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

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 in different neoplastic diseases - Part I. This contribution represents the first of two parts of guidelines for clinical use of tumour biomarkers, reporting in schematic tables the evidence-based information available for different neoplastic pathologies. Particularly, the following neoplastic conditions are considered in this document: carcinomas of head and neck, lung, thyroid, liver and biliary tract, pancreas, colon-rectum, and prostate gland.

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

Miscellanea

CAS	Chemical abstract service
CC	Consensus conference
CRM 457	Human thyroglobulin reference material 457
DT	Tempo di raddoppio
EBG	Linea guida evidence-based
EBM	Evidence-based medicine
ER	Esplorazione rettale
FMTC	Carcinoma midollare tiroideo familiare
FNAC	Fine needle aspiration cytology
HCC	Epatocarcinoma
HTA	Health technology assessment
IRP	International reference preparation
LG	Linea guida
LoE	Level of evidence
MTC	Carcinoma midollare della tiroide
NEBG	Linea guida non evidence-based
NSCLC	Tumore non a piccole cellule del polmone
NSGCT	Tumori germinali non seminomatosi del testicolo
PCR	Reazione a catena della polimerasi
PET	Tomografia a emissione di positroni
Qaly	Quality adjusted life years
RMI	Risk of malignancy index
RT-PCR	Reazione a catena della polimerasi in tempo reale
SCLC	Tumore a piccole cellule del polmone
SI	Standard internazionale
SoR	Strength of recommendation
TAC	Tomografia assiale computerizzata

INTRODUZIONE

Con questo contributo la pubblicazione a puntate su *Biochimica Clinica* della "Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010" entra nella fase più importante. Sono infatti di seguito presentate, sotto forma di tavole sinottiche, le informazioni basate sulle prove di efficacia ("evidence-based") relative all'impiego dei biomarcatori nelle diverse patologie neoplastiche. In particolare, si tratta dei carcinomi del distretto capo-collo, del polmone, quelli midollare e differenziato della tiroide, del fegato e delle vie biliari, del pancreas, del colon-retto e della prostata. Un secondo gruppo di tabelle, relative ad altre neoplasia, sarà pubblicato nel prossimo numero della rivista. Ai Lettori a cui fossero sfuggite le parti della Guida già pubblicate in precedenza (1-3), si suggerisce in particolare di dedicare qualche minuto alla lettura della parte finale dell'ultimo documento (3), nel quale viene data la chiave di lettura delle tabelle qui di seguito riportate.

BIBLIOGRAFIA

1. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC a nome dei Gruppi e Comitati di Progetto della Guida. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: premesse e generalità. Biochim Clin 2011;35:97-106.
2. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC a nome dei Gruppi e Comitati di Progetto della Guida. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: metodi di misura e interpretazione. Biochim Clin 2011;35:199-206.
3. Gion M, Trevisiol C, Pregno S, Fabricio ASC a nome dei Gruppi e Comitati di Progetto della Guida. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: metodologia e chiave di lettura. Biochim Clin 2011;35:307-15.

CARCINOMA DEL CAPO-COLLO

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening	No		SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Diagnosi differenziale	No		SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Bilancio di base	No		SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Risposta al trattamento primario			SIGN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	No	Non raccomandato l'uso dei marcatori (raccomandazione negativa)	SIGN	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	No		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
SIGN	**92%**	**63%**	**77%**	**81%**	**47%**	**75%**

CARCINOMA DEL POLMONE

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note[a]
Screening	No	Screening non raccomandato (Raccomandazione negativa)	ACCP, AIOM	Scenario non raccomandato date le procedure diagnostiche oggi disponibili; marcatori circolanti non considerati
			NCCN	Scenario non affrontato per il SCLC
Diagnosi differenziale	No	Marcatori circolanti non consigliati (raccomandazione negativa)	AIOM	
	No		ACCP, NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Bilancio di base	LDH	Fattore prognostico in SCLC	AIOM, NCCN	
	No		ACCP	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Risposta al trattamento primario	No		ACCP, AIOM, NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Riconoscimento precoce della progressione	No	Marcatori circolanti non raccomandati (raccomandazione negativa)	ACCP	
	No		AIOM, NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Monitoraggio terapia malattia avanzata	LDH	Fattore prognostico	AIOM	Concentrazioni non aumentate di LDH sono associate a una risposta più favorevole alla chemioterapia
	No		ACCP, NCCN	Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati

