Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: i marcatori nelle diverse neoplasie - Parte II

Massimo Gion[1], Chiara Trevisiol[1,2], Silvia Pregno[3], Aline S.C. Fabricio[1,2] a nome dei Gruppi e Comitati di Progetto della Guida*

[1]Centro Regionale Biomarcatori, U.O. Laboratorio Analisi, Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda ULSS 12 Veneziana, [2]Fondazione ABO, Venezia

[3]GRADE Working Group, Cochrane Methodology Review Group, Castelvetro di Modena, MO

**L'elenco completo di tutti gli Autori e Collaboratori della Guida è pubblicato su Biochim Clin 2011;35:91-3.*

ABSTRACT

Guidelines for clinical use of biomarkers of different neoplastic diseases – Part II. This contribution represents the second of two parts of guidelines for clinical use of tumour biomarkers, reporting in schematic tables the evidence-based information available for different neoplastic pathologies (the first part was published on *Biochim Clin 2011;35:394-403*). Particularly, the following neoplastic conditions are considered in this document: testicular seminoma and non-seminoma, cervical uterine cancer, ovarian and renal cell carcinomas, breast cancer, melanoma, and neuroendocrine tumors.

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI UTILIZZATI

Parametri ematochimici

5-HIAA	Acido idrossiindolacetico
AbTg	Anticorpi anti-tireoglobulina
ACTH	Ormone adrenocorticotropo
AFP	α-fetoproteina
CA 15.3	Antigene carboidratico 15.3
CA 19.9	Antigene carboidratico 19.9
CA 27.29	Antigene carboidratico 27.29
CA 125	Antigene carboidratico 125
CEA	Antigene carcinoembrionario
CgA	Cromogranina A
Ct	Calcitonina
CTC	Cellule tumorali circolanti
DHEA-S	Deidroepiandrosterone solfato
ECD HER2	Dominio extracellulare di HER2
HAMA	Anticorpi umani anti-immunoglobulina murina
hCG e β-hCG	Gonadotropina corionica umana e subunità β
HER2	Recettore umano per il fattore di crescita epidermico 2
IgM	Immunoglobuline M
LDH	Lattato deidrogenasi
MIA	Melanoma inhibitory activity
MUC-1	Mucin 1 (cell surface associated mucin)
NSE	Enolasi neurone specifica
PAP	Fosfatasi acida prostatica
PSA	Antigene prostatico specifico
PSA L/T	Rapporto PSA libero su PSA totale
SCCA	Squamous cell carcinoma-associated antigen
Tg	Tireoglobulina
TSH	Ormone tireostimolante
VEGF	Fattore di crescita vascolare endoteliale
VES	Velocità di eritrosedimentazione
VIP	Peptide intestinale vasoattivo

Organizzazioni, Società, Gruppi cooperativi

ACCP	American College of Chest Physicians
ACN	Australian Cancer Network
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATA	American Thyroid Association
EMEA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNLG	Sistema Nazionale Linea Guida

