on screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test. *CMAJ.* 2014; 186(16):1225-34. doi: 10.1503/cmaj.140703.

CUA 2011. Izawa JI, Klotz L, Siemens DR, et al. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5(4):235-40. doi: 10.5489/cuaj.11134.

EAU 2015. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2015.

EGAPP 2014. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: does PCA3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer improve patient health outcomes? *Genet Med.* 2014; 16(4):338-46. doi: 10.1038/gim.2013.141.

ESMO 2013. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi106-14. doi: 10.1093/annonc/mdt208.

GEC-ESTRO 2013. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol.* 2013; 107(3):325-32. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.002.

NCCN 2014. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer early detection, version 1.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2014. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175>.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. NICE guideline NG12. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

NICE 2015-PCA3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diagnosing prostate cancer: PROGENSA PCA3 assay and Prostate Health Index. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg17>.

SI0G 2014. Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9):e404-14. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70018-X.

SIUrO 2013. Bertaccini A, Fandella A, Pappagallo GL, et al. Italian prostate biopsies group: updated guidelines' compendium. Bologna, Italy: Società Italiana Urologia Oncologica; 2013. URL: <http://www.siuo.it/it/eventi/italian-prostate-biopsies-group-update-guidelines-compendium>.

SOGUG 2012. Climent MA, Piulats JM, Sánchez-Hernández A, et al. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012; 83(3):341-52. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.01.002.

UMHS 2012. University of Michigan Health System. Cancer screening. Ann Arbor, MI: University of Michigan Health System; 2012. URL: http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/adult_cancer.html.

USPSTF 2012. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012; 157(2):120-34. doi: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459.

13. NEOPLASIE DEL RENE

ACCC 2012. Urological Tumours National Working Group. Renal cell carcinoma - Version: 2.0. Utrecht, The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres; 2010. URL: <http://www.oncoline.nl/renal-cell-carcinoma>. Verifica della validità: 2012.

AHS 2012. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Renal cell carcinoma. Edmonton, Alberta: Alberta Health Services, Cancer Care; 2012.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tumori del rene. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

AUA 2013. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for clinically localized renal neoplasms: AUA guideline. Linthicum, MD: American Urological Association Education and Research, Inc.; 2013.

EAU 2015. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2015.

ESMO 2014. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49-56. doi: 10.1093/annonc/mdu259.

ICUD-EAU 2011. Kirkali Z, Mulders P. Kidney Cancer Edition 2011: 1st EAU-ICUD International Consultation on Kidney Cancer Barcelona-2010. Paris, France: Edition 21; 2011. URL: <http://www.icud.info/kidneycancer.html>.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer, version 3.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

SOGUG 2014. García Del Muro X, Gallardo E, et al. Recommendations from the Spanish OncologyGenitourinary Group for the treatment of patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73(6):1095-107. doi: 10.1007/s00280-014-2413-0.

14. CARCINOMA DELLO STOMACO

ACCC 2009. National Working Group on Gastrointestinal Cancers. Gastric carcinoma. Utrecht, The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres; 2009.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Neoplasie dello stomaco. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

AIRO 2012. Gruppo di studio AIRO per i tumori gastrointestinali. La Radioterapia dei Tumori Gastrointestinali: Indicazioni e Criteri Guida. Roma, IT: Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO); 2012.

CCO 2014. MacKenzie M, Spithoff K, Jonker D, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Systemic therapy for advanced gastric cancer. Jonker D, Poon R, reviewers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2010. Verifica della validità: 2014.

EGTM 2013. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer.* 2014; 134(11):2513-22. doi: 10.1002/ijc.28384.

ESMO 2013. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi57-63. doi: 10.1093/annonc/mdt344.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric cancer, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

15. NEOPLASIE DELLA TESTA E DEL COLLO

ADA 2010. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, et al. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc.* 2010; 141(5):509-20.

AHS 2013. Alberta Provincial Head and Neck Tumour Team. Nasopharyngeal cancer treatment. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AIOCC-AIRO-AIOM 2012. AIOCC, AIOM, Gruppo di Studio AIRO Testa-collo. Tumori della testa e collo: Algoritmi Diagnostico-Terapeutici AIOCC-AIRO-AIOM - Versione 2 (aprile) 2012 - www.radioterapiaitalia.it.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tumori della testa e del collo. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

CCO 2009. Gilbert R, Devries-Aboud M, Winquist E, Waldron J, McQuestion M; Head and Neck Disease Site Group. The management of head and neck cancer in Ontario. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2009.

ESMO-EHNS-ESTRO 2010-SCC. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5:v184-6. doi: 10.1093/annonc/mdq185.

ESMO–EHNS–ESTRO 2012–NPC. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 ;23 Suppl 7:vii83-5.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

USPSTF 2013. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for oral cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014 ;160(1):55-60. doi: 10.7326/M13-2568.

16. TUMORI GERMINALI DEL TESTICOLO

AHS 2013. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Testicular germ cell tumours. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tumore del testicolo. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

ASCO 2010. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20):3388-404. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4481.

CCO 2014 . Chung P, Mayhew LA, Warde P, Winquist E, Lukka H; members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group. Management of stage I seminoma. M Lock and J Brown, reviewers. Toronto, ON: Cancer Care Ontario; 2008. Verifica della validità: 2014.

EAU 2015. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on Testicular Cancer. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2015.

EGCCCG 2013. Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24(4):878-88. doi: 10.1093/annonc/mds579.

ESMO 2013. Oldenburg J, Fosså SD, Nuvér J, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6:vi125-32. doi: 10.1093/annonc/mdt304.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular cancer, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

SIGN 2011. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of adult testicular germ cell tumours. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/124/index.html>.

SIU-ICUD-UICC 2011. Stephenson AJ, Aprikian AG, Gilligan TD, et al. Management of low-stage nonseminomatous germ cell tumors of testis: SIU/ICUD Consensus Meeting on Germ Cell Tumors (GCT), Shanghai 2009. *Urology.* 2011;78(4 Suppl):S444-55. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.030.

USPSTF 2011. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011; 154(7):483-6. doi: 10.7326/0003-4819-154-7-201104050-00006.

17. CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

AACE-AME-ETAM 2010. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010; 16 Suppl 1:1-43. doi: 10.4158/10024.GL.

AIOCC-AIRO-AIOM 2012. AIOCC, AIOM, Gruppo di Studio AIRO Testa-collo. Tumori della testa e collo: Algoritmi Diagnostico-Terapeutici AIOCC-AIRO-AIOM - Versione 2 (aprile) 2012 - www.radioterapiaitalia.it.

ATA 2009. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.

BTA 2014. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81 Suppl 1:1-122. doi: 10.1111/cen.12515.

ESMO 2012. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:vii10-9.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

18. CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

AACE-AME-ETAM 2010. Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010; 16 Suppl 1:1-43. doi: 10.4158/10024.GL.

AIOCC-AIRO-AIOM 2012. AIOCC, AIOM, Gruppo di Studio AIRO Testa-collo. Tumori della testa e collo: Algoritmi Diagnostico-Terapeutici AIOCC-AIRO-AIOM - Versione 2 (aprile) 2012 - www.radioterapiaitalia.it.

ATA 2015. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.

BTA 2014. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81 Suppl 1:1-122. doi: 10.1111/cen.12515.

ESMO 2012. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:vii10-9.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma, version 2.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>

19. CARCINOMA DELLA VESCICA

AHS 2013-MI. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Muscle invasive and locally advanced/metastatic bladder cancer. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013.

AHS 2013-NM. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Nonmuscle invasive bladder cancer. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu009-noninvasive-bladder.pdf>.

AHS 2013-UT. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Upper tract urothelial tumours. Edmonton, Alberta: CancerControl Alberta; 2013. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gu008-upper-tract.pdf>.

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Carcinoma della vescica. Milano: AIOM; 2015.

AURO 2010. Puppo P, Conti G, Francesca F, Mandressi A, Naselli A; AURO.it guideline committee. New Italian guidelines on bladder cancer, based on the World Health Organization 2004 classification. *BJU Int.* 2010; 106(2):168-79. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09324.x.

CUA 2013. Kapoor A, Allard CB, Black P, Kassouf W, Morash C, Rendon R. Canadian guidelines for postoperative surveillance of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(9-10):306-11. doi: 10.5489/cuaj.1578.

EAU 2015-MI. Witjes LA, Compérat E, Cowan NC, et al. Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2015.

EAU 2015-NM. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS). Arnhem, NL: European Association of Urology; 2015.

EAU 2015-UR. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al. Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2015.

EAU 2015-UT. Rouprêt M, Babjuk M, Böhle A, et al. Guidelines on urothelial carcinomas of the upper urinary tract. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2015.

ESMO 2014. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 Suppl 3:iii40-8. doi: 10.1093/annonc/mdu223.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015-SC. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

NICE 2015-BC. National Collaborating Centre for Cancer. Bladder cancer: diagnosis and management. NICE guideline NG2. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2>.

USPSTF 2011. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011;155(4):246-51. doi: 10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00008.

20. CARCINOMA DELLE VIE BILIARI

AASLD 2010. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010; 51(2):660-78. doi:10.1002/hep.23294.

ACG 2014. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(9):1328-47. doi: 10.1038/ajg.2014.213.

AIRO 2012. Gruppo di studio AIRO per i tumori gastrointestinali. La Radioterapia dei Tumori Gastrointestinali: Indicazioni e Criteri Guida. Roma, IT: Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO); 2012.

ESMO 2011. Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011; 22 Suppl 6:vi40-4. doi: 10.1093/annonc/mdr375.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers, version 1.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

NICE 2015. National Collaborating Centre for Cancer. Suspected cancer: recognition and referral. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.

SIGE 2010. Alvaro D, Cannizzaro R, Labianca R, et al. Cholangiocarcinoma: A position paper by the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), the Italian Association of Hospital Gastroenterology (AIGO), the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Association of Oncological Radiotherapy (AIRO). *Dig Liver Dis.* 2010; 42(12):831-8. doi: 10.1016/j.dld.2010.06.005.

21. TUMORI NEUROENDOCRINI

AIOM 2015. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Neoplasie neuroendocrine. Milano, IT: Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM); 2015.

ENETS 2012. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruszniewski P; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):71-176. URL: <http://www.karger.com/Journal/Issue/256751>.

ENETS 2015. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1604-20. doi: 10.1093/annonc/mdv041.

ES 2014. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498.

ESMO 2012-ADR. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:viii131-8.

ESMO 2012-BT. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:viii20-3.

ESMO 2012-GEP. Öberg K, Knigge U, Kwkkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23 Suppl 7:viii24-30.

NANETS 2010. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2010; 39(6):705-800. URL: <https://www.nanets.net/node/295>.

NANETS 2013. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2013; 42(4):557-77. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.

NCCN 2015. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015.

mep 2015. Castellano D, Grande E, Valle J, et al. Expert consensus for the management of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine and carcinoid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 75(6):1099-114. doi: 10.1007/s00280-014-2642-2.

SCHEDE MARCATORI

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI MARCATORI

In questa sezione vengono riportati gli elementi di maggior rilievo per un inquadramento biologico-clinico di ciascuno dei marcatori considerati nelle linee guida selezionate. Per ogni marcatore le informazioni sono riportate in una scheda (*scheda marcatore*) e sono raggruppate in tre aree: informazioni generali, informazioni utili per interpretare variazioni fra determinazioni successive del marcatore e cause di incremento dei livelli circolanti.