[a]*Dove non è specificato l'istotipo, la raccomandazione si riferisce ai due principali istotipi (NSCLC e SCLC)*

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
ACCP	**100%**	**64%**	**81%**	**97%**	**52%**	**67%**
AIOM	**85%**	**61%**	**84%**	**69%**	**37%**	**67%**
NCCN	**70%**	**42%**	**59%**	**75%**	**26%**	**78%**

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening	No	La Ct non è raccomandata per la valutazione di un paziente con patologia nodulare tiroidea (raccomandazione negativa)	NCCN	
	Ct	Dovrebbe essere usata nella valutazione dei pazienti con maggior rischio genetico o familiare per definire la strategia diagnostico-terapeutica	ATA	Casi con genotipo a rischio (ATA-B e ATA-A) o con mutazioni dell'oncogene RET o famiglie che rispondono ai criteri clinici per "multiple endocrine neoplasia" (MEN) 2a o 2b, o FMTC, anche in caso di sequenziamento negativo dell'intera regione dell'oncogene RET
Diagnosi differenziale	Ct	Dovrebbe essere parte integrante dell'approccio diagnostico ai nodi tiroidei	ESMO	La Ct avrebbe una sensibilità maggiore della FNAC
	No	In assenza di stimolazione con pentagastrina, la Ct non è consigliata (raccomandazione negativa)	NCCN	
	Ct	Può essere utile in fase diagnostica (l'utilità senza stimolazione con pentagastrina è incerta)	ATA	Valori ≥100 μg/L sono sospetti per MTC e richiedono ulteriori accertamenti
Bilancio di base	Ct, CEA	Dovrebbero far parte del comune "work-up" preoperatorio e sono in relazione con la estensione del tumore	ATA, NCCN	ATA: La probabilità di metastasi a distanza è direttamente associata anche alle concentrazioni di Ct ATA: Indicazioni per la interpretazione della Ct - Metodi diversi possono dare risultati diversi: usare sempre lo stesso metodo per lo stesso paziente - Possibili falsi positivi per cause diverse (tiroidee e non tiroidee) - Possibili falsi negativi - Opportuno considerare intervalli di riferimento diversi in relazione al sesso - Attenzione ai limiti di riferimento nei bambini <3 anni
Risposta al trattamento primario	Ct	Dovrebbe essere determinata 2-3 mesi dopo la chirurgia	ATA, NCCN	ATA: Valori postoperatori ≥150 μg/L suggeriscono ulteriori indagini per escludere la presenza di metastasi
Riconoscimento precoce della progressione	Ct, CEA	Dovrebbero essere misurati periodicamente	ATA, NCCN	
		Al di fuori di studi clinici, l'incremento dei marcatori non dovrebbe essere usato per iniziare la terapia (raccomandazione negativa)	NCCN	
		Dovrebbero essere misurati ogni 6 mesi per determinare l'eventuale DT. Il "timing" dovrebbe essere poi aggiustato sul DT	ATA	Per valutare l'incremento, il "timing" potrebbe essere 1/4 del DT (se il DT è 24 mesi, il "timing" dovrebbe essere 6 mesi)
		Un incremento dei valori di Ct del 20%-100% (o comunque in caso di valori >150 ng/L) giustifica ulteriori accertamenti ("imaging")	ATA	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Ct	Dovrebbe essere misurata periodicamente	NCCN	La Ct può ridursi anche in assenza di riduzione del tumore nel caso di terapie basate su RET-inibitori
	Ct, CEA	Il DT può essere un marcatore surrogato di progressione e fornisce indicazioni prognostiche	ATA	I DT di CEA e Ct potrebbe non essere coerenti. Opportuno misurarli entrambi