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

CARCINOMA DEL TESTICOLO

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	Linee guida (LG) selezionate	Note
Screening			AIOM, ESMO, NACB, NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	hCG, AFP, LDH	I marcatori hanno un ruolo chiave nella diagnosi e devono essere misurati in caso di sospetto clinico	AIOM, ESMO, NACB, NCCN	ESMO, NACB, NCCN: La hCG è in genere moderatamente elevata (<200-300 kU/L) nel 15%-40% dei casi di seminoma e marcatamente elevata (>1000 kU/L) nel 50% dei casi di tumori germinali non seminomatosi del testicolo (NSGCT). La AFP non risulta aumentata nel seminoma ed è elevata nel 60% dei casi di NSGCT. La LDH può essere elevata (nel 40%-60% dei casi) sia nel seminoma che nel NSGCT NACB: Nella valutazione del risultato del marcatore devono essere tenute in considerazione le possibili cause di falsi positivi o falsi negativi. È essenziale misurare sia la hCG che la subunità β usando metodi che riconoscano più isoforme di hCG in modo equimolare. La concentrazione dei marcatori nel siero dipende dal tipo istologico e dall'estensione del tumore. È essenziale tener presente che laboratori differenti possono fornire risultati diversi (attenzione al metodo e alle unità di misura)
	hCG, AFP	In casi con malattia disseminata e rapidamente progressiva che necessita di urgente trattamento, la diagnosi può essere decisa sulla base della elevazione dei marcatori	ESMO	
Bilancio di base	hCG, AFP, LDH	I marcatori hanno un ruolo chiave nella diagnosi di seminoma puro e nella stadiazione e definizione delle classi di rischio e devono essere misurati prima di qualsiasi trattamento	AIOM, ESMO, NACB, NCCN	Per la definizione delle classi di rischio, vedere Tabella nella pagina successiva
		I pazienti con AFP elevata devono essere considerati come NSGCT anche se la diagnosi istologica è di seminoma puro	ESMO, NACB	
Risposta al trattamento primario	hCG, AFP, LDH	Devono essere misurati prima e 7 giorni dopo la chirurgia per valutare la cinetica e monitorati settimanalmente fino alla normalizzazione per distinguere fra stadio I e malattia residua o disseminata	AIOM, ESMO, NACB, NCCN	NACB: Emivita AFP: da 4 a 7 giorni; hCG: da 1 a 3 giorni
Riconoscimento precoce della progressione	hCG, AFP, LDH	I pazienti devono essere seguiti con un "follow-up" rigoroso che comprende i marcatori	AIOM, ESMO, NACB, NCCN	ESMO, NACB, NCCN: I diversi schemi proposti (vedi Tabelle nella pagina successiva) sono molto pragmatici e non ci sono studi di validazione che abbiano dimostrato la superiorità di uno schema rispetto ad un altro
		Un singolo incremento deve essere sempre riconfermato (per evitare il rischio di elevazioni aspecifiche transitorie)	NACB	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	hCG, AFP, LDH	I marcatori devono essere misurati prima, durante e al termine della terapia. I marcatori sono un fattore prognostico (marcatore elevato, prognosi peggiore) per il successo della terapia Valori elevati persistenti dopo la chemioterapia indicano malattia residua e suggeriscono la necessità di ulteriore trattamento	AIOM, ESMO, NACB, NCCN	NACB: Rischio di falsi incrementi dovuti alla chemioterapia per hCG e AFP

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
AIOM	72%	48%	42%	58%	31%	29%
ESMO	51%	43%	42%	60%	31%	60%
NACB	67%	39%	49%	53%	41%	72%
NCCN	80%	47%	56%	72%	37%	67%

CARCINOMA DEL TESTICOLO: DEFINIZIONE DELLE CLASSI DI RISCHIO

Classe di rischio	Non seminoma	Seminoma
Basso rischio	Tutti i seguenti criteri: - tumore primitivo testicolare o retroperitoneale - assenza di metastasi viscerali extrapolmonari - valori post-orchiectomia di marcatori: AFP <1000 μg/L hCG <5000 U/L LDH <1,5 x limite superiore di riferimento	Tutti i seguenti criteri: - qualsiasi primitività - assenza di metastasi viscerali extrapolmonari - AFP non aumentata - qualsiasi valore di hCG - qualsiasi valore di LDH
Rischio intermedio	Tutti i seguenti criteri: - tumore primitivo testicolare o retroperitoneale - assenza di metastasi viscerali extrapolmonari - valori post-orchiectomia di: AFP 1000-10.000 μg/L hCG 5000-50.000 U/L LDH 1,5-10 x limite superiore di riferimento	Tutti i seguenti criteri: - qualsiasi primitività - metastasi viscerali extrapolmonari - AFP non aumentata - qualsiasi valore di hCG - qualsiasi valore di LDH
Alto rischio	Almeno uno dei seguenti criteri: - tumore primitivo mediastinico o - metastasi viscerali extrapolmonari o - valori post-orchiectomia di: AFP >10.000 μg/L hCG >50.000 U/L LDH >10 x limite superiore di riferimento	Nessun paziente classificato a cattiva prognosi

Fonte: ASCO, modificato.