Informazioni generali

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. La disponibilità o meno di uno *standard internazionale di riferimento* e il numero di *metodi di determinazione commerciali disponibili** (classificati in tre classi: meno di 5, tra 5 e 10 e oltre 10) sono indicatori della potenziale variabilità dei risultati quando i dosaggi vengano eseguiti in laboratori differenti.

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

La variabilità analitica del metodo e la variabilità biologica del marcatore sono informazioni che possono essere di aiuto nell'interpretazione clinica di variazioni fra determinazioni di un marcatore in tempi successivi. In particolare, la *differenza critica* rappresenta la variazione minima necessaria per considerare due valori consecutivi dello stesso paziente significativamente diversi [1]. 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 formula $2.77 \cdot (CV_w^2 + CV_a^2)^{1/2}$ [1]. I CV_a possono essere modificati a seconda delle performance dei metodi di dosaggio usati, mentre i CV_w possono variare in relazione alla tipologia di soggetti nei quali sono stati calcolati. Generalmente i dati di variabilità biologica sono ricavati da soggetti sani o da pazienti con patologie non pertinenti al ruolo del marcatore considerato. Per alcuni marcatori (AFP, CA125, CA15.3,

* Metodi comunemente usati in Italia presso i laboratori clinici per la determinazione del marcatore.

CA19.9, CEA, PSA, SCC) è disponibile anche il dato di variabilità biologica ricavata da campioni prelevati dopo il trattamento con intenti di radicalità in pazienti con neoplasie per le quali il marcatore è indicato. Nelle *schede marcatore*, i CV_w e le relative differenze critiche calcolate in pazienti con patologia vengono riportati separatamente solo quando i valori risultano sostanzialmente diversi da quelli ottenuti in soggetti di controllo.

Cause di incremento dei valori circolanti

Nella terza parte della *scheda marcatore* sono riassunte le cause conosciute di incremento - o di riduzione - dei livelli circolanti del marcatore. I marcatori sono sostanze biochimiche prodotte dalle cellule viventi e sono espressi in molti tessuti e organi in condizioni fisiologiche. La quantità di marcatori prodotti o rilasciati dalle cellule è bassa o molto bassa in condizioni normali, ma può aumentare in condizioni anomale, quali lo sviluppo di un tumore, un processo infiammatorio, malattie autoimmuni, infezioni, traumi o semplicemente per aumento delle dimensioni del tessuto-organo (tipico il caso dell'ipertrofia prostatica benigna). I livelli di alcuni marcatori possono essere modificati anche da eventi fisiologici o stili di vita, come l'abitudine al fumo o il consumo di alcolici, o da interventi medici, come la somministrazione di farmaci.

Nella *scheda* di ciascun marcatore le cause di variazioni dei livelli circolanti sono suddivise in quattro categorie: cause oncologiche, cause fisiologiche, malattie benigne e cause iatrogene.

Nella categoria cause *oncologiche*, si riportano sia le neoplasie per le quali il marcatore è raccomandato o considerato nelle linee guida esaminate (*evidenziate con il corsivo*), sia altre neoplasie nelle quali sono stati descritti incrementi del marcatore; è importante notare che i marcatori raccomandati in una specifica

neoplasia non sono necessariamente specifici solo per quella data neoplasia, ma possono mostrare incrementi anche in neoplasie diverse. Questa informazione è rilevante qualora si ritenga di considerare il possibile impiego di un marcatore in un paziente con metastasi a partenza ignota.

Le cause *fisiologiche* comprendono anche stili di vita e abitudini voluttuarie, che per praticità sono a volte descritte separatamente come "abitudini di vita".

La categoria *malattie benigne*, include tutte le patologie non tumorali che possono indurre un incremento del marcatore; si noterà esaminando le *schede* 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. Questo limita di molto le possibilità di impiego dei marcatori come strumento diagnostico specialmente nel caso di neoplasie iniziali nelle quali, data la massa ancora limitata del tumore, i livelli del marcatore sono relativamente contenuti.

Nella categoria cause *iatrogene*, sono descritti gli interventi medico-diagnostici, chirurgici o farmacologici, che possono causare variazioni dei marcatori; in quest'ultima categoria vengono indicate separatamente le cause che provocano un incremento dei marcatori da quelle che possono indurre una riduzione.

È necessario sottolineare che tutte le informazioni relative a variazioni dei marcatori dovute a cause diverse dalla neoplasia per la quale sono specificamente raccomandati, derivano da segnalazioni aneddotiche, spesso emerse all'interno di studi finalizzati ad altri obiettivi. È pertanto possibile che numerosi altri fattori (fisiologici, patologici o iatrogeni) possano provocare variazioni non specifiche di marcatori. Il medico deve quindi 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.

NOTE

- Per i biomarcatori PP (Peptide pancreatico), PYY (Peptide YY), MCM5 (MiniChromosome Maintenance complex component 5), NMP22 (Proteina della matrice nucleare 22) e somatostatina non sono ancora disponibili dati sufficienti in letteratura per comporre le *schede* specifiche.
- Per il PHI (Prostate Health Index) e il PCA3 (Prostate CAncer gene 3) non sono state predisposte *schede* in quanto si tratta di indici derivati da algoritmi composti da più marcatori.
- Per alcuni test di laboratorio di uso comune riportati da alcune linee guida (ad esempio, proteina-C reattiva, TSH, etc.) non si è ritenuto necessario predisporre una apposita *scheda*.
- Infine, si segnala a parte perché difficilmente assimilabile agli altri biomarcatori presentati nelle *schede* che seguono, la determinazione del DNA plasmatico dell'EBV (Epstein-Barr Virus), che risulta in base ai dati provenienti dall'area endemica dei Paesi orientali, un marcatore prognostico rilevante nei carcinomi rinofaringei associati a EBV da eseguire in vari momenti della storia clinica del tumore. Si misura con tecnica di real time PCR quantitativa e i livelli vengono espressi come numero di copie/ml. Sono in corso programmi di armonizzazione intra- e inter-laboratori della metodica ed è stato prodotto anche il 1° Standard Internazionale WHO (09/260).

AFP (Alfa-fetoproteina)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (α -1-globulina), con microeterogeneità carboidratica (isoforme)
PM	\approx 67 kD
Emivita	4-7 gg
Standard internazionale	WHO 1 st IS 72/225
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	5%
CV _w (%)	12.2% <i>in controlli sani</i> 37.5% <i>in pazienti</i> ^[2]
Differenza critica	36.5% <i>in controlli sani</i> 105.0% <i>in pazienti</i>

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Epatocarcinoma, Tumori a cellule germinali.</i> Altri tumori: colangiocarcinoma, metastasi epatiche da cancro del colon, dello stomaco e del pancreas
Malattie benigne	Epatite, cirrosi, ostruzione vie biliari, tossicità epatica da chemioterapia
Abitudini di vita	Abuso di alcool
Iatrogene	Lisi tumorale durante il trattamento: incrementi transitori che si verificano in genere durante la prima settimana di terapia

AFP-L3 (Frazione dell'alfa-feto proteina reattiva con l'agglutinina lens culinaris)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (Isoforma dell'AFP a più elevata affinità di legame con l'agglutinina lens culinaris)
PM	\approx 67 kD
Emivita	4 gg ^[3]
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	3.8%
CV _w (%)	29.0%
Differenza critica	81.0% ^[4]

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Epatocarcinoma</i>
-------------	-----------------------

CA 15.3 (Antigene carboidratico 15.3)***Informazioni generali**

Natura chimica	Glicoproteina (mucina MUC1)
PM	≈ 300-400 kD
Emivita	5-7 gg
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	5%
CV _w (%)	6.1% in controlli sani 17.0% in pazienti ^[5-6]
Differenza critica	21.8% in controlli sani 49.0% in pazienti

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma della mammella.</i> Diverse altre neoplasie (ad esempio, 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 colonie di granulociti-macrofagi)

* Sono disponibili altri metodi (CA 27.29, MCA) che riconoscono lo stesso antigene

CA 19.9 (GICA) Antigene carboidratico 19.9**Informazioni generali**

Natura chimica	Glicoproteina (mucina)
PM	210 kD in forma purificata (presente anche in aggregati con PM variabile fra 600 e 2.000 kD)
Emivita	4-8 gg
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6%
CV _w (%)	16.0%
Differenza critica	47.3%

Cause di incremento o riduzione dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma del pancreas e delle vie biliari.</i> Diverse altre neoplasie (ad esempio, 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

CA 125 (Antigene carboidratico 125)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (mucina MUC16)
PM	≈ 500 kD
Emivita	5-6 gg
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6%
CV _w (%)	24.7% in controlli sani 46.2% in pazienti ^[7]
Differenza critica	70.4% in controlli sani 129.0% in pazienti ^[2]

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinomi di ovaio, tuba ed endometrio.</i> Diverse altre neoplasie (ad esempio, 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 congesta, polmonite, pancreatite acuta, epatopatia cronica, cirrosi epatica, epatite acuta, malattie autoimmuni, insufficienza renale cronica
Fisiologiche	Mestruazione, gravidanza
Iatrogene	Recente laparotomia

* Nella endometriosi avanzata (stadio III-IV) il CA125 può raggiungere valori di centinaia o migliaia di U/ml

CA72.4 (TAG 72)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (mucina)
PM	220-400 kD
Emivita	3-7 gg
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	≈ 4-9%
CV _w (%)	16.0%
Differenza critica	46.0% ^[8]

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma dello stomaco.</i> Altri tumori: ovaio, colon
Malattie benigne	Malattie gastrointestinali e cardiache, pancreatiti, epatopatie, patologie ginecologiche benigne, soprattutto cisti ovariche, insufficienza renale, polmonite, fibrosi polmonare, malattie reumatiche, febbre mediterranea familiare
Fisiologiche	Gravidanza
Iatrogene	Versamenti pericardici trattati con ibuprofene ^[9] , trattamenti con steroidi, omeprazolo, antiinfiammatori non steroidei

CEA (Antigene carcinoembrionario)**Informazioni generali**

Natura chimica	Glicoproteina
PM	≈ 200 kD
Emivita	6-8 gg
Standard internazionale	IRP 73/601
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	5%
CV _w (%)	12.7% <i>in controlli sani</i>
Differenza critica	37.8% <i>in controlli sani</i>

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma del colon retto.</i> Potenzialmente elevato in 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 alcool

CgA (Cromogranina A)**Informazioni generali**

Natura chimica	Glicoproteina acida (secretogranine)
PM	≈ 49-52 kD
Emivita	8 ore ^[10] , 4-5 gg ^[11] *
Standard internazionale	IRP 73/601
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6%
CV _w (%)	14.7% ^[12-13] <i>in controlli sani</i>
Differenza critica	44.1% <i>in controlli sani</i>

Cause di incremento o riduzione dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Tumori neuroendocrini.</i> Carcinoma midollare della tiroide
Malattie benigne	Gastrite cronica atrofica, infezione da <i>Helicobacter pylori</i> , ipertensione, malattie infiammatorie croniche
Iatrogene	<i>Incremento</i> Inibitori di pompa protonica <i>Riduzione</i> Possibili falsi negativi nei pazienti trattati con analoghi della somatostatina che possono inibire la CgA indipendentemente dalla riduzione della massa tumorale