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening			ATA, ESMO NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	No	Tg non raccomandata (raccomandazione negativa)	ATA	
	No	Marcatori circolanti non consigliati (raccomandazione negativa)	ESMO	
	No		NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Bilancio di base	No	Tg non raccomandata (raccomandazione negativa)	ATA	C'è scarsa evidenza che possa avere un impatto nella gestione successiva del paziente
	Tg	Può essere utilizzata per pianificare la successiva strategia terapeutica	NCCN	Dovrebbe essere usata assieme ad altre indagini ("imaging")
	No		ESMO	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Risposta al trattamento primario	Tg + AbTg	Può essere misurata, assieme ad altre indagini, per riconoscere la presenza di malattia residua	ATA, NCCN	ATA: Importante considerare la interferenza dovuta agli AbTg (presenti nel 25% dei casi di tumori della tiroide e nel 10% della popolazione generale) ATA: la Tg può avere valori falsamente elevati per parecchie settimane a causa del trauma chirurgico
	No		ESMO	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Riconoscimento precoce della progressione	Tg + AbTg	Deve essere periodicamente misurata (in assenza di AbTg, ESMO) (ogni 6 - 12 mesi e poi annualmente nei pazienti con carcinoma papillare liberi da malattia, NCCN)	ATA, ESMO, NCCN	ATA, NCCN: Diversi metodi di dosaggio possono dare risultati diversi. Importante che ciascun paziente venga seguito da uno stesso laboratorio e con lo stesso metodo ATA, NCCN: In assenza di AbTg, la Tg ha un'alta sensibilità per ripresa di malattia specialmente dopo tiroidectomia totale, trattamento di eventuali residui, specialmente dopo sospensione della terapia soppressiva del TSH ATA, NCCN: Con i metodi standard i pazienti che hanno concentrazioni misurabili di Tg durante la soppressione del TSH o concentrazioni >2 μg/L in assenza di soppressione hanno maggiori probabilità di avere malattia residua o ricaduta ATA: In caso di AbTg dosabili, una riduzione delle concentrazioni di Tg è correlata con una condizione ''disease-free'', mentre un incremento può suggerire la persistenza di malattia
Monitoraggio terapia malattia avanzata	Tg	In associazione con altre indagini può essere utilizzata per monitorare la risposta al trattamento con radioiodio	ATA	Ruolo della Tg riconosciuto nel riconoscimento della ricaduta, ma non considerato nel monitoraggio della risposta alla terapia
	No		ESMO, NCCN	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
ATA	**74%**	**47%**	**56%**	**64%**	**48%**	**67%**
ESMO	**56%**	**29%**	**35%**	**52%**	**28%**	**50%**
NCCN	**93%**	**47%**	**54%**	**83%**	**30%**	**83%**

EPATOCARCINOMA

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening	AFP	Ai pazienti con alto rischio di sviluppare un HCC deve essere offerto un programma di sorveglianza basato su ecografia e AFP ogni 6-12 mesi	ESMO, NCCN	Fattori di rischio: cirrosi da epatite B o epatite C; cirrosi da assunzione di alcol; portatori di alte concentrazioni di DNA di virus di epatite B; emocromatosi; porfiria cutanea tarda; morbo di Wilson; epatite autoimmune; cirrosi biliare; esposizione ad aflatossine
Diagnosi differenziale	AFP	Utile in associazione con altri esami in caso di sospetto di HCC	ESMO, NCCN	I pazienti con incremento di AFP in assenza di lesioni epatiche misurabili devono essere indagati con ulteriori tecniche di "imaging" e, se negative, monitorizzati con AFP e "imaging" con maggior frequenza (ad es., ogni 3 mesi) Incrementi di AFP >400 μg/L (ESMO) o >200 μg/L (NCCN) possono vicariare la citologia su ago sottile per la diagnosi di HCC nei pazienti con cirrosi epatica e lesioni focali ipervascolarizzate (>2 cm) in almeno una tecnica di "imaging" (i pazienti possono essere inviati alla chirurgia senza necessariamente biopsia o FNAC)
Bilancio di base	AFP	Utilizzata come criterio di stadiazione o per calcolare uno "score" prognostico o predittivo da alcuni gruppi o in alcuni programmi	ESMO, NCCN	Utilizzata da "Cancer of the Liver Italian Program" (CLIP) e "Groupe d'Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire" (GRETCH)
Risposta al trattamento primario			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	AFP	Nei pazienti sottoposti a chirurgia curativa deve essere misurata ogni 3-6 mesi per due anni e ogni 6 mesi in seguito		
Monitoraggio terapia malattia avanzata			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato

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	**70%**	**19%**	**14%**	**50%**	**7%**	**22%**
NCCN	**89%**	**36%**	**52%**	**92%**	**30%**	**50%**

CARCINOMA DELLE VIE BILIARI

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening			NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	No		NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Bilancio di base	CA 19.9, CEA	Nel carcinoma della colecisti e nel colangiocarcinoma il bilancio iniziale può includere anche i marcatori	NCCN	
Risposta al trattamento primario			NCCN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	No		NCCN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Monitoraggio terapia malattia avanzata			NCCN	Scenario non affrontato