CARCINOMA DEL TESTICOLO: SCHEMI SUGGERITI PER L'ESECUZIONE DEI MARCATORI NEL "FOLLOW-UP" DEI SEMINOMI IN STADIO I

Linea guida	Determinazioni suggerite per anno					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6 e oltre
ESMO[a]	4	3-4	2-3	2	2	0-1
NACB[a]	4-6	3-4	3	2	2	0-1
NCCN	3-4	2	2	2	2	1
SIGN	4	4	2	2	2	1

[a]*Schemi diversi sono suggeriti in relazione al diverso approccio terapeutico.*
AIOM non indica schemi.

CARCINOMA DEL TESTICOLO: SCHEMI SUGGERITI PER L'ESECUZIONE DEI MARCATORI NEL "FOLLOW-UP" DEI TUMORI GERMINALI NON SEMINOMATOSI IN STADIO I

Linea guida	Determinazioni suggerite per anno					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6 e oltre
ESMO[a]	5-12	3-4	2-3	2	2	Non specificato
NACB	6	3-4	2	2	2	1
NCCN[a]	6-12	6	4	3	2	1
SIGN	12	6	4	3	2	1

[a]*Schemi diversi sono suggeriti in relazione al diverso approccio terapeutico e alla classe di rischio.*
AIOM non indica schemi.

CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening			ESMO	Scenario non affrontato
	No		SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Diagnosi differenziale	No		ESMO	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
	No	SCCA non raccomandato (raccomandazione negativa)	SIGN	
Bilancio di base	SCCA	Indicatore generico di estensione	SIGN	Non sufficientemente accurato per predire lo stadio
			ESMO	Scenario non affrontato
Risposta al trattamento primario			ESMO, SIGN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	SCCA	Potrebbe essere utile se inizialmente elevato	ESMO	
	No	SCCA non raccomandato (raccomandazione negativa)	SIGN	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	No		ESMO, SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
ESMO	74%	39%	57%	67%	30%	72%
SIGN	81%	53%	76%	83%	63%	50%

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening			ACOG, NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale			ACOG	Scenario non affrontato
	No		NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Bilancio di base	CA 125	Raccomandato nel sospetto di estensione extrauterina	ACOG, NCCN	NCCN: Segnalato il rischio di falsi negativi in caso di metastasi vaginali isolate
Risposta al trattamento primario	No		ACOG	Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati
	No	Sconsigliato il CA 125 (raccomandazione negativa)	NCCN	Sconsigliato per i falsi positivi da cause diverse anche iatrogene (radioterapia, chirurgia)
Riconoscimento precoce della progressione	CA 125	Raccomandato come esame opzionale	ACOG, NCCN	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	CA 125	Raccomandato per monitorare la risposta al trattamento	ACOG, NCCN	

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
ACOG	70%	50%	57%	69%	48%	56%
NCCN	86%	58%	57%	83%	44%	71%

