La Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010

Massimo Gion
Centro Regionale Biomarcatori, U.O. Laboratorio Analisi, Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda ULSS 12 Veneziana, Venezia

A partire da questo numero, *Biochimica Clinica* pubblica a puntate, nelle sue parti principali, la nuova edizione della "Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia", recentemente presentata (1). La storia della "Guida" inizia un quarto di secolo fa, quando nel 1985 nacque il "Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali", coordinato dal Prof. Gian Luigi Buraggi, sotto l'egida della Società Italiana per la Prevenzione Diagnosi e Terapia dei Tumori (SIPDTT), presieduta dal compianto Prof. Cesare Maltoni. Il Comitato, che aveva lo scopo di coordinare e gestire anche operativamente le problematiche connesse con i "marcatori tumorali", fra le diverse attività condotte nel 1986 produsse una prima "Guida" con l'obiettivo di fornire indicazioni condivise per la determinazione e l'uso dei marcatori in oncologia. La "Guida" fu pubblicata per la prima volta nel 1986 (2) e poi rieditata nel 1990 (3) e nel 1993 (4).

Nel 1989, il Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore (CRIBT) di Venezia, in accordo con il Comitato di cui sopra, pubblicò una nuova versione della "Guida" adattandola al contesto applicativo caratterizzante il CRIBT (5). Così, quando il "Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali" ridusse la propria attività e giunse a sciogliersi, il CRIBT continuò autonomamente il percorso di aggiornamento e diffusione della "Guida". Nel 1992 fu presentata la seconda edizione (6) e una terza fu pubblicata nel 1997, all'interno di un'iniziativa editoriale didattica strutturata (Biomedia Source Books) (7). Nel 2002 fu pubblicata la quarta edizione della "Guida", la quale, diversamente dalle precedenti che erano state curate da me personalmente, per la prima volta venne aggiornata da un gruppo di lavoro e rivista dal Prof. Francesco Boccardo come revisore esterno, avviando il percorso di trasformazione della "Guida" da prodotto di opinione di esperti a valutazione multidisciplinare delle evidenze disponibili, in aderenza con le indicazioni della medicina basata sulle prove di efficacia ["evidence-based medicine" (EBM)] (8). L'ingresso nel progetto dell'Associazione per l'Applicazione delle Biotecnologie in Oncologia (ABO) di Venezia permise di estendere l'operazione a livello nazionale e di distribuire l'edizione 2002 ad oltre 20.000 medici italiani.

Nel 2008 il Dott. Carmine Pinto mi invitò a far parte, come rappresentante del Gruppo di Studio SIBioC "Marcatori Tumorali", del Gruppo di Lavoro per i "Rapporti con Società Scientifiche e Strategie Integrate. Rapporti con i Medici di Medicina Generale" dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), da lui coordinato. In quel contesto, si è sviluppata l'idea, già in cantiere in CRIBT e ABO, di aggiornare la "Guida" sulla base delle migliori recenti evidenze disponibili, formalizzando una collaborazione fra AIOM e SIBioC.

La prima domanda che ci siamo posti è stata: "*Perché ancora una volta aggiornare la Guida sostanzialmente sugli stessi argomenti, dopo 25 anni e diverse edizioni?*". L'analisi dello scenario nazionale ha dato una risposta a questa domanda. Infatti, alcune recenti ricerche epidemiologiche condotte da CRIBT e ABO assieme al Gruppo di Studio SIBioC "Marcatori Tumorali" hanno confermato che l'impiego dei biomarcatori "classici" (quelli in uso da più di 30 anni) rimane fortemente inappropriato, con percentuali di richieste clinicamente non appropriate anche superiori al 50-70%. Questi dati già da sè giustificherebbero la necessità di continuare a lavorare in quest'ambito e possibilmente rendere più efficaci gli interventi didattico-informativi, di cui la "Guida" rappresenta un esempio. Inoltre, negli ultimi due decenni le conoscenze sulla biologia dei tumori e sui meccanismi di regolazione cellulare hanno visto uno sviluppo impressionante, che ha portato alla fase di verifica preclinica centinaia di molecole potenzialmente utilizzabili come biomarcatori per finalità diagnostiche, prognostiche e predittive. Questo nuovo scenario, al quale si sta affacciando una pletora di biomarcatori considerati "promettenti", contribuisce a rendere ancora più drammatica la consapevolezza dell'alto grado di inappropriatezza nell'utilizzo dei marcatori "classici", obbligandoci a porci una seconda domanda critica: "*Perché l'inappropriatezza rimane stabile e, anzi, tende a peggiorare nel tempo e come fare per invertire questa tendenza?*". Quali sono cioè le ragioni di questa