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
NCCN	**89%**	**36%**	**52%**	**92%**	**30%**	**50%**

CARCINOMA DEL PANCREAS

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening	No	CA 19.9 non raccomandato (raccomandazione negativa)	ASCO	
	No		AIOM	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	CA 19.9	Un incremento marcato può aiutare a distinguere la neoplasia avanzata da malattie benigne	AIOM, NCCN	NCCN: In caso di ittero ostruttivo, misurare dopo risoluzione dell'ittero mediante "stent"
	No	CA 19.9 non raccomandato. Sensibilità e specificità non adeguate per uso diagnostico (raccomandazione negativa)	ASCO, ESMO	ASCO, ESMO, NCCN: Bassa specificità: elevato anche in altre neoplasie o condizioni benigne. Bassa sensibilità: può non essere elevato nel caso di tumori piccoli. Può non essere espresso (falso negativo) in pazienti con genotipo *Lewis a* negativo (5% della popolazione)
Bilancio di base	CA 19.9	Consigliato come valore basale pretrattamento e come indicazione prognostica	AIOM, ESMO, NCCN	NCCN: In caso di ittero ostruttivo, misurare dopo risoluzione dell'ittero mediante "stent"
	No	Il CA19.9 da solo non è raccomandato per predire l'operabilità, né l'esito della resezione (raccomandazione negativa)	ASCO	
Risposta al trattamento primario	CA 19.9	Dopo la chirurgia come valore basale prima della radio-chemioterapia adiuvante	NCCN	
	No	CA19.9 non raccomandato per valutare la radicalità chirurgica (raccomandazione negativa)	ASCO	
			AIOM, ESMO	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	CA 19.9, CEA	Ogni 3-6 mesi per due anni durante il "follow-up" se inizialmente elevato	AIOM, NCCN	
	CA 19.9	Incrementi possono predire la ricaduta	ASCO	
	No o CA 19.9	L'opportunità del "follow-up" in termini di rischio/beneficio deve essere discussa con il paziente	ESMO	Il riconoscimento precoce della ricaduta non offre vantaggi
Monitoraggio terapia malattia avanzata	CA 19.9	Può essere misurato all'inizio del trattamento e ogni 1-3 mesi	ASCO	Il CA 19.9 non può tuttavia essere utilizzato come unico parametro decisionale nel monitoraggio della risposta alla terapia
	CA 19.9	Può essere utile nella gestione del trattamento della malattia avanzata	ESMO	
	No		AIOM, NCCN	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
AIOM	**52%**	**19%**	**25%**	**42%**	**22%**	**33%**
ASCO	**81%**	**48%**	**65%**	**77%**	**67%**	**63%**
ESMO	**61%**	**35%**	**55%**	**60%**	**33%**	**71%**
NCCN	**89%**	**42%**	**63%**	**83%**	**22%**	**67%**

CARCINOMA DEL COLON-RETTO

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening	No	CEA e/o CA 19.9 non devono essere usati (raccomandazione negativa)	ASCO, NACB	
	No		AIOM, SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale	No		AIOM, ESMO, SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
			ASCO, NACB, NCCN	Scenario non affrontato
Bilancio di base	CEA	Indicatore di estensione	ASCO, AIOM, ESMO, NACB, NCCN	ASCO, NACB: Se il CEA è >5 μg/L sospettare possibili metastasi
		Il CEA non deve essere usato per selezionare i pazienti da sottoporre a terapia adiuvante (raccomandazione negativa)	ASCO, NACB	
		Non raccomandati altri marcatori (compreso il CA 19.9) (raccomandazione negativa)	ASCO, NACB	
	No		SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati
Risposta al trattamento primario			ASCO, AIOM, ESMO, NACB, NCCN, SIGN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione	CEA	L'uso regolare del CEA associato ad altre indagini può offrire un vantaggio di sopravvivenza. Determinare ogni 3-4 mesi per 3 anni e ogni 6 mesi per altri due anni. Il paziente dovrebbe essere potenzialmente candidabile a trattamenti aggressivi della eventuale ricaduta Raccomandato nei casi in stadio II e III	AIOM, ASCO, ESMO, NACB, NCCN, SIGN	NCCN: Suggerisce la possibilità di optare per intervalli di 3 mesi nei casi in stadio III (o IV se trattati con intenti di radicalità) e 6 mesi per i casi in stadio I (non commenta lo stadio II) Per il comportamento da tenere in caso di incremento del CEA, vedere Tabella a fondo pagina
		Non raccomandati altri marcatori (compreso il CA 19.9) (raccomandazione negativa)	ASCO, NACB	
Monitoraggio terapia malattia avanzata	CEA	All'inizio della terapia e regolarmente durante il trattamento (ogni 1-3 cicli). Determinare prima della terapia. Un incremento confermato (>30-50%) può indicare progressione anche in assenza di conferma con "imaging"	ASCO, ESMO, NACB	ASCO: Considerare i falsi positivi da chemioterapia (specie oxaliplatino) nelle prime 4-6 settimane di trattamento
		Non raccomandati altri marcatori (compreso il CA 19.9) (Raccomandazione negativa)	ASCO, NACB	
	No		AIOM, NCCN, SIGN	Scenario affrontato, ma marcatori circolanti non considerati