CARCINOMA DELL'OVAIO

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening				
popolazione generale	No	Lo screening non può essere raccomandato (raccomandazione negativa)	NCCN, SIGN	Scenario non raccomandato date le procedure diagnostiche oggi disponibili
				NCCN: Raccomandazione basata sui risultati di studi randomizzati
	No	Non raccomandato il CA 125 (raccomandazione negativa)	ACOG, AIOM, NACB	
			ESMO	Scenario non affrontato
gruppi a rischio	No	I programmi di screening basati su ecografia e CA 125 non si sono mostrati efficaci (raccomandazione negativa)	AIOM, NCCN, SIGN	
	CA 125	Raccomandato in associazione con ecografia transvaginale	NACB	
	No		ACOG	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
			ESMO	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	CA 125	Raccomandato nel "work-up" diagnostico delle masse pelviche in associazione con l'ecografia transvaginale	ACOG, AIOM, NACB, NCCN	ACOG: Particolarmente in post-menopausa (donne di età >50 anni)
		Possibilmente utilizzando algoritmi diagnostici	ACOG, NACB, SIGN	Algoritmo diagnostico RMI: CA 125 (concentrazione) x stato menopausale (1 pre, 3 post) x "score" ecografico (0-3).
	β-hCG, LDH, AFP, inibina	Nel sospetto di tumore non epiteliale raccomandati in donne giovani (fra l'adolescenza e i 40 anni) associati con ecografia	ACOG, ESMO, NACB, NCCN	
Bilancio di base	CA 125	Prima della chirurgia e/o chemioterapia. Generico valore prognostico negativo se elevato	AIOM, ESMO, NACB, NCCN, SIGN	SIGN: Non identificato un criterio per predire la probabilità di resecabilità o citoriduzione SIGN: CA 125 più elevato nei carcinomi sierosi che nei mucinosi
	β-hCG, LDH, AFP, inibina	Possono essere utili nei tumori non epiteliali	NCCN, SIGN	
			ACOG	Scenario non affrontato
Risposta al trattamento primario	CA 125	Eseguire prima di ogni ciclo durante la chemioterapia primaria	AIOM, ESMO, NACB, NCCN, SIGN	
		Valore prognostico	AIOM, NACB	AIOM: Valore prognostico sfavorevole se persistono valori aumentati dopo 20 giorni dalla chirurgia radicale. Valore prognostico favorevole in caso di rapida normalizzazione in corso di chemioterapia primaria
	β-hCG, LDH, AFP, inibina	Nei tumori non epiteliali possono correlare con la risposta alla chemioterapia e sono indicati prima di ogni ciclo	ESMO, NCCN	
			ACOG	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	CA 125	Può predire accuratamente la ripresa e può essere eseguito a ogni visita di "follow-up"	ESMO, SIGN	
	CA 125	Raccomandato a ogni visita se inizialmente elevato	NACB, NCCN	
	CA 125	Ogni 3-4 mesi il primo anno, ogni 4-5 nel secondo e ogni 6 mesi fino al quinto (nelle pazienti in stadio I e II o III e IV in remissione completa)	AIOM	
	β-hCG, AFP	Ogni 2-4 mesi per 2 anni (se inizialmente elevato) sia nelle pazienti in remissione completa dopo chemioterapia che nelle pazienti con malattia residua dopo trattamento chirurgico	NCCN	

segue a pag. 470

continua

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
	β-hCG, AFP	Ogni 3 mesi per i primi 2 anni e ogni 6 mesi per gli anni 3-5 o fino a che la progressione sia accertata	ESMO	
			ACOG	Scenario non affrontato
Monitoraggio terapia malattia avanzata	CA 125	Durante la chemioterapia correla con la risposta e la sopravvivenza	ESMO, NACB	NACB: Il raddoppio dei valori è associato con fallimento della terapia nel 90% di casi. La progressione può verificarsi anche senza incremento del CA 125
	CA 125	Dovrebbe essere misurato prima di ogni ciclo di trattamento	AIOM, ESMO, NCCN	
	β-hCG, LDH, AFP, inibina	Nei tumori non epiteliali utili in remissione completa ogni 2-4 mesi per 2 anni se inizialmente elevati	ESMO, NCCN	

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
ACOG	75%	27%	37%	56%	25%	21%
AIOM	53%	23%	31%	55%	20%	43%
ESMO	69%	33%	36%	54%	22%	50%
NACB	56%	40%	48%	67%	25%	54%
NCCN	78%	54%	65%	77%	39%	75%
SIGN	67%	60%	76%	73%	72%	46%