* 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

C-peptide (Connecting peptide)

Informazioni generali

Natura chimica	Polipeptide (frammento della pro-insulina)
PM	3.0 kD
Emivita	20-30 min ^[14]
Standard internazionale	WHO 54/810
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6.0%
CV _w (%)	17.0%
Differenza critica	49.0%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Insulinoma</i>
Malattie benigne	Situazioni di eccessiva produzione di insulina in risposta a livelli elevati di glicemia dovuti a introito eccessivo e/o a insulino-resistenza, diabete di tipo II, diabete gestazionale, pre-diabete, ipopotassiemia, sindrome di Cushing, insufficienza renale
Fisiologiche	Gravidanza
Iatrogene	Uso eccessivo di ipoglicemizzanti orali

Ct (Calcitonina)

Informazioni generali

Natura chimica	Polipeptide a catena singola
PM	360 kD
Emivita	2-15 minuti
Standard internazionale	2° IS 89/620
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	non disponibile
CV _w (%)	non disponibile
Differenza critica	non disponibile

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma midollare della tiroide</i> . 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 alcool

Cyfra 21-1 (Cytokeratin 19 fragment)**Informazioni generali**

Natura chimica	Polipeptide (frammento solubile della citocheratina 19)
PM	30 kD
Emivita	1.5 ore ^[15]
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _s (%)	6.0%
CV _w (%)	22.0%
Differenza critica	64.0%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), soprattutto a cellule squamose</i>
Malattie benigne	Malattie polmonari, insufficienza renale, cirrosi epatica, pemfigo, psoriasi, versamenti in cavità sierose
Iatrogene	Polmoniti da radiazioni

Gastrina**Informazioni generali**

Natura chimica	Ormone peptidico
PM	≈ Varie forme molecolari (G-17, G-34, G-14)
Emivita	10 min ^[16]
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _s (%)	non disponibile
CV _w (%)	non disponibile
Differenza critica	non disponibile

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Gastrinoma</i>
Iatrogene	Inibitori di pompa protonica

hCG (Gonadotropina corionica umana)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (dimero)
PM	12-36.7 kD
Emivita	1-3 gg
Standard internazionale	(vedi addendum)
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _s (%)	non disponibile
CV _w (%)	non disponibile
Differenza critica	non disponibile

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Tumori a cellule germinali.</i> Diverse 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 cannabis
Iatrogene	Ipogonadismo secondario a orchietomia 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

Addendum: Isoforme della hCG

Isoforma	Nomenclatura IFCC	PM (kD)	SI (WHO)
Molecola intatta hCG	hCG	36.7	IRR 99/688
"Nicked" hCG	hCG _n	36.7	IRR 99/642
Subunità β hCG libera	hCGβ	22.2	IRR 99/650
Subunità β "nicked" hCG	hCGβ _n	22.2	IRR 99/692
Frammento β core hCG	hCGβ _{cf}	12	IRR 99/708
Peptide C-terminale di hCGβ	hCGβCTP	—	—
Subunità α hCG libera	hCG α	14.5	IRR 99/720
Subunità α hCG mutante	—	—	—
Subunità α hCG grande	—	16	—
Eterogeneità N-terminale	—	variabile	—
Eterogeneità della parte carboidratica	—	variabile	—

* Riprodotta da ref. n. [17] per gentile concessione dell'editore (Biomedica, Milano)

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

SI: Standard Internazionale;

IRR: International Reference Reagent

Per il dosaggio della hCG come marcatore tumorale vanno utilizzati metodi capaci di quantizzare la βhCG totale, rappresentata dalla hCG intatta (dimero α/β) e del monomero di βhCG libero (ASCO 2010)

HE4 (Human Epididymis protein 4)**Informazioni generali**

Natura chimica	Glicoproteina
PM	25 kD
Emivita	non disponibile
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	2.9%
CV _w (%)	12.1% <i>in premenopausa</i> 6.5% <i>in postmenopausa</i>
Differenza critica	34.0% ^[18] <i>in premenopausa</i> 20.0% ^[18] <i>in postmenopausa</i>

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinomi di ovaio, tuba ed endometrio. Diverse altre neoplasie (ad esempio, carcinoma del polmone)</i>
Malattie benigne	Insufficienza renale

5-HIAA (Acido 5-idrossi-3-indolacetico - CAS 54-16-0)**Informazioni generali**

Natura chimica	Metabolita della serotonina
PM	≈ 190 D
Emivita	5-20 ore
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	non disponibile
CV _w (%)	non disponibile
Differenza critica	non disponibile

Cause di incremento o riduzione dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Tumori neuroendocrini (sindrome da Carcinoide)</i>
Abitudini di vita	Fumo; cibi e bevande: ananas, banana, pompelmo, kiwi, avocado, prugne, melone, frutta secca, datteri, melanzane, pomodoro, formaggi stagionati, miele, alcoolici
Iatrogeno	<i>Incremento</i> Acetaminofene, caffeina, efedrina, diazepam, nicotina, gliceril-guaiacolato, fenobarbital <i>Riduzione</i> Salicilati, imipramina, levodopa, inibitori delle monoamminossidasi, eparina, isoniazide, metildopa, antidepressivi triciclici

Inibina (in circolo due isoforme A e B)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina
PM	≈ 28-39 kD
Emivita	Inibina B: 2-3 h ^[19]
Standard internazionale	WHO 191/624 per Inibina A, WHO 96/784 per Inibina B
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	7.0%
CV _w (%)	10.0% (Inibina B)
Differenza critica	33.8%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	Neoplasie dell'ovaio
Malattie benigne	Sindrome dell'ovaio policistico, mola idatiforme, gravidanza con feto affetto da sindrome di Down

Insulina

Informazioni generali

Natura chimica	Ormone peptidico
PM	5.8 kD
Emivita	3-6 min (circa 4 min) ^[20]
Standard internazionale	IRP 66/304 e WHO SI 83/500
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6.0%
CV _w (%)	21.1%
Differenza critica	60.8%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	Insulinoma
-------------	------------

LDH (Lattato deidrogenasi) (EC 1.1.1.27)**Informazioni generali**

Natura chimica	Proteina
PM	≈ 135-140 kD
Emivita	non disponibile
Standard internazionale	ERM-AD453 IFCC
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _s (%)	3.0%
CV _w (%)	8.6%
Differenza critica	20-22%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Melanoma, neoplasie del polmone e del rene.</i> Diverse altre neoplasie (ad esempio, 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 (ad esempio, esercizio intenso)

Mesotelina (SMRP - Soluble Mesothelin-Related Peptide)**Informazioni generali**

Natura chimica	Glicoproteina
PM	40 kD (31 kD forma solubile)
Emivita	non disponibile
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _s (%)	non disponibile
CV _w (%)	non disponibile
Differenza critica	non disponibile

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Mesotelioma. Carcinoma dell'ovaio</i>
-------------	--

Metanefrine (metanefrina e normetanefrina)

Informazioni generali

Natura chimica	Metanefrina o 4-(1idrossi-2metilamino-etil)-2metossifenolo C ₁₀ H ₁₅ NO ₃ ; Normetanefrina o 4-(2amino-1idrossietil)-2metossifenolo C ₉ H ₁₃ NO ₃ : metaboliti inattivi delle catecolamine
PM	Metanefrina 197 D, normetanefrina 183 D
Emivita	non disponibile
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	16.0% metanefrina 8.5% normetanefrina
CV _w (%)	20.0% metanefrina 20.0% normetanefrina
Differenza critica	71.0% metanefrina 60.0% normetanefrina

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	Feocromocitoma, Paraganglioma
Abitudini di vita	Consumo di caffè, tè, cioccolato, vaniglia, banane, arance e altri agrumi
Iatrogene	Numerosi farmaci (acetaminofene, aminofillina, clonidina, anfetamina, soppressori dell'appetito, cloralio idrato, clonidina, desametasone, diuretici, epinefrina, etanolo, insulina, imipramina, litio, metildopa, inibitori delle monoaminossidasi, nicotina, nitroglicerina, propafenone, reserpina, salicilati, teofillina, tetracicline, antidepressivi triciclici e vasodilatatori)

NSE (Enolasi neurone specifica)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (enzima glicolitico)
PM	≈ 90 kD
Emivita	20 ore ^[21]
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6.0%
CV _w (%)	12.8% ^[13, 22]
Differenza critica	39.1%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	Tumore a piccole cellule del polmone, neoplasie neuroendocrine
Malattie benigne	Lesioni cerebrali (ad esempio, infarto cerebrale, danno anossico, traumatismo grave), insufficienza renale cronica
Iatrogene	Emolisi del prelievo

Osteopontina**Informazioni generali**

Natura chimica	Fosfoglicoproteina
PM	34 kD
Emivita	non disponibile
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _s (%)	6.0%
CV _w (%)	8.0% ^[23]
Differenza critica	28.0%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	Diverse neoplasie (ad esempio, mammella, colon-retto, ovaio, polmone NSCLC)
Malattie benigne	Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Pepsinogeni (1 e 2)**Informazioni generali**

Natura chimica	Polipeptidi, precursori inattivi dell'enzima pepsina
PM	42 kD
Emivita	non disponibile
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _s (%)	2.0% <i>Pepsinogeno 1</i> 3.0% <i>Pepsinogeno 2</i>
CV _w (%)	8.0% <i>Pepsinogeno 1</i> 12.0% <i>Pepsinogeno 2</i>
Differenza critica	24.0% ^[8] <i>Pepsinogeno 1</i> 35.0% ^[8] <i>Pepsinogeno 2</i>

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	Carcinoma gastrico
Malattie benigne	Gastrite cronica non atrofica
Iatrogene	Terapia con inibitori di pompa protonica

PIVKA-II/DCP (Proteina Indotta da assenza di Vitamina K o antagonista II/Des-gamma Carbossi-Protrombina)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (protrombina anomala)
PM	72 kD
Emivita	40-72 ore ^[24]
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	4.7%
CV _w (%)	24.6%
Differenza critica	58.0%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Epatocarcinoma</i>
-------------	-----------------------

pro-GRP (Precursore del Gastrin-Releasing Peptide)

Informazioni generali

Natura chimica	Polipeptide (Precursore del GRP, peptide bombesino-simile)
PM	7.7 kD
Emivita	≈ 19-28 gg
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	≈ 2-5%
CV _w (%)	5.0%
Differenza critica	15.0% ^[8]

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC). Tumori neuroendocrini, carcinoma midollare della tiroide</i>
Malattie benigne	<i>Insufficienza renale, malattie epatobiliari, polmonite, fibrosi polmonare, broncopneumopatia cronica ostruttiva, tubercolosi polmonare, malattie gastrointestinali</i>

PSA (Antigene prostatico specifico)**Informazioni generali**

Natura chimica	Glicoproteina
PM	≈ 30-90 kD*
Emivita	2-3 gg
Standard internazionale	WHO 96/670**
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	5.0%
CV _w (%)	18.1%
Differenza critica	52.0%

Cause di incremento o riduzione dei livelli circolanti

Oncologiche	Adenocarcinoma della prostata
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, cardio-chirurgia con circolazione extra corporea, allopurinolo <i>Riduzione</i> Ospedalizzazione, inibitori della 5- α -reduttasi (finasteride, dutasteride), statine