NCCN: Cosa fare in caso di incremento del CEA durante il "follow-up"

1. Eseguire esame clinico, colonscopia, TAC toraco-addominale-pelvica ed eventualmente PET
2. Se "imaging" negativo, ripetere TAC ogni 3 mesi fino ad evidenza di ricaduta o eventuale riduzione o stabilizzazione del CEA:
- Il panel è diviso sulla utilità della PET in caso di disponibilità di TAC di buona qualità,
- Il panel non raccomanda l'esecuzione di laparoscopia o laparotomia esplorativa sulla base del solo incremento del CEA,
- Il panel non raccomanda l'uso della immunoscintigrafia sulla base del solo incremento del CEA.

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	13%	4%	12%	46%	6%	0%
ASCO	81%	31%	70%	78%	30%	33%
ESMO	56%	39%	38%	50%	26%	78%
NACB	56%	28%	49%	78%	26%	33%
NCCN	96%	58%	70%	72%	26%	67%
SIGN	78%	83%	70%	60%	44%	25%

CARCINOMA DELLA PROSTATA

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Screening di popolazione o screening spontaneo (diagnosi individuale su persona asintomatica)	No	Non esistono ancora evidenze che giustifichino l'attivazione di screening di popolazione (raccomandazione negativa)	AIOM, ESMO, NACB	NACB: Valutazioni *ad interim* di studi randomizzati mostrano modesta riduzione di mortalità, ma importante sovradiagnosi e sovratrattamento
	No	Diagnosi precoce non raccomandata se l'attesa di vita è <10 anni (raccomandazione negativa)	ACS	
	PSA	Opzione possibile negli uomini con maggior rischio (per familiarità e/o etnia)	ACS, NCCN	ACS: Negli uomini con maggior rischio dovrebbe essere fornita l'informazione per scegliere consapevolmente se sottoporsi o no a una diagnosi precoce
			NICE	Scenario non affrontato
Diagnosi differenziale con malattia benigna	PSA	Associato alla ER in caso di sospetto clinico	ESMO, NACB	
	PSA	Associato alla ER	NICE	Il PSA da solo non dovrebbe portare alla biopsia. Necessario informare e discutere con il paziente pro e contro della biopsia
	PSA, PSA L/T, PSA velocity	Associato alla ER in caso di sospetto clinico	AIOM, NCCN	
		PAP non raccomandata (raccomandazione negativa)	NACB	
Rebiopsia in caso di precedente biopsia negativa	PSA, PSA L/T, PSA velocity	Considerare di ripetere la biopsia se PSA rimane ≥10 μg/L Considerare PSA L/T (<10% suggerisce la rebiopsia) Considerare la PSA velocity	NCCN	
	PSA, PSA velocity	Considerare di ripetere la biopsia se PSA >20 μg/L Se PSA 10-20 μg/L, monitorare la PSA velocity	AIOM	
			ESMO, NACB, NICE	Scenario non affrontato
Bilancio di base	PSA	Da utilizzare in associazione con altri predittori (stadio clinico, ER, "Gleason score") possibilmente mediante l'impiego di nomogrammi	AIOM, ESMO, NACB, NCCN, NICE	NCCN: Nessuno dei modelli usati per i nomogrammi è perfettamente accurato. I limiti predittivi dei nomogrammi devono essere spiegati dal medico al paziente
		Il PSA da solo non presenta sufficiente attendibilità per la definizione di stadio (raccomandazione negativa)	AIOM	
Risposta al trattamento primario				
chirurgia radicale	PSA	Deve scendere a concentrazioni indosabili (tipicamente <0,1 μg/L) dopo 4-8 settimane dalla prostatectomia	AIOM, NACB, NCCN, NICE	
			ESMO	Scenario non affrontato
radioterapia con intenti di radicalità	PSA	Misurare regolarmente per identificare il nadir (che avviene dopo 6-12 mesi)	AIOM, NACB, NICE	AIOM: PSA <1,0 μg/L al nadir (e tempo prolungato per raggiungere il nadir) associati a prognosi migliore
			ESMO, NCCN	Scenario non affrontato
Riconoscimento precoce della progressione				
dopo chirurgia	PSA	Misurare regolarmente ogni 6-12 mesi per i primi 5 anni e poi ogni anno	NACB, NICE	NICE: Mancano in letteratura confronti fra diverse frequenze di "follow-up". Misurare il PSA sempre con lo stesso metodo nel monitoraggio del singolo paziente
	PSA	Misurare regolarmente	AIOM, ESMO	ESMO: Misurare il PSA con metodo sensibile
	PSA	Misurare regolarmente ogni 6 mesi per i primi 2 anni e poi ogni anno	NCCN	