CARCINOMA DEL RENE

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	No		ESMO, NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Bilancio di base	LDH	Valore prognostico	ESMO, NCCN	NCCN: In associazione con altri parametri clinici e laboratoristici
Risposta al trattamento primario			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	LDH	Ogni 6 mesi per i primi due anni e successivamente ogni anno	NCCN	
	No	Monitoraggio non raccomandato (raccomandazione negativa)	ESMO	Scenario non raccomandato date le procedure diagnostiche oggi disponibili
Monitoraggio terapia malattia avanzata	LDH	Valore prognostico (predittore di ridotta sopravvivenza)	NCCN	In associazione con altri parametri clinici e di laboratorio
	No		ESMO	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
ESMO	67%	31%	46%	53%	41%	56%
NCCN	56%	44%	62%	81%	26%	61%

CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening	No		AIOM, NACB	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
	No	Marcatori circolanti (CA 15.3, CA 27.29, CEA, ECD HER2) non raccomandati (raccomandazione negativa)	ASCO	
			ESMO	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	No		AIOM	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
	No	Marcatori circolanti (CA 15.3, CA 27.29, CEA, ECD HER2) non raccomandati (raccomandazione negativa)	ASCO, NACB	
			ESMO	Scenario non affrontato
Bilancio di base	No		ESMO, NACB	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
	No	Marcatori circolanti (CA 15.3, CA 27.29, CEA, ECD HER2) non raccomandati (raccomandazione negativa)	ASCO	Possono avere un significato prognostico ma non hanno un ruolo chiaro nella gestione clinica della paziente
	CA 15.3, CEA	Consigliati nelle pazienti a più alto rischio di recidiva o sospette per la presenza di localizzazioni secondarie	AIOM	
Risposta al trattamento primario (inclusa terapia neoadiuvante)	No		AIOM, ESMO	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
			ASCO, NACB	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	No	Marcatori circolanti (CA 15.3, CA 27.29, CEA, ECD HER2) non raccomandati (raccomandazione negativa)	AIOM, ASCO, ESMO	
	No o CA 15.3, CEA	Non dovrebbero essere usati routinariamente, ma la decisione se eseguirli o meno deve essere presa in accordo con la paziente	NACB	Anche se non ci sono definizioni universalmente accettate di incremento clinicamente significativo, un aumento confermato del 25% è diffusamente interpretato come possibilmente significativo
Monitoraggio terapia malattia avanzata	CA 15.3, CEA	Possono essere utili per il monitoraggio della risposta in associazione con altre indagini	ASCO, ESMO, NACB	NACB: In caso di malattia non misurabile[1] un incremento persistente può indicare il fallimento della terapia; due successivi incrementi, ciascuno >30%, sono una probabile indicazione di progressione
		I dati disponibili sono insufficienti per raccomandare l'uso dei marcatori come unico criterio decisionale (raccomandazione negativa)	ASCO, ESMO, NACB	ASCO, NACB: Possibili falsi incrementi all'inizio della chemioterapia (possono persistere per 4-12 settimane)
		ECD HER2 non raccomandato (raccomandazione negativa)	ASCO	
	No		AIOM	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati

[1]*Terminologia correntemente usata in oncologia. Si utilizza per indicare quelle lesioni metastatiche (ad es., un versamento pleurico metastatico) per le quali non possono essere usate misure lineari sulla base di immagini radiologiche (come ad es. per una lesione nodulare del polmone o del fegato) o del numero di lesioni (come ad es. per le metastasi ossee).*

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
AIOM	70%	25%	30%	72%	7%	17%
ASCO	93%	67%	83%	81%	59%	83%
ESMO	65%	36%	46%	58%	22%	56%
NACB	70%	53%	65%	64%	48%	50%