* Il PSA circolante si trova sia in forma libera (free PSA) che complessata (prevalentemente con α -1-antichimotripsina). PM: ~ 30 kD la forma libera, ~ 90 kD la forma complessata

** La calibrazione con standard WHO 96/670 porta a risultati più bassi del 20-25% rispetto alla calibrazione Hybritech

S100**Informazioni generali**

Natura chimica	Proteina acida chelante il calcio
PM	21 kD (composta da 2 unità isomeriche A e B)
Emivita	da 20-30 min fino 2 ore ^[25, 26]
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	3.5%
CV _w (%)	14.2%
Differenza critica	40,5% ^[27]

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	Melanoma
Malattie benigne	Lesioni cerebrali (ad esempio, infarto cerebrale, danno anossico, traumatismo grave)

SCC-A (Squamous cell carcinoma-associated antigen)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina
PM	≈ 48 kD
Emivita	<24 ore
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	5-10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6.0%
CV _w (%)	39.4% <i>in pazienti</i>
Differenza critica	110.0% <i>in pazienti</i>

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma della cervice uterina. Altri carcinomi squamosi in sedi diverse (ad esempio, esofago, cute, vagina, vulva)</i>
Malattie benigne	<i>Malattie della pelle (ad esempio, psoriasi, eczema), del polmone (ad esempio, sarcoidosi) del fegato e del rene (insufficienza renale cronica)</i>
Abitudini di vita	<i>Fumo, abuso di alcool</i>

Tg (Tireoglobulina)

Informazioni generali

Natura chimica	Glicoproteina (dimero)
PM	660 kD
Emivita	5 gg
Standard internazionale	CRM 457 (European Bureau of Reference)
Metodi commerciali disponibili	oltre 10

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	6.0%
CV _w (%)	14.0%
Differenza critica	42.2%

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Carcinoma differenziato della tiroide</i>
Malattie benigne	<i>Malattie benigne della tiroide, insufficienza renale cronica</i>
Fisiologiche	<i>Fumo, gravidanza</i>
Iatrogene	<i>Agobiopsia tiroidea</i>

VIP (Peptide intestinale vasoattivo)**Informazioni generali**

Natura chimica	Peptide
PM	3.5 kD
Emivita	48 sec. ^[28]
Standard internazionale	non disponibile
Metodi commerciali disponibili	meno di 5

Informazioni per interpretare le variazioni fra determinazioni successive

CV _a (%)	non disponibile
CV _w (%)	non disponibile
Differenza critica	non disponibile

Cause di incremento dei livelli circolanti

Oncologiche	<i>Tumori neuroendocrini (Vipoma)</i>
-------------	---------------------------------------

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (ultima consultazione 2/4/2016).
2. Trapé J, Botargues JM, Porta F, et al. Reference change value for α -fetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. *Clin Chem* 2003; 49:1209-11.
3. Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Changes in highly sensitive alpha-fetoprotein for the prediction of the outcome in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer Med* 2014; 3:643-51.
4. Kanke F, Kumada T, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:957-60.
5. Dittadi R, Peloso L, Gion M. Within-subject biological variation in disease: the case of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2008; 45:226-28.
6. Gion M, Cappelli G, Mione R, et al. Evaluation of critical differences of CEA and CA 15.3 levels in serial samples from patients operated for breast cancer. *Int J Biol Markers* 1994; 9:135-39.
7. Mora Bruguès J. Variabilitat intraindividual dels marcadors tumorals. Doctoral Thesis. Barcelona: Universitat de Barcelona, 1993.
8. Qi Z, Zhang L, Chen Y, et al. Biological variations of seven tumor markers. *Clin Chem Acta* 2015; 450:233-36.
9. Trapè J, Filella X, Alsina-Donadeu M, et al. Increased plasma concentrations of tumor markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:1605-20.
10. Hsiao RJ, Neumann HP, Parmer RJ, et al. Chromogranin A in familial pheochromocytoma: diagnostic screening value, prediction of tumor mass, and post-resection kinetics indicating two-compartment distribution. *Am J Med* 1990; 88:607-13.

11. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, et al. Effect of Short-Term Proton Pump Inhibitor Treatment and Its Discontinuation on Chromogranin A in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E1731-35.
12. Dittadi R, Meo S, Gion M. Biological variation of plasma chromogranin A. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:109-10.
13. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, et al. Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clin Biochem* 2013; 46:148-51.
14. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type diabetic patients. *J Clin Invest* 1986; 77:98-105.
15. Yoshimasu T, Maebeia S, Suzuma T, et al. Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies. *Int J Biol Markers* 1999; 14:99-105.
16. Boniface J, Picone D, Schebalin M, et al. Clearance rate, half-life and secretory potency of human gastrin-17-I in different species. *Gastroenterology* 1976; 71:291-94.
17. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC: Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010. Milano: Biomedica, 2010.
18. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52:1625-31.
19. Sinnott SL, Mayo D, Jacobs A, et al. Estimate of inhibin b serum half-life in two patients with granulosa cell tumors. *Fertility and Sterility* 2000; 73:S14-15.
20. Sapin R, Demangeat C. Aspects analytique des dosages d'insuline, peptide C, pro-insulines et glucagon. *Médecine Nucléaire* 2001; 25:73-79.
21. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21:171-76.
22. Dittadi R, Gion M. Re: Biological variation of neuroendocrine tumor markers chromogranin A and neuron-specific enolase. *Clin Biochem* 2013; 46:1145.
23. Sennels HP, Jacobsen S, Jensen T. Biological variation and reference intervals for circulating osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Scand J Lab Invest* 2003; 67:821-35.
24. Makoto M, Toru M, Toshihiko N, et al. Prognostic roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2015; 21:4933-45.
25. Ghanem G, Loir B, Morandini R, et al. On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients. *Int J Cancer* 2001; 94:586-90.
26. Townend W, Dibble C, Abid K, et al. Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma. *J Neurotrauma* 2006; 23:149-55.
27. Trapè J, Montesinos J, Franquesa J, et al. Determination of the biological variation of the S100 and lactate dehydrogenase in disease-free patients with malignant melanoma. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:927-29.
28. Henning RJ, Sawmiller DR. Vasoactive intestinal peptide: cardiovascular effects. *Cardiovasc Res* 2001; 49:27-37.

ADDENDUM

METODI DI MISURA: IMPORTANZA NELL'USO CLINICO*

I marcatori vengono misurati principalmente con metodi immunometrici, che sfruttano le caratteristiche di alta affinità di un anticorpo specifico verso l'antigene cercato e garantiscono una sensibilità analitica adeguata al livello di concentrazione dei marcatori nei liquidi biologici (10^{-9} - 10^{-10} g/l).

L'uso di metodi immunometrici presenta tuttavia alcune caratteristiche che devono essere conosciute per dare un adeguato peso clinico al dato di laboratorio.

Limite di rilevazione del metodo

Identificato comunemente, anche se non correttamente, come *sensibilità analitica* del metodo, rappresenta la più bassa concentrazione misurabile con un determinato grado di affidabilità.

Generalmente non si tratta di un aspetto particolarmente critico nel caso della determinazione dei marcatori tumorali, dato che livelli bassi sono normalmente presenti anche in persone sane.

La capacità di misurare il marcatore appena si presenta in circolo può diventare però importante nel caso di

molecole organo-specifiche, come il PSA per la prostata o la Tireoglobulina per la tiroide. In questi casi il marcatore dovrebbe ridursi a livelli non dosabili dopo intervento radicale sulla rispettiva neoplasia e la capacità del metodo di misurare anche livelli molto ridotti può essere importante nel successivo monitoraggio. Il limite minimo di rilevazione diventa così per questi metodi uno dei criteri di scelta e uno degli aspetti da monitorare nella loro periodica rivalutazione in laboratorio.

Esattezza del metodo

L'*esattezza* di un metodo è l'accordo 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. Essa riflette "l'errore sistematico" del metodo, inteso appunto come la differenza fra valore "vero" e misurato. Nell'uso comune per definire la misura del valore "vero" si utilizza il termine *accuratezza*. In realtà l'accuratezza rappresenta lo scostamento di un'unica determinazione rispetto al valore "vero" e comprende quindi non solo l'esattezza, ma an-

* Modificato da "Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC: Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010. Milano: Biomedica, 2010" per gentile concessione dell'editore

che l'imprecisione del metodo stesso. Non si tratta solo di un aspetto formale, dato che spesso le valutazioni analitiche possono essere effettuate o riportate in modo che può non risultare chiaro a cosa ci si riferisce con la misura trovata. Bisogna ricordare che i metodi immunometrici sono metodi "comparativi", in quanto l'analita non viene identificato direttamente nel campione biologico, ma viene quantizzato indirettamente per confronto con una curva di calibrazione ottenuta con un antigene standard. Si dovrebbe quindi prevedere una perfetta identità tra calibratore e campione, cosa che quasi mai si verifica. La complessità biochimica dei marcatori fa sì che standard di riferimento internazionali siano disponibili solo per pochi marcatori (attualmente solo per CEA, AFP, hCG, Calcitonina, Tireoglobulina e PSA); negli altri casi i livelli dei marcatori vengono calcolati usando calibratori preparati dall'industria e vengono espressi in unità arbitrarie. Questo comporta una scarsa confrontabilità tra metodi diversi. Il CEA ha rappresentato un esempio dell'importanza dello standard nella confrontabilità dei risultati in centri diversi. La variabilità dei risultati ottenuti in vari laboratori usando gli standard convenzionali preparati dalle ditte produttrici risultò intorno al 60%, ma si ridusse al 20% quando tutti i risultati vennero normalizzati allo standard internazionale di riferimento mediante un apposito fattore di conversione. Un miglioramento simile si verificò nel caso della Tireoglobulina quando si rese disponibile uno standard internazionale e più recentemente per il PSA in seguito alla disponibilità dello standard WHO.

La disponibilità di uno standard internazionale tuttavia può non risolvere completamente il problema, come dimostra in modo paradigmatico il caso della hCG. Nei liquidi biologici, accanto alla molecola nativa e biologicamente attiva sono presenti in percentuali variabili su base individuale e in relazione alla patologia anche altre forme, che sono riconosciute in modo differente dai diversi kit commerciali. Questi ultimi inoltre non usano direttamente lo standard internazionale, ma preparazioni standard, cosiddette "secondarie" (tirate successivamente in riferimento allo standard internazionale), le quali, a causa della variabilità in composizione legata al materiale utilizzato e alle modalità di preparazione e conservazione, non

sono interscambiabili. Pertanto, anche la disponibilità di uno standard internazionale, pur migliorando di molto la confrontabilità fra i risultati di metodi diversi, non li rende necessariamente interscambiabili. Una analoga situazione è stata documentata anche nel caso del PSA. Confrontando diversi metodi tutti calibrati con lo standard internazionale WHO si riscontra una significativa riduzione della variabilità inter-metodo, ma non si ottengono risultati sempre sovrapponibili in termini di classificazione come positivo/negativo nei campioni clinici.

Il risultato di tutto ciò è che l'errore sistematico e la relativa esattezza, in mancanza di riferimenti certi, vengano spesso valutati per confronto con medie di consenso (medie dei laboratori che hanno misurato con lo stesso metodo lo stesso campione). Questi confronti non consentono di raggiungere conclusioni definitive sulla vera esattezza di un metodo, ma possono essere comunque utili per stimare l'insorgenza di eventuali errori sistematici nel laboratorio.