Corrispondenza a: Massimo Gion, Centro Regionale Biomarcatori, U.O. Laboratorio Analisi, Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda ULSS 12 Veneziana, Campo Santi Giovanni e Paolo, 30122 Venezia. Tel. 0415294260, Fax 0415294910, E-mail massimo.gion@ulss12.ve.it

Ricevuto: 19.01.2011 Revisionato: 21.01.2011 Accettato: 24.01.2011

situazione anomala, che vede i clinici comportarsi in modo spesso difforme rispetto alle raccomandazioni derivate dalle evidenze?

L'appropriatezza viene comunemente valutata considerando l'aderenza alle linee guida. In tali documenti le indicazioni all'uso clinico dei biomarcatori sono molto limitate. Una delle motivazioni dipende dal fatto che gli studi che sono stati condotti e continuano ad essere effettuati sui biomarcatori, a causa di evidenti limiti nel disegno e nella conduzione, portano a risultati frequentemente discordanti, che costringono gli estensori di linee guida a fornire raccomandazioni spesso restrittive o dubitative. Sul piano clinico persiste però la necessità cogente di risposte al bisogno percepito, ma non ancora soddisfatto, di esami efficaci per una diagnosi precoce e per l'attuazione di terapie mirate. In tale prospettiva, molti risultati promettenti, ancorché prodotti da studi di disegno debole, vengono messi in circolazione dagli studi primari e ricadono poi frequentemente, fortuitamente o, più spesso, per ragioni non propriamente scientifiche, su canali divulgativi o anche sui *media*, creando le basi per una richiesta inappropriata. Linee guida e divulgazione operano quindi in modo opposto.

Questa paradossale situazione mette in evidenza due impellenti necessità nel campo dei biomarcatori in oncologia: quella di continuare a diffondere, ma soprattutto adattare alla realtà nazionale con metodi formalizzati e qualitativamente adeguati, le evidenze disponibili al fine di accrescere l'impatto degli interventi sull'appropriatezza, e quella di utilizzare le evidenze per identificare i bisogni di conoscenza ancora senza risposta e per indirizzare le priorità di ricerca, dalla produzione di linee guida "mancanti" alla conduzione di nuovi studi primari mirati a ridurre l'incertezza su argomenti dove ancora questa permane elevata.