MELANOMA

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening	No		ACN, SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
			AIOM, NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	No		ACN, AIOM, NCCN, SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Bilancio di base	LDH	Raccomandato nei casi in stadio IV come fattore prognostico	ACN, AIOM, NCCN, SIGN	Incorporato nel sistema di stadiazione dell'"American Joint Committee on Cancer"
		Può essere richiesto nello stadio III	AIOM	
		LDH non raccomandato negli stadi I-II (raccomandazione negativa)	ACN	
		S100 e MIA non sono indicati per l'utilizzo clinico (raccomandazione negativa)	SIGN	
Risposta al trattamento primario			ACN, AIOM, NCCN, SIGN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	No		ACN, AIOM	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati ACN: Vi è carenza di prove valide sull'efficacia nel "follow-up" clinico
	No	LDH non raccomandato nei pazienti asintomatici (raccomandazione negativa)	SIGN	
	LDH	Nei pazienti in stadio IB-IV e senza evidenza di neoplasia può essere eseguito ogni 6-12 mesi a discrezione del medico	NCCN	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	LDH	Come fattore prognostico pre-terapia (non indicazioni per il monitoraggio della risposta)	ACN, NCCN	
	No		AIOM, SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
ACN	96%	69%	83%	86%	67%	72%
AIOM	56%	31%	48%	61%	11%	17%
NCCN	48%	56%	54%	78%	19%	94%
SIGN	85%	78%	89%	81%	70%	89%

TUMORI NEUROENDOCRINI

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	Marcatori non-tipo specifici: - CgA - NSE Marcatori tipo specifici: - 5-HIAA - gastrina - insulina - glucagone - VIP - DHEA-S - androstenedione - testosterone - 17-OH-progesterone - rapporto aldosterone/ renina	E' consigliato l'utilizzo di uno o più fra i marcatori indicati a seconda della sintomatologia e del sospetto diagnostico	ESMO, NCCN	NCCN: La gastrina deve essere misurata dopo almeno 1 settimana dalla sospensione degli inibitori della pompa protonica NCCN: Nel sospetto di insulinoma, l'insulina va valutata a digiuno: livelli >3 U/L (in genere >6 U/L) assieme a concentrazioni di glucosio <40-45 mg/dL (con un rapporto insulina/glucosio ≤0,3) indicano una inappropriata secrezione di insulina e sono fortemente orientativi per la diagnosi ESMO, NCCN: I carcinoidi possono secernere numerosi altri ormoni (ad es., ACTH, hCG, polipetide pancreatico, serotonina, istamina e tachichinine)
Bilancio di base	I marcatori sono comuni per tutti gli scenari affrontati (vedi Diagnosi differenziale)	E' consigliato l'utilizzo di uno o più fra i marcatori indicati a seconda della sintomatologia e del sospetto diagnostico	ESMO, NCCN	
Riconoscimento precoce della progressione	I marcatori sono comuni per tutti gli scenari affrontati (vedi Diagnosi differenziale)	I marcatori caratterizzanti ciascun tipo di neoplasia dovrebbero essere misurati ogni 3 e 6 mesi dopo la chirurgia e ogni 6-12 mesi in seguito (la periodicità varia in relazione alla neoplasia primaria)	ESMO, NCCN	
Risposta al trattamento primario			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Monitoraggio terapia malattia avanzata	I marcatori sono comuni per tutti gli scenari affrontati (vedi Diagnosi differenziale)	Durante il trattamento con agenti citotossici o biologici i marcatori caratterizzanti ciascun tipo di neoplasia dovrebbero essere misurati a intervalli di 3 mesi	ESMO, NCCN	

Linea guida	Area 1 Obiettivo e motivazione	Area 2 Coinvolgimento delle parti in causa	Area 3 Rigore della elaborazione	Area 4 Chiarezza e presentazione	Area 5 Applicabilità	Area 6 Indipendenza editoriale
ESMO	48%	11%	29%	53%	11%	50%
NCCN	56%	47%	56%	47%	22%	56%