Devono quindi essere considerati con cautela i confronti quantitativi fra referti ottenuti in diversi laboratori o anche nello stesso laboratorio qualora venga cambiato il prodotto commerciale per il dosaggio di un dato marcatore.

Precisione del metodo

La differenza tra una singola misura di un analita e la media di un elevato numero di misure rappresenta l'*errore casuale* del metodo stesso, errore che può essere tecnicamente ridotto, ma mai annullato. Così, il risultato di un marcatore - come di un qualsiasi altro analita - espresso abitualmente come valore numerico preciso, corrisponde in realtà a un intervallo di dose i cui estremi sono determinati dalla variabilità del metodo. Tale variabilità, denominata imprecisione e indice dell'errore casuale, deriva dalla somma di una serie di piccoli scostamenti che avvengono nei diversi passaggi della procedura analitica (misura del segnale analitico, dispensazione del campione e dei reagenti, variazioni della temperatura di reazione, etc.) e può essere determinata dosando più volte lo stesso campione, calcolando la variabilità di queste determinazioni ed esprimendola come coefficiente di variazione percentuale (CV%) rispetto alla media. L'entità del-

l'imprecisione è molto variabile a seconda del tipo di marcatore e del metodo usato. Comunque le basse concentrazioni dei marcatori circolanti e le caratteristiche intrinseche dei metodi immunometrici fanno sì che l'imprecisione della determinazione sia in linea di massima maggiore di quella riscontrabile in chimica clinica. Orientativamente, uno stesso campione di siero, se misurato più volte, può presentare coefficienti di variazione intorno al 3-5% nello stesso seduta analitica e al 5-10% in dosaggi effettuati in giorni diversi. Ipotizzando di avere un campione con una concentrazione teorica di 10 ng/ml di CEA (CV mediamente del 5%), significherebbe che ripetendo il dosaggio in tempi diversi esiste il 95% di probabilità di ottenere nello stesso siero valori tra 9 e 11 ng/ml, e questo solo a causa appunto della variabilità analitica. A questa si sovrappone poi la variabilità biologica, risultante dalle fluttuazioni spontanee, indipendenti cioè da situazioni patologiche, dei livelli circolanti di una data molecola. Questo tipo di variabilità, indipendente da quella analitica, sebbene sia difficilmente determinabile nel caso dei marcatori (nei quali lo stesso concetto di variabilità biologica, intesa come oscillazione intorno a un punto omeostatico, è difficilmente applicabile), è sperimentalmente presente e può contribuire in maniera consistente all'incertezza della misura e ad ampliare notevolmente l'intervallo necessario per considerare significativa la differenza fra due dosaggi serati.

Abbiamo visto che le caratteristiche appena discusse giustificano il fatto che i metodi immunometrici presentino un rischio intrinseco di errore analitico più elevato nei confronti di altri metodi di chimica clinica, sia per ciò che riguarda l'errore sistematico (misurato dai test di accuratezza) che l'errore casuale (controllato dalla stima della precisione). Questi errori analitici sono monitorati da procedure di controllo della qualità e sono nella maggior parte dei casi identificabili.

Come tutte le indagini di laboratorio, anche il dosaggio dei marcatori è infine soggetto a errori preanalitici. Tali errori, che si possono verificare nelle fasi di raccolta, trasporto e preparazione del campione, possono essere sospettati e conseguentemente riconosciuti valutando la plausibilità clinica del risultato. È pertanto opportuno che il dirigente di laboratorio sia

adeguatamente informato sulle condizioni del paziente al momento del prelievo (stato della malattia, terapia in corso o precedente, ittero, iperlipemia, patologia benigna concomitante, etc.). Il ruolo del laboratorio è critico nella ottimizzazione della fase preanalitica. È riconosciuto che le competenze del laboratorio devono comprendere anche la messa a punto di procedure ottimizzate per la preparazione del paziente e per la raccolta, il trasporto e la conservazione del campione, un'attività di formazione rivolta a chi ha la responsabilità operativa della fase preanalitica, e il monitoraggio della corretta esecuzione di tutte le procedure relative. Quindi, non diversamente da altre procedure diagnostiche, anche nel caso dei marcatori il miglioramento continuo della qualità deve considerare il processo complessivo di produzione e valutazione del risultato.

Cause analitiche di possibili valori spuri

Alcuni meccanismi sono responsabili di interferenze con i metodi di dosaggio tali da causare determinazioni inaccurate del marcatore. In altre parole, i valori misurati possono non esprimere la reale concentrazione del marcatore nel campione, ma rappresentare una misura fittizia. Spesso l'entità dell'interferenza è metodo-dipendente e può portare a una sovrastima (interferenza positiva) oppure a una sottostima (interferenza negativa) della reale concentrazione dell'analita. Le interferenze analitiche possono essere causate sia da fattori normalmente non presenti in un campione correttamente raccolto e conservato (ad esempio emolisi, lipemia, ittero, anticoagulanti, farmaci, integratori alimentari), che da fattori endogeni che interferiscono in qualche modo in una o più fasi del processo analitico. Queste interferenze possono essere dipendenti o indipendenti dalla concentrazione reale di analita.

Le interferenze sono classificabili nei seguenti gruppi:

- presenza nel campione di anticorpi specifici per l'analita da determinare;
- presenza nel campione di anticorpi o proteine che interagiscono con gli anticorpi utilizzati come reagenti;
- effetti legati all'architettura della reazione immunometrica e dipendenti dalla elevata concentrazione dell'analita.

Le situazioni più comuni sono riportate in Tabella 1.

TABELLA 1. CAUSE ANALITICHE DI VARIAZIONI SPURIE DI BIOMARCATORI

FATTORE	CAUSA	MARCATORI INTERESSATI
Presenza nel campione di anticorpi specifici per l'analita da determinare	Autoanticorpi anti-tireoglobulina (AbTg)	Tg
Presenza nel campione di anticorpi o proteine che interagiscono con gli anticorpi utilizzati come reagenti	Somministrazione parenterale di anticorpi monoclonali	CEA, CA125 (e altri analiti determinati con anticorpi monoclonali)
	Anticorpi eterofili e/o HAMA	Marcatori diversi
	Presenza di elevate concentrazioni di complemento e/o fattore reumatoide	CA19.9 e altri analiti
Effetti legati all'architettura della reazione immunologica e dipendenti dalla elevata concentrazione dell'analita	Effetto gancio	Marcatori diversi

Tg: Tireoglobulina

HAMA: Human Anti-Mouse Monoclonal Antibodies

Autoanticorpi antitireoglobulina

La presenza di autoanticorpi antitireoglobulina (AbTg) può interferire nella determinazione della Tireoglobulina (Tg). L'interferenza è diversa a seconda del sistema di dosaggio utilizzato. Nei metodi immunometrici competitivi la presenza nel campione di AbTg causa generalmente una sovrastima dei livelli di Tg, anche se sono stati descritti effetti di sottostima. Nei metodi immunometrici non competitivi, l'interferenza da AbTg è in genere causa di sottostima dell'antigene. L'entità dell'interferenza è difficilmente prevedibile. Ciò è dovuto a diversi fattori metodologici e biologici, fra i quali è critica la diversa specificità degli autoanticorpi per gli epitopi presenti nelle sei regioni antigeniche identificate sulla molecola di Tg. Nessuno dei metodi disponibili è comunque esente dal rischio di interferenze da AbTg e tutti presentano fra l'altro una spiccata variabilità individuale. Nemmeno utilizzando metodi che usano anticorpi specifici per epitopi della Tg che non sembrerebbero coinvolti nella formazione di autoanticorpi si evita il rischio di interferenze.

Anticorpi eterofili

Gli anticorpi eterofili reagiscono con epitopi diversi, scarsamente definiti, con bassa affinità e attività multi-specifica. In alcuni casi si possono evidenziare delle specificità definite, come la produzione di anticorpi umani anti-immunoglobulina murina conseguente alla somministrazione di anticorpi monoclonali murini per tecniche diagnostiche (immunoscintigrafia) o per immunoterapia; tali procedure possono infatti indurre una reazione immune verso gli anticorpi iniettati. La presenza nel sangue di questi anticorpi comporta il rischio di risultati aberranti quando vengono eseguiti test *in vitro* basati su anticorpi monoclonali. Questa interferenza è già stata descritta per CEA, CA125, hCG e TSH, ma può verificarsi anche per altri analiti che vengano dosati impiegando anticorpi monoclonali. La presenza di anticorpi anti-immunoglobulina murina può essere responsabile di risultati falsi positivi e falsi negativi. Ciò è dovuto al fatto che la reazione immune genera anticorpi mirati contro diverse parti della immunoglobulina murina, sia cioè contro determinanti isotipici e allotipici che contro determinanti idiotipici.

Gli anticorpi anti-isotipo o allotipo sono orientati verso determinanti situati sul frammento FC o sui frammenti Fab, ma lontani dal sito anticorpale. Questi anticorpi, se presenti nel sangue, formano un ponte fra i due anticorpi del test (di cattura e di segnale) simulando la presenza di antigene nel campione. Con tale meccanismo possono essere causa di valori falsamente positivi. Non essendo diretti al sito anticorpale, possono inoltre creare interferenze crociate (ad esempio, anticorpi monoclonali murini anti CA125 possono indurre anticorpi umani contro immunoglobuline murine, i quali cross-reagiscono sia con il test per misurare il CA125 che con quelli per misurare il CEA o il TSH). Questi anticorpi vengono propriamente chiamati HAMA (*Human Anti-Mouse Monoclonal Antibodies*). Per ridurre questo tipo di interferenza sono state proposte numerose soluzioni tecniche, fra le quali la più utilizzata è l'aggiunta di

siero o di immunoglobuline murine ai reagenti o al campione in esame. Va comunque considerato che non sempre l'aggiunta di siero o di immunoglobuline murine è sufficiente ad eliminare l'interferenza dovuta agli HAMA.

Gli anticorpi anti-idiotipo sono invece diretti contro determinanti localizzati nella zona ipervariabile della immunoglobulina. Quando gli anticorpi si legano *in vitro* all'anticorpo monoclonale murino utilizzato nel dosaggio ne deformano il sito di legame e, rendendo difficoltoso il riconoscimento dell'antigene, possono essere causa di risultati falsi negativi. In questo caso, sembra che l'uso di metodi "a due passaggi" (incubazione siero-primario anticorpo, lavaggio del siero in eccesso, seconda incubazione con l'anticorpo tracciante) riduca le interferenze e fornisca risultati affidabili.

La Tabella 2 riassume le interferenze dovute ad anticorpi umani anti-immunoglobuline murine.

TABELLA 2. INTERFERENZE DOVUTE AD ANTICORPI UMANI ANTI-IMMUNOGLOBULINE MURINE NEI DOSAGGI CHE USANO ANTICORPI MONOCLONALI

TIPO DI INTERFERENZA	MECCANISMO	DETERMINANTE SUL MONOCLONALE	SPECIFICITÀ DELLA INTERFERENZA	RIMEDIO
Falso positivo	Ponte fra i due monoclonali del kit	Isotipico o allotipico	Possibili interferenze crociate con altri monoclonali	Aggiunta al campione o ai reattivi di siero o di Ig murine
Falso negativo	Interferenza sterica con il sito di legame	Idiotipico	Specificità per il monoclonale iniettato	Utilizzo di dosaggi con due incubazioni

Ig: Immunoglobuline

HAMA: un fenomeno solo iatrogeno?