L'aggiornamento della "Guida" ci è parso subito una buona opportunità per intraprendere tale strada. In che modo? Innanzitutto si è stabilito di aggiornare la "Guida" seguendo un percorso trasparente, esplicito, rigoroso e multidisciplinare. La multidisciplinarietà è stata garantita coinvolgendo fattivamente 61 professionisti tra rappresentanti delle principali discipline implicate nella valutazione e nell'uso dei marcatori circolanti, esperti di metodologia EBM, economisti sanitari e ricercatori specializzati nel campo dei biomarcatori, nonché ottenendo l'adesione formale al progetto di numerose società scientifiche interessate al problema [Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana dei Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUrO)]. Data la complessità e l'estensione dell'argomento trattato (17 diverse neoplasie e 6 scenari clinici per ogni neoplasia), si è stabilito di considerare come base di partenza le linee guida esistenti, che rappresentavano il livello conclusivo dei processi di condivisione delle evidenze fino a quel momento disponibili. Elemento fortemente innovativo della "Guida" 2010 rispetto alle precedenti edizioni è quello di non fornire raccomandazioni o suggerimenti, ma dare al Lettore la possibilità di capire quale sia la situazione attuale sui biomarcatori e di scegliere in modo autonomo e critico. Questo è ottenuto presentando in maniera sintetica e comparativa i documenti di riferimento (le linee guida), abbinati alla valutazione della qualità di tali documenti condotta con lo strumento denominato "Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation" (AGREE) (9). Si è così giunti all'elaborazione di un aggiornamento della "Guida" che riporta le conoscenze condivise in una modalità volutamente sintetica, sia per rendere il formato cartaceo fruibile che per mantenere una continuità di "modello" con le edizioni precedenti. Ma, contestualmente, si è costruito un sito (www.fondazioneabo.org/science) nel quale sarà possibile accedere a tutte le informazioni cliniche e metodologiche in forma integrale, utilizzate per preparare la "Guida" 2010. Tale sito rappresenta anche l'ossatura per le prossime attività del gruppo di esperti che, eventualmente integrato con competenze addizionali, si auspica diventi un gruppo permanente per il periodico lavoro di aggiornamento e adattamento della "Guida" e per l'avvio del processo di analisi sistematica dei bisogni su cui improntare la ricerca EBM e quella di trasferimento sui biomarcatori in oncologia.

La realizzazione della "Guida" 2010 è stata possibile grazie alle straordinarie competenze, alla grande disponibilità e, soprattutto, all'entusiasmo di quanti hanno collaborato (l'elenco completo è presente in Appendice a questo editoriale), cui rivolgo un ringraziamento sincero e l'auspicio di proseguire insieme in questo ambizioso progetto.

BIBLIOGRAFIA

1. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Pinto C, Fabricio ASC, eds. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010. Milano: Biomedia, 2010.
2. Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPDTT). Guida all'applicazione dei marcatori tumorali in oncologia clinica, Parte I-II. Bologna: Monduzzi Editore, 1986.
3. Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPDTT). I marcatori tumorali nella pratica clinica. Milano: Wichtig Editore, 1990.
4. Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPDTT). I marcatori tumorali nella pratica clinica. Padova: Piccin Editore, 1993.
5. Gion M. Guida all'uso clinico dei marcatori tumorali. Venezia: La Tipografica, 1989.
6. Gion M. Guida all'uso clinico dei markers tumorali. Venezia: La Tipografica, 1992.
7. Gion M. Guida all'uso clinico dei markers tumorali. Milano: Biomedia, 1997.
8. Gion M. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia. Milano: Biomedia, 2002.
9. 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, 2001.

APPENDICE

AUTORI DELLA GUIDA

Gruppo direttivo di progetto

Direttore scientifico del progetto:	Massimo Gion
Responsabile clinico:	Carmine Pinto
Responsabili per la metodologia:	Chiara Trevisiol, Silvia Pregno
Project manager:	Aline Sueli Coelho Fabricio, Chiara Trevisiol
Componenti del gruppo direttivo:	Evaristo Maiello, Tommaso Trenti, Valter Torri, Claudia Rosin, Roberta Franceschini, Ornella Scattolin, Lorena Fabiola Rojas Llimpe

Comitato tecnico scientifico
Massimo Gion, Chiara Trevisiol, Silvia Pregno, Aline Sueli Coelho Fabricio

Gruppo di lavoro
Emiliano Aroasio, Massimo Brunetti, Elisa Bucca, Mario Correale, Ruggero Dittadi, Aline Sueli Coelho Fabricio, Antonio Fortunato, Roberta Franceschini, Massimo Gion, Antonette Estelle Leon, Sabrina Meo, Silvia Michilin, Lucia Peloso, Silvia Pregno, Claudia Rosin, Maria Teresa Sandri, Elisa Squarcina, Valter Torri, Tommaso Trenti, Chiara Trevisiol, Matelda Zancan.