segue a pag. 403

continua

Scenario	Marcatore	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
		Ricaduta biochimica: PSA di 0,2-0,4 μg/L con incremento confermato	AIOM, NICE	
	PSA DT	Utilizzare (valutato su almeno tre valori in un periodo di almeno 6 mesi) per predire il rischio di ricaduta clinica dopo ricaduta biochimica	NACB, NICE	
dopo radioterapia	PSA	Misurare ogni 6 mesi per i primi 5 anni e poi annualmente	NACB	
	PSA	Ricaduta biochimica: incremento ≥2 μg/L sopra il nadir al momento della rilevazione	AIOM, NACB, NCCN, NICE	
			ESMO	Scenario non affrontato
Monitoraggio terapia malattia avanzata	PSA	Misurare regolarmente durante la terapia	AIOM, NACB, NCCN, NICE	NCCN: Il PSA non può essere usato come unico criterio di progressione per la chemioterapia
		Surrogato di progressione: incremento >50% confermato dopo 4 settimane	AIOM	Valore prognostico (in associazione ad altri fattori) per la risposta
			ESMO	Scenario non affrontato

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
ACS	**89%**	**50%**	**63%**	**53%**	**44%**	**39%**
AIOM	**81%**	**72%**	**87%**	**92%**	**67%**	**61%**
ESMO	**78%**	**47%**	**52%**	**58%**	**37%**	**67%**
NACB	**85%**	**47%**	**67%**	**67%**	**33%**	**39%**
NCCN	**94%**	**60%**	**79%**	**83%**	**39%**	**79%**
NICE	**100%**	**72%**	**78%**	**75%**	**52%**	**17%**

PSA: CRITERI DECISIONALI E DERIVATI

Criterio	Sintesi delle raccomandazioni	LG selezionate	Note
Cut-off PSA per considerare la biopsia	4,0 μg/L	NACB, NCCN	NACB: I vantaggi dell'abbassamento della soglia sono troppo incerti per sostenere di raccomandarlo
	4,0 μg/L (2,5 μg/L solo nei soggetti più giovani)	AIOM	
	4,0 μg/L (2,5 μg/L solo negli uomini a maggior rischio)	ACS	
	Nessun valore soglia viene raccomandato. Esistono forti ragioni per sconsigliare l'uso di un qualsiasi valore soglia (raccomandazione negativa)	NICE	Il cancro della prostata si rileva (in circa il 25%-30% dei casi) in persone con PSA negativo
PSA L/T	Utilizzare nei casi con PSA fra 4 e 10 μg/L	AIOM, NACB, NCCN, NICE	AIOM, NCCN, NICE: I risultati di PSA libero e totale ottenuti con metodi diversi non sono interscambiabili
			AIOM: Buon valore discriminante solo ai valori estremi
			NCCN: Un PSA L/T <10% si associa a un maggior rischio di avere un cancro
Livelli di PSA aggiustati per età	Il ruolo rimane incerto. Non dovrebbero essere usati routinariamente (raccomandazione negativa)	NACB, NCCN, NICE	
PSA velocity	Da considerare nella valutazione della rebiopsia (se PSA >10 μg/L)	AIOM, NCCN	NCCN: Paziente e medico devono essere informati delle variabili che possono alterare la PSA velocity
			AIOM: Necessita ancora di validazione
	Non è ancora validata come predittore di aggressività e prognosi (raccomandazione negativa)	NACB	