Marginalmente, va segnalato che dosi misurabili di HAMA possono essere rilevate in soggetti non trattati con anticorpi monoclonali. Il riscontro di HAMA non indotti in concentrazioni sufficienti da causare falsi-positivi è molto infrequente nei soggetti normali e nei pazienti affetti da neoplasia (2-3% dei casi), mentre è sensibilmente più frequente (25% dei casi) in pa-

zienti affetti da malattie reumatiche con reuma-test positivo. Questa nota va tenuta in considerazione nell'interpretazione di valori di marcatori positivi in disaccordo con la situazione clinica. In questi casi il dosaggio degli HAMA nel campione può chiarire il quadro.

In conclusione, nel caso di pazienti monitorati per malattie oncologiche nei quali si ritengano opportuni interventi diagnostici o terapeutici con anticorpi monoclonali è necessario:

1. considerare nel bilancio delle scelte diagnostico-terapeutiche la probabile eventualità di perdere l'informazione fornita dal marcatore per un periodo che va da pochi mesi ad oltre un anno dall'ultima somministrazione di anticorpi monoclonali;
2. utilizzare per il dosaggio dei marcatori tumorali kit protetti per gli HAMA (con reagenti addizionati di immunoglobuline o siero murino) e con architettura a due incubazioni;
3. dosare il tasso di HAMA o conservare il sangue per questa indagine. Infatti, il grado di interferenza (falsi positivi) è direttamente proporzionale alla concentrazione di HAMA nel campione;
4. eseguire la determinazione del campione in diluizioni scalari effettuate con l'opportuno diluente per confermare o meno il sospetto di interferenza.

La presenza di HAMA va sospettata e ricercata anche in pazienti non sottoposti a somministrazione diagnostica o terapeutica di anticorpi monoclonali, qualora si riscontrino livelli circolanti elevati di uno o più marcatori senza apparenti giustificazioni cliniche.

L'effetto gancio: un'importante causa di falsi negativi

L'effetto gancio descrive un comportamento paradossale che si può verificare in metodi di dosaggio immunometrico tipo *sandwich*, per cui in campioni con concentrazioni estremamente elevate di antigene vengono misurati livelli falsamente bassi dello stesso. L'effetto gancio è meno probabile quando si adottino metodi a due passaggi che prevedono un'incubazione del siero con il primo anticorpo seguita da una fase di lavaggio prima dell'aggiunta del secondo anticorpo, che dovrebbe eliminare o ridurre significativamente l'eccesso di antigene presente nel campione. Nemmeno l'adozione di metodiche di questo tipo esclude tuttavia del tutto il rischio che il fenomeno si possa verificare.

In conclusione, il livello circolante di un marcatore è soggetto a numerose variabili. Pertanto, per produrre un referto valutato correttamente in relazione alla plausibilità clinica è necessario:

1. conoscere la condizione morbosa in atto e le terapie in corso;
2. valutare la possibile presenza di cause non oncologiche di incremento dei livelli ematici del marcatore;
3. essere consapevoli dei fattori analitici che possono essere causa di valori spuri;
4. in caso di incertezza, confermare con un successivo prelievo un valore considerato patologico prima di eventuali decisioni cliniche.

NOZIONI ELEMENTARI PER LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE DIAGNOSTICA

Indicatori di accuratezza diagnostica

I marcatori tumorali, analogamente ad altri test diagnostici, vengono utilizzati per due principali finalità: per confermare la presenza della malattia di interesse in un individuo che effettivamente ne sia affetto o per escludere la malattia in un individuo che non ne sia 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 soggetti con malattie non oncologiche, oggetto di diagnosi differenziale con la neoplasia, oppure persone precedentemente trattate con intento di radicalità per una neoplasia e libere da malattia quando considerate come controlli. Pertanto, in seguito verrà utilizzato il termine “non malati” invece del termine “controlli sani”.

Anche se nella maggior parte dei casi i metodi di dosaggio dei marcatori forniscono valori su scala continua, i risultati vengono comunemente classificati come positivi o negativi applicando un valore soglia. Tale categorizzazione permette di rappresentare il confronto fra il test diagnostico e lo standard di riferimento (idealmente, la condizione clinica oggettiva di malato/non malato) in tabelle di contingenza a due entrate, come la Tabella 3 mostrata in esempio.

TABELLA 3 TABELLA DI CONTINGENZA 2 X 2

Risultato del test	Malattia di interesse	
	Presente	Assente
Positivo	vero positivo	falso positivo
Negativo	falso negativo	vero negativo

In questo modo i risultati che la determinazione di un marcatore può presentare vengono ripartiti in quattro categorie: veri positivi (VP), individui con malattia e test positivo; veri negativi (VN), individui senza malattia e test negativo; falsi negativi (FN), individui

con malattia, ma con test negativo; falsi positivi (FP), individui senza malattia, ma con test positivo. Queste quattro categorie di risultati vengono utilizzate per calcolare diversi indici di accuratezza diagnostica, riassunti in Tabella 4.

TABELLA 4 INDICATORI DI ACCURATEZZA DIAGNOSTICA

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

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

Il *valore predittivo* è invece condizionato dalla prevalenza della malattia e offre una informazione importante per valutare la probabile accuratezza del test in scenari clinici diversi. Ad esempio, un test con eccellenti caratteristiche di SS e SP può avere un VPP molto basso se la condizione morbosa di interesse è rara.

Il calcolo del valore predittivo dovrebbe essere sempre eseguito tenendo conto della prevalenza della condizione morbosa nello scenario clinico in cui si intende applicare il test. Spesso nelle pubblicazioni scientifiche il valore predittivo viene calcolato utilizzando la casistica arruolata nello studio oggetto della pubblicazione. Tuttavia, raramente il rapporto casi/controlli di uno studio rispecchia ciò che accade nel mondo reale. Ad esempio, nel caso di un marcatore studiato per finalità diagnostiche in oncologia, viene frequentemente arruolato un numero di controlli simile o di poco maggiore (in genere il doppio) rispetto ai casi; usando i dati della coorte esaminata, si otterrà un VPP simile alla SS e un VPN simile alla SP. Tuttavia, esaminando lo stesso marcatore in una popolazione reale, nella quale l'incidenza del tumore è comunque un evento raro, ci troveremo con un rapporto di casi/controlli molto diverso, variabile ad esempio fra 1/1.000 e 1/10.000. In questa circostanza la frazione di FP sarebbe preponderante rispetto ai VP e porterebbe il VPP a valori estremamente bassi. Per tale ragione, per stimare la potenziale efficacia di un marcatore in un dato scenario clinico è fortemente raccomandabile ricalcolare i VPP e VPN usando pure i dati di SS e SP riportati dalla letteratura, ma utilizzando i dati di prevalenza reali nella situazione di interesse (ad esempio, in uno scenario di screening o in scenari di follow-up con rischio di ricaduta molto diverso).

Gli indicatori finora descritti forniscono coppie di informazioni inversamente correlate tra loro e legate al criterio decisionale (livello soglia) selezionato (SS e SP, VPP e VPN). Cambiando il valore soglia (ad esempio abbassandolo) si incrementa la SS, ma parallelamente si riduce la SP. Un singolo indicatore non fornisce una informazione completa della perfor-

mance diagnostica del test; ad esempio, la SS deve necessariamente essere valutata assieme alla SP per comprendere la potenziale applicabilità del test. Per una valutazione globale di un test si è ravvisata quindi l'opportunità di utilizzare indicatori di performance capaci di integrare SS e SP in un unico valore. A tale scopo è stata proposta l'*accuratezza diagnostica*, che indica la percentuale totale di individui (con la malattia e senza la malattia) correttamente classificati dal test, rispetto al totale dei soggetti esaminati. L'accuratezza diagnostica integra le informazioni di SS e SP, ma dipende dalla prevalenza della malattia bersaglio, in quanto attribuisce uguale peso ai FP e ai FN. Inoltre, è per definizione legata al valore soglia positivo/negativo che si è scelto.

Un altro indice che combina SS e SP è il *rapporto di verosimiglianza (likelihood ratio)* di un risultato del test; esso considera, appunto, la verosimiglianza di un risultato del test rispettivamente positivo o negativo negli individui affetti dalla malattia di interesse. È 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 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 (LR+ uguale o maggiore di 10). 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 (LR- inferiore o uguale a 0.1) [1].

L'utilizzo dei LR è particolarmente interessante se applicato in un approccio clinico che, correttamente, abbia considerato prima di fare il test la probabilità a priori (*pre-test*) che l'individuo in esame abbia la malattia indagata. Conoscendo il LR di un dato test, il me-

dico può calcolare il vantaggio diagnostico che un risultato positivo o negativo di un test può potenzialmente offrire nelle decisioni cliniche. Infatti, moltiplicando la probabilità *pre-test* (espressa come *odd ratio*) per il LR si ottiene la probabilità *post-test* che il soggetto abbia o non abbia la malattia. Empiricamente, si è stimato che un LR+ uguale a 10 e un LR- uguale a 0.1 spostino la probabilità *post-test* rispettivamente di +45% e -45%, rispetto alla probabilità *pre-test* [2].

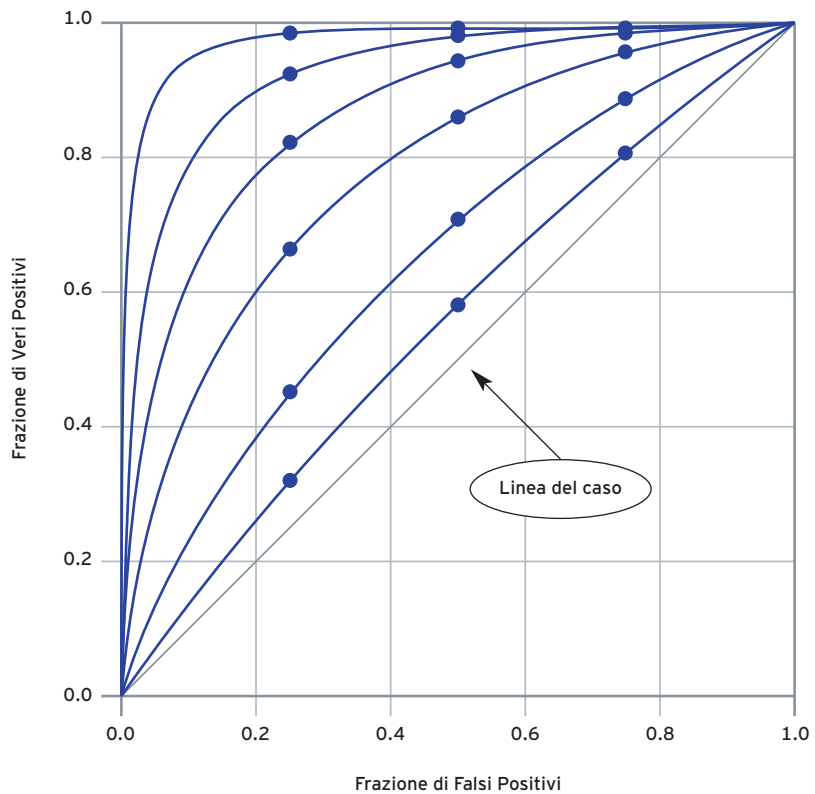
Anche se gli indicatori finora brevemente discussi sono largamente utilizzati, nessuno di essi rappresenta validamente la capacità discriminatoria del test in modo oggettivo, in quanto tutti dipendono dal criterio utilizzato per separare i valori positivi da quelli negativi, criterio che è in larga misura legato a scelte arbitrarie. Le variazioni delle performance diagnostiche di un test in relazione al livello soglia rendono complesso il confronto fra test diversi, ma sono una potenziale opportunità per le applicazioni cliniche del test. Infatti, i criteri secondo i quali un marcatore viene giudicato utile, dipendono largamente dal contesto nel quale esso deve essere utilizzato. Ad esempio, un marcatore che si intende utilizzare per lo screening di un tumore nella popolazione generale dovrebbe avere un tasso estremamente basso di falsi positivi, perché le procedure che seguono a un risultato positivo possono essere invasive e costose. Invece, in persone già affette dalla malattia, per prevedere un qualche aspetto della prognosi, è preferibile avere un marcatore con un'alta sensibilità, per massimizzare il numero di pazienti candidati a un trattamento che può modificare esiti

clinici rilevanti. Tuttavia, l'uso di valori soglia diversi in relazione al problema clinico mette in evidenza la necessità di criteri oggettivi anche per identificare valori soglia idonei agli obiettivi perseguiti. La dipendenza degli indicatori da un livello soglia positivo/negativo definito a priori evidenzia quindi due quesiti:

1. come confrontare in modo oggettivo e riproducibile due test diversi;
2. come identificare il valore soglia ottimale per rispondere a uno specifico quesito clinico.