Comitato multidisciplinare di esperti
Emiliano Aroasio, Alessandro Battaggia, Alessandro Bertaccini, Roberto Biasioli, Francesco Boccardo, Massimo Brunetti, Alessandro Bulfoni, Roberto Buzzoni, Maurizio Cancian, Michele Cannone, Vanna Chiarion Sileni, Agostino Colli, Renzo Colombo, Mario Correale, Martino Cristoferi, Gaetano D'Ambrosio, Bruno Daniele, Francesca Di Fabio, Ruggero Dittadi, Massimo Falconi, Andrea Fandella, Antonio Fortunato, Bruno Franco Novelletto, Federico Franzoso, Angiolo Gadducci, Domenico Germano, Stefania Gori, Cinzia Iotti, Tiziano Maggino, Evaristo Maiello, Gianluca Masi, Adriano Paccagnella, Carmine Pinto, Francesco Ricci, Lorena Fabiola Rojas Llimpe, Giovanni Rosti, Gian Luca Salvagno, Maria Teresa Sandri, Giovanni Scambia, Mario Scartozzi, Vincenzo Scattoni, Marcello Tiseo, Valter Torri, Tommaso Trenti, Paolo Zola.

Comitato di revisione del lavoro di sintesi
Emiliano Aroasio, Alessandro Bertaccini, Roberto Biasioli, Francesco Boccardo, Roberto Buzzoni, Michele Cannone, Vanna Chiarion Sileni, Agostino Colli, Renzo Colombo, Mario Correale, Bruno Daniele, Massimo Falconi, Andrea Fandella, Antonio Fortunato, Stefania Gori, Cinzia Iotti, Lisa Licitra, Tiziano Maggino, Evaristo Maiello, Gianluca Masi, Adriano Paccagnella, Furio Pacini, Francesco Ricci, Giovanni Rosti, Maria Teresa Sandri, Mario Scartozzi, Vincenzo Scattoni, Marcello Tiseo, Valter Torri, Paolo Zola.

Segreteria di redazione
Claudia Rosin, Ornella Scattolin, Manuela Pangrazio

Afferenze degli Autori

Emiliano Aroasio
Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologia, S.C.DO. Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Alessandro Battaggia
Società Italiana di Medicina Generale, Verona

Alessandro Bertaccini
Clinica Urologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola - Malpighi, Bologna

Roberto Biasioli*
U.O. Medicina Interna, Ospedale Fornaroli Magenta - Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile di Legnano", MI

Francesco Boccardo
Dipartimento di Oncologia, Biologia e Genetica, S.C. Oncologia Medica Universitaria, Università degli Studi di Genova e Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Massimo Brunetti
Direzione AUSL Modena, Modena

Elisa Bucca
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Alessandro Bulfoni
S.O.C. 2^ Medicina Interna, Azienda Ospedaliera-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

Roberto Buzzoni
S.C. Medicina Oncologica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Maurizio Cancian
Società Italiana di Medicina Generale, Conegliano (TV)

Michele Cannone
U.O.C. Medicina Interna e DH Oncologico, P.O. Canosa di Puglia AUSL BT, Canosa (BT)

Vanna Chiarion Sileni
U.O.C. Oncologia Medica II, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova

Agostino Colli
Dipartimento Area Medica, Ospedale "A. Manzoni", Azienda Ospedaliera "Ospedale di Lecco", Lecco

Renzo Colombo
Dipartimento di Urologia, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Ospedale San Raffaele, Milano

** L'amico e collega, da oltre 20 anni in prima linea con noi nello studio dei biomarcatori, ci ha prematuramente lasciati proprio in vista del traguardo di quest'ultima impresa.*