Entrambi i quesiti trovano una risposta nell'impiego della cosiddetta *Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis* che ha oggi un ruolo centrale in campo diagnostico. La curva ROC è il grafico che si ottiene ponendo in un diagramma cartesiano tutte le coppie di valori di VP (SS, in asse y) e di FP (1-SP, in asse x) che si ottengono variando in modo continuo il valore soglia positivo/negativo [3]. Un esempio è riportato in Figura 1.

FIGURA 1. ESEMPIO DI CURVA ROC



L'analisi ROC, a differenza della singola misura di SS e SP, non è influenzata dai criteri decisionali; inoltre è indipendente dalla prevalenza della malattia, dal momento che è basata su una serie di coppie di valori di SS e SP. Le misure di accuratezza derivate dalla analisi ROC indicano quindi la capacità inerente a un test di discriminare tra lo stato di malattia di interesse e la popolazione non affetta.

Dalla analisi ROC si possono ricavare diversi indici di accuratezza diagnostica. Di essi, i più utilizzati sono l'area sotto la curva (AUC, Area Under the Curve), l'area parziale e la frazione di VP a un dato valore di FP [4]. L'AUC è un indice unidimensionale che esprime il posizionamento complessivo della intera curva. Un valore di AUC di 0.5 indica una accuratezza del test non diversa dal caso e corrisponde alla diagonale del grafico dove è rappresentata la curva ROC (linea del caso in Figura 1). Più la curva è spostata verso il lato sinistro del grafico, più il valore dell'AUC cresce, tendendo idealmente a 1.0 (tutta l'area del grafico coperta dalla curva) nel caso ipotetico di un test che discrimina in modo assoluto gli individui malati dai non malati. L'analisi ROC, paragonando le AUC che sono indipendenti da valore soglia e prevalenza, consente di eseguire confronti oggettivi fra test diversi o di valutare quando la combinazione di più test può effettivamente migliorare l'accuratezza diagnostica rispetto a un unico test.

La AUC presenta due potenziali limitazioni. Primo, una parte rilevante dell'AUC è generata da valori posti verso il lato destro del grafico, che corrispondono a percentuali di FP molto elevate; in altre parole, una parte rilevante dell'AUC è generata da valori del marcatore clinicamente non rilevanti. Secondo, due curve possono avere la stessa AUC, ma una forma diversa; ad esempio una delle due potrebbe avere una percentuale di VP più alta in una zona dove i FP hanno rilevanza clinica. Per confronti più focalizzati vengono usati gli altri due criteri citati che sono:

1. l'analisi di aree parziali, corrispondenti a un intervallo di valori di FP considerato di interesse;
2. l'analisi puntuale del valore di VP per valori definiti di FP.

L'analisi ROC consente anche di esplorare l'intero spazio dei possibili valori soglia corrispondenti a cop-

pie definite di valori di SS e SP. Questa modalità permette di scegliere valori soglia individualizzati per specifici quesiti diagnostici, ma consente soprattutto di calcolare il valore soglia ottimale con metodiche codificate. Una metodica esamina il quadrato della distanza fra ogni punto della curva ROC e il punto (0, 1) corrispondente alla massima SS e SP (angolo superiore sinistro del grafico) e identifica come valore soglia ottimale il punto che presenta il valore minimo del quadrato di tale distanza. Un secondo metodo, denominato indice di Youden, identifica come valore soglia ottimale la massima distanza verticale dal punto sulla diagonale (linea del caso in Figura 1) [4].

L'AUC, analogamente a tutti gli altri indicatori di accuratezza diagnostica, non considera informazioni relative alle conseguenze del test. Ad esempio, dalle metriche legate all'AUC non siamo in grado di stabilire se sia più dannoso un risultato FP o uno FN. Un crescente interesse si sta quindi sviluppando intorno a metodi di valutazione della performance diagnostica basati sull'*analisi decisionale*. Tali metodi incorporano le conseguenze del risultato del test e, perlomeno sul piano teorico, dovrebbero poter stabilire se un test sia effettivamente vantaggioso o quale delle diverse scelte alternative conseguenti al risultato del test sia più vantaggioso adottare. L'analisi decisionale richiede valutazioni esplicite degli esiti in termini di salute, come ad esempio il numero di complicazioni sopravvenute, gli anni di vita salvati, o gli anni di vita salvati aggiustati per qualità di vita. L'analisi decisionale nel campo dei marcatori è stata preliminarmente valutata in alcuni ambiti, come ad esempio nell'uso di PSA e derivati nella diagnosi del cancro della prostata [5]. Quando si vogliono applicare metodi basati sull'analisi decisionale si deve considerare che è necessario disporre di dati, come i costi o gli anni di età aggiustati per qualità di vita, che normalmente non sono disponibili nel set di validazione di un test. Inoltre l'analisi decisionale richiede valutazioni esplicite dello stato di salute o dei rapporti rischio/beneficio per una serie di esiti sui quali l'impatto del marcatore è solo indiretto [6]. Deve infine essere rimarcato che l'analisi decisionale può integrare, ma mai sostituire le misure di accuratezza basilari - come SS, SP, AUC, etc. - che sono cruciali nelle fasi iniziali di sviluppo e valutazione di test diagnostici.

Variazioni fra determinazioni seriate

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

Come per altri test di laboratorio, anche per i marcatori la rilevanza clinica di una variazione fra prelievi seriatati dovrebbe essere basata sul calcolo della *differenza critica*, che rappresenta la variazione minima necessaria per considerare due valori consecutivi dello stesso paziente significativamente diversi. Per calcolarla vengono utilizzate la variabilità biologica intrapaziente e la variabilità analitica moltiplicate per un fattore statistico (per dettagli vedi p. 143). La variabilità analitica è un dato di laboratorio generalmente disponibile per tutti i test e la variabilità biologica è nota dalla letteratura per diversi marcatori; i valori di variabilità analitica, variabilità biologica e differenza critica disponibili in letteratura sono riportati nelle *schede marcatori* (pp. 143-161). Nella realtà l'uso della differenza critica è ancora poco comune, e spesso vengono utilizzati approcci decisionali arbitrari per giudicare la rilevanza clinica delle variazioni. I valori di differenza critica riportati in questo manuale mostrano ampie variazioni fra marcatore e marcatore e frequentemente sono superiori al 50%; questo suggerisce la necessità di usare molta prudenza nel giudicare empiricamente variazioni fra prelievi successivi, per evitare il rischio di considerare clinicamente rilevanti variazioni probabilmente casuali. Un caso specifico è la valutazione della diminuzione dei livelli di marcatori dopo terapia chirurgica radicale di un tumore che esprime marcatori tessuto specifici. È questo il caso del PSA per l'adenocarcinoma della prostata, della hCG per i tumori germinali del testicolo e della tireoglobulina per il tumore differenziato della tiroide. In questi casi specifici, dopo l'asportazione radicale della neoplasia (per il testicolo) o dell'organo (per prostata e tiroide), i livelli del marcatore dovrebbero diventare indosabili, in quanto non esistono altri tessuti capaci di produrli. Il tempo di di-

mezzamento biologico di questi marcatori è noto; pertanto, misurando il marcatore dopo la chirurgia a una distanza di tempo compatibile con la clearance biologica del marcatore stesso, si ottengono informazioni accurate sulla radicalità della chirurgia o sulla persistenza di malattia residua. Si deve rimarcare che questa modalità di valutazione, al di fuori dei tre marcatori ora menzionati, non è applicabile ad altri marcatori in quanto essi non sono organo specifici e dopo l'asportazione anche radicale del tumore possono essere comunque prodotti da altri distretti corporei e rimanere quindi misurabili.

Un terzo punto da considerare nella valutazione di variazioni fra prelievi seriatati, è il cosiddetto *Tempo di raddoppio (Doubling Time)*, in quanto esso ha un impatto nella pratica clinica. Infatti, nel caso del tumore della prostata il doubling time del PSA (PSADT) viene proposto da numerose linee guida come criterio prognostico in caso di incremento del PSA durante il follow-up dopo la terapia con intenti curativi del tumore primitivo. Nell'ottica di una auspicabile aderenza alle linee guida che suggeriscono l'uso del PSADT, è opportuno ricordare che il PSADT deve essere prodotto attraverso algoritmi ben definiti, soddisfacendo alcuni prerequisiti. L'algoritmo più frequentemente considerato assume che il PSA nel sangue aumenti in modo esponenziale secondo una cinetica di primo ordine, e si basa su una formula che considera il logaritmo naturale di 2 diviso per la pendenza della retta di regressione lineare del log del PSA sul tempo. Gli assunti da rispettare sono numerosi:

1. tutti i valori di PSA devono essere maggiori di 0.20 ng/ml e devono mostrare una tendenza in crescita;
2. tutti i valori di PSA ottenuti in un massimo di 12 mesi devono essere inclusi nel calcolo, anche quando non si verifica un incremento fra ciascuna coppia di valori consecutivi;
3. il numero di valori di PSA richiesti per il calcolo deve essere non inferiore a 3, ottenuti in un periodo di almeno 3 mesi e distanziati di almeno 4 settimane ciascuno;
4. il periodo massimo di osservazione non deve estendersi oltre i 12 mesi precedenti l'ultimo prelievo;
5. il dosaggio del PSA deve essere eseguito con lo

- stesso metodo e preferibilmente nello stesso laboratorio;
6. se fattibile, il prelievo dovrebbe essere eseguito sempre nello stesso orario per ridurre possibili variazioni circadiane;
7. il livello di testosterone deve essere monitorato e deve risultare relativamente stabile (tollerate variazioni non superiori al 10%) [7].

È quindi opportuno far notare che il PSADT non è il tempo necessario per osservare un raddoppio dei valori di PSA, e che una semplificazione delle modalità del calcolo può compromettere la possibilità di utilizzare il parametro sulla base dei valori soglia riportati in letteratura per definire classi di pazienti con diverso rischio.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. 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.
2. Grimes DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005; 365:1500-505.
3. Baker SG. The central role of receiver operating characteristic (ROC) curves in evaluating tests for the early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:511-15.
4. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med* 2013; 4:627-35.
5. Vickers AJ. Decision analysis for the evaluation of diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *Am Stat* 2008; 62:314-20.
6. Fitzgerald M, Saville BR, Lewis RJ. Decision curve analysis. *JAMA* 2015; 313:409-10.
7. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, et al; Prostate Specific Antigen Working Group. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol* 2008; 179:2181-86.

AFFERENZE DEI PARTECIPANTI AL PROGETTO

Salvatore Alfieri

SC Oncologia Medica 3 Tumori Testa e Collo
Fondazione Irccs Istituto Nazionale dei Tumori
Milano

Emiliano Aroasio

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga
Orbassano (Torino)

Alessandro Bertaccini

Clinica Urologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Bologna

Francesco Boccardo

Uoc Clinica di Oncologia Medica
Irccs Aou San Martino IST - Istituto Nazionale
per la Ricerca sul Cancro
Università degli Studi
Genova

Mario Braga

Sistema Monitoraggio Nazionale
(Area Monitoraggio Spesa Sanitaria e Lea)
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
(Agenas)
Roma

Roberto Buzzoni

SC Day Hospital e Terapia Ambulatoriale Oncologica
Fondazione Irccs Istituto Nazionale dei Tumori
Milano

Maurizio Cancian

Società Italiana di Medicina Generale SIMG
Scuola Veneta di Medicina Generale SVEMG
Conegliano Veneto (Treviso)

Ettore D. Capoluongo

Uos Diagnostica Molecolare Clinica e Personalizzata,
Dipartimento di Medicina Laboratorio
Fondazione Policlinico Universitario
"Agostino Gemelli"
Roma

Elisabetta Cariani

Ssd Laboratorio Patologia Clinica -
Tossicologia e Diagnostica Avanzata
Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino-Estense -
Azienda Usl Modena
Modena

Vanna Chiarion Sileni

Ssd Oncologia Melanoma ed Esofago
Istituto Oncologico Veneto IOV - Irccs
Padova

Michela Cinquini

Unità di Metodologia delle Revisioni Sistematiche
e Produzione di Linee Guida
Laboratorio di Metodologia per la Ricerca Biomedica
Irccs Istituto di Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri"
Milano

Giuseppe Civardi

Uoc Medicina Interna
Poi della Val d'Arda - Azienda Usl Piacenza
Fiorenzuola d'Arda (Piacenza)

Renzo Colombo

Divisione Oncologia/Urologia
Urological Research Institute
Irccs Ospedale San Raffaele
Milano

Mario Correale

Soc Patologia Clinica
Irccs "S. De Bellis"
Castellana Grotte (Bari)

Gaetano D'Ambrosio

Medico di Medicina Generale Asl Barletta-Andria-Trani
Società Italiana di Medicina Generale SIMG
Bisceglie (Barletta-Andria-Trani)

Bruno Daniele

Uoc Oncologia Medica, Dipartimento Oncologia
Azienda Ospedaliera "G. Rummo"
Benevento

Marco Danova

Dipartimento di Area Medica
Azienda Sst di Pavia
Pavia

Giovanna Del Vecchio Bianco

Uoc Gastroenterologia
Dipartimento di Medicina Interna
Fondazione Policlinico Tor Vergata
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Roma

Francesca Di Fabio

Uoc Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Bologna

Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia,
Università degli Studi di Torino
Scdu Oncologia Medica, AO Ordine Mauriziano
Torino

Ruggero Dittadi

Uoc Laboratorio Analisi, Dipartimento
di Patologia Clinica e Medicina Trasmisiva
Ospedale dell'Angelo - Azienda Ulss 12 Veneziana
Venezia-Mestre

Aline Sueli Coelho Fabricio

Centro e Programma Regionale Biomarcatori
Diagnostici, Prognostici e Predittivi
Azienda Ulss 12 Veneziana
Venezia

Massimo Falconi

Chirurgia del Pancreas
Ircs Ospedale San Raffaele
Università Vita-Salute San Raffaele
Milano

Andrea Fandella

Unità Funzionale Urologia
Casa di Cura Giovanni XXIII
Monastier (Treviso)

Tommaso Fasano

SC Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche
e di Endocrinologia, Dipartimento di Diagnostica
per Immagini e Medicina di Laboratorio
Clinical Cancer Center
Ircs-Arcispedale Santa Maria Nuova
Reggio Emilia

Simona Ferraro

Uoc Patologia Clinica,
Dipartimento di Medicina di Laboratorio
Ospedale Universitario "Luigi Sacco"
Asst Fatebenefratelli-Sacco
Milano

Antonio Fortunato

Uoc Laboratorio Analisi,
Dipartimento di Urgenza ed Emergenza
Azienda Ulss 6
Vicenza

Bruno Franco Novelletto

Società Italiana di Medicina Generale SIMG
Scuola Veneta di Medicina Generale SVEMG
Padova

Angiolo Gadducci

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Divisione di Ginecologia e Ostetricia
Università degli Studi di Pisa
Pisa

Luca Germagnoli

Synlab Italia Servizi Diagnostici
Castenedolo (Brescia)

Maria Grazia Ghi

Uoc Oncologia Medica, Dipartimento Oncologico
Azienda Ulss 12 Veneziana
Venezia

Davide Giavarina

Uoc Laboratorio Analisi,
Dipartimento di Urgenza ed Emergenza
Azienda Ulss 6
Vicenza

Massimo Gion

Centro e Programma Regionale Biomarcatori
Diagnostici, Prognostici e Predittivi
Azienda Ulss 12 Veneziana
Venezia

Marién González Lorenzo

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano
Unità di Epidemiologia Clinica
Irccs Istituto Ortopedico Galeazzi
Milano

Stefania Gori

Dipartimento di Oncologia
Cancer Care Center "Sacro Cuore-Don Calabria"
Negrar (Verona)

Fiorella Guadagni

Università San Raffaele Roma
Biomarker Discovery and Advanced Technologies
(BioDAT)
Biolanca Interistituzionale Multidisciplinare (BioBIM)
SR Research Center- Irccs San Raffaele Pisana
Roma

Cinzia Iotti

SC Radioterapia Oncologica
Clinical Cancer Center
Irccs Arcispedale Santa Maria Nuova
Reggio Emilia

Tiziana Latiano

Uoc Oncologia Medica
Casa Sollievo della Sofferenza - Irccs
San Giovanni Rotondo (Foggia)

Lisa Licitra

SC Oncologia Medica 3 Tumori Testa e Collo
Fondazione Irccs Istituto Nazionale dei Tumori
Milano

Tiziano Maggino

Uoc Ostetricia e Ginecologia,
Dipartimento Materno-Infantile
Ospedale dell'Angelo - Azienda Ulss 12 Veneziana
Venezia-Mestre

Evaristo Maiello

Uoc Oncologia Medica
Casa Sollievo della Sofferenza - Irccs
San Giovanni Rotondo (Foggia)

Gianluca Masi

Uoc Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Pisa

Paolo Morandi

Uoc Oncologia Medica, Dipartimento Oncologico
Azienda Ulss 12 Veneziana
Venezia

Maria Teresa Muratore

Uoc Diagnostica Clinica
PO Belcolle - Azienda Sanitaria Locale Viterbo
Viterbo

Gianmauro Numico

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio
e Cesare Arrigo
Alessandria

Valentina Pecoraro

Ssd Laboratorio Patologia Clinica -
Tossicologia e Diagnostica Avanzata
Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino-Estense -
Azienda UsI Modena
Modena

Paola Pezzati

SOD Laboratorio Generale
Aouc Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Firenze

Carmine Pinto

Uoc Oncologia
Clinical Cancer Center
Irccs Arcispedale Santa Maria Nuova
Reggio Emilia

Silvia Pregno

UO Governance Clinica
Area Direzione Strategica - Azienda UsI Modena
Modena

Giulia Rainato

Centro e Programma Regionale Biomarcatori
Diagnostici, Prognostici e Predittivi
Azienda Ulss 12 Veneziana
Istituto Oncologico Veneto IOV - Irccs
Padova

Stefano Rapi

SOD Laboratorio Generale
Aouc Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Firenze

Francesco Ricci

Département Oncologie Médicale
Institut Curie
Parigi (Francia)

Fabiola Lorena Rojas Llimpe

Uoc Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico Sant'Orsola-Malpighi
Bologna

Laura Roli

Ssd Laboratorio Patologia Clinica Endocrinologia
Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino-Estense -
Azienda Usl Modena
Modena

Giovanni Rosti

SC Oncologia Medica
Fondazione Irccs Policlinico San Matteo
Pavia

Tiziana Rubeca

Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica
ISPO Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica
Firenze

Giuseppina Ruggeri

Uoc Laboratorio Analisi
Asst Spedali Civili
Brescia

Bruno Rusticali

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
(Agenas)
Roma

Anne W.S. Rutjes

CTU Bern, Department of Clinical Research
Institute of Social and Preventive Medicine
University of Bern
Berna (Svizzera)

Gian Luca Salvagno

Uoc Laboratorio Analisi, DAI Patologia e Diagnostica
Ospedale Borgo Roma -
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
Verona

Maria Teresa Sandri

Divisione Medicina Laboratorio
Istituto Europeo di Oncologia Irccs
Milano

Giovanni Scambia

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma

Mario Scartozzi

Clinica di Oncologia Medica
Presidio Policlinico Universitario "Duilio Casula"
Azienda Ospedaliera Universitaria
Cagliari

Ornella Scattolin

Centro e Programma Regionale Biomarcatori
Diagnostici, Prognostici e Predittivi
Azienda Ulss 12 Veneziana
AVAPO Venezia Onlus
Venezia

Vincenzo Scattoni

UO Urologia
Irccs Ospedale San Raffaele
Università Vita-Salute San Raffaele
Milano

Holger Schünemann

Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics
McMaster University Health Sciences Centre
Hamilton (Canada)

Giuseppe Sica

Uoc Chirurgia Generale A, Dipartimento di Chirurgia
Fondazione PTV Policlinico Universitario Tor Vergata
Università Roma-Tor Vergata
Roma

Alessandro Terreni

SOD Laboratorio Generale
Aouc Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Firenze

Marcello Tiseo

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Parma

Valter Torri

Laboratorio Metodologia per la Ricerca Biomedica,
Dipartimento Oncologia
Irccs Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Milano

ADDENDUM

Quinto Tozzi

Ricerca e Studio Rischio Clinico
Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
(Agenas)
Roma

Tommaso Trenti

Dipartimento Integrato Interaziendale di Medicina
di Laboratorio e Anatomia Patologica
Azienda Ospedaliera Universitaria
e Azienda Usl di Modena
Modena

Chiara Trevisiol

Centro e Programma Regionale Biomarcatori
Diagnostici, Prognostici e Predittivi
Azienda Ulss 12 Veneziana
Istituto Oncologico Veneto IOV - Irccs
Padova

Paolo Zola

Dipartimento Scienze Chirurgiche
Aou Città della Salute e della Scienza
Università degli Studi
Torino