Mario Correale
Laboratorio di Patologia Clinica, IRCCS S. de Bellis, Castellana Grotte (BA)

Martino Cristoferi
Azienda USL della Valle D'Aosta, Aosta

Gaetano D'Ambrosio
Società Italiana di Medicina Generale, Bisceglie (BA)

Bruno Daniele
U.O.C. Oncologia Medica, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento

Francesca Di Fabio
U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola - Malpighi, Bologna

Ruggero Dittadi
U.O. Laboratorio Analisi, Dipartimento di Patologia Clinica, Ospedale dell'Angelo, Azienda ULSS 12 Veneziana, Mestre - Venezia

Aline Sueli Coelho Fabricio
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Massimo Falconi
U.O. Chirurgia B, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Policlinico "G.B. Rossi", Verona

Andrea Fandella
Unità Funzionale di Urologia, Casa di Cura Giovanni XXIII, Monastier (TV)

Antonio Fortunato
Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, ULSS 6 Veneto - Ospedale "San Bortolo", Vicenza

Roberta Franceschini
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Bruno Franco Novelletto
Società Italiana di Medicina Generale, Padova

Federico Franzoso
Società Italiana di Medicina Generale, Padova

Angiolo Gadducci
Dipartimento di Medicina della Procreazione, Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi, Pisa

Domenico Germano
U.O.C. Oncologia Medica, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento

Massimo Gion
Centro Regionale Biomarcatori, U.O. Laboratorio Analisi, Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda ULSS 12 Veneziana, Venezia

Stefania Gori
S.C. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera, Perugia

Cinzia Iotti
S.C. Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Antonette Estelle Leon
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Lisa Licitra
S.S. Trattamento Medico Tumori Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Tiziano Maggino
Dipartimento Materno Infantile, Ospedale dell'Angelo, Azienda ULSS 12 Veneziana, Mestre - Venezia

Evaristo Maiello
U.O. Oncologia Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Gianluca Masi
U.O. Oncologia Medica II Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Sabrina Meo
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Silvia Michilin
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Adriano Paccagnella
S.C. Oncologia Medica, Azienda ULSS 12 Veneziana, Venezia

Furio Pacini
S.C. Endocrinologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Siena

Manuela Pangrazio
Biomedia srl, Milano

Lucia Peloso
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Carmine Pinto
U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola - Malpighi, Bologna

Silvia Pregno
GRADE Working Group, Cochrane Methodology Review Group, Castelvetro di Modena (MO)

Francesco Ricci
Dipartimento di Oncologia, Biologia e Genetica, Università degli Studi, Genova

Lorena Fabiola Rojas Llimpe
U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S.Orsola - Malpighi, Bologna

Claudia Rosin
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Giovanni Rosti
S.C. Oncologia Medica, Ospedale Ca' Foncello Azienda ULSS 9, Treviso

Gian Luca Salvagno
U.O. Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Policlinico G.B. Rossi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Maria Teresa Sandri
Unità di Medicina di Laboratorio, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Giovanni Scambia
Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Mario Scartozzi
Clinica Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Ancona

Ornella Scattolin
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Vincenzo Scattoni
Dipartimento di Urologia, Istituto Scientifico H San Raffaele, Università Vita-Salute, Milano

Elisa Squarcina
Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova

Marcello Tiseo
U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Parma

Valter Torri
Laboratorio per lo Sviluppo di Nuove Strategie Farmacologiche, Dipartimento Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Tommaso Trenti
Patologia Clinica, Tossicologia e Diagnostica Avanzata, Nuovo Ospedale S. Agostino Estense, Modena

Chiara Trevisiol
Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Fondazione ABO, Venezia

Matelda Zancan
Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Padova

Paolo Zola
Dipartimento Discipline Ginecologiche Ostetriche, Università degli Studi, A.O. Ordine Mauriziano, Torino