

# Esami di laboratorio: istruzioni per l'uso

**Massimo Gion**

*Centro Regionale Biomarcatori*

*Dipartimento di Patologia Clinica*

*AULSS12 Veneziana - Regione Veneto*

# I “marker tumorali”

**Massimo Gion**

*Centro Regionale Biomarcatori*

*Dipartimento di Patologia Clinica*

*AULSS12 Veneziana - Regione Veneto*

# I “marker tumorali”

*Cosa sono?*



# Marker ...

- Marcatore,
- Indicatore,
- Evidenziatore, ...



# Marker ...

- Marcatore,
- Indicatore,
- Evidenziatore, ...

**Segnale biologico = Biomarcatore**

# “Marcatore tumorale”

Ogni segnale biochimico, misurabile nei liquidi corporei, potenzialmente correlato alla presenza di una neoplasia o alla modificazioni indotte dalla terapia

# **“Marcatori tumorali”**

***Cosa misuriamo nel sangue?***

# Fattori influenti sui livelli ematici dei “marcatori tumorali”

1. Produzione e rilascio (da parte del tumore)  **Aumento (appropriato)**
2. Produzione (da tessuti non neoplastici)  **Aumento (spurio)**
3. Diluizione nel volume ematico  **Diminuizione**
4. Metabolismo ed escrezione  **Diminuizione**

# Fattori influenti sui livelli ematici dei “marcatori tumorali”

1. I marcatori tumorali non sono segnali specifici del tumore
2. La quantità di marcatore prodotta è proporzionale alla estensione del tumore

- Il termine “marker tumorale” ha un valore storico
- Inizialmente (anni ‘60) si pensava che i tumori potessero esprimere marker assoluti (solo tumorali)
- Oggi si sa che questo non è vero

Se i biomarcatori non sono segnali specifici del tumore, possiamo aspettarci che possano essere positivi in situazioni diverse da un tumore ?

**Quali sono le cause non tumorali di positività dei biomarcatori ?**

# Cause non tumorali di variazioni dei biomarcatori

- Eventi fisiologici e abitudini voluttuarie
- Patologie non tumorali
- Manovre diagnostiche

# Patologie non tumorali

Le malattie benigne di qualsiasi organo o distretto possono causare incremento dei livelli dei marcatori:

- In modo organo-specifico (es. marcatori prodotti da quei tessuti come il PSA e la prostata o il CA125 e l'endometrio, il CEA e l'intestino)
- In modo non organo-specifico (es. CA19.9, CA125, CA15.3 e malattie del fegato)

# Marcatore usati nel tumore della mammella

## CA15.3

- Malattie del fegato, malattie autoimmuni, malattie ginecologiche benigne, uso di G-CSF, ....

## CEA

- Abitudine al fumo, alcool, malattie del fegato, malattie infiammatorie del polmone o dell' apparato digerente, malattie non tumorali del pancreas ...

# I “biomarcatori in oncologia”

*Istruzioni per l'uso*



**Sensibilità**

**Specificità**

**Sono i criteri per valutare la performance di un test diagnostico**

# Sensibilità

Indica la probabilità che un **paziente con tumore** abbia il marker **positivo**

Un **paziente con tumore** e marker **negativo** è definito “falso negativo”



Malato

# Sensibilità



Falso Sano





Malato

# Sensibilità



Falso Sano

## Molto sensibile





Malato

# Sensibilità



Falso Sano

Molto sensibile



Poco sensibile = molti falsi negativi



# Specificità

Indica la probabilità che una **persona sana** abbia il marker **negativo**

Una **persona sana** con marker **positivo** è definito “falso positivo”



Sano

# Specificità



Falso malato





Sano

# Specificità



Falso malato

## Molto specifico





Sano

# Specificità



Falso malato

Molto specifico



Poco specifico = molti falsi positivi



# Istruzioni per l'uso

**Usare cautela, perchè i biomarcatori hanno:**

- Bassa specificità per tumore (cause diverse possono dare un valore positivo)
- Bassa sensibilità (tumori piccoli producono poco marcatore)

# I “biomarcatori in oncologia”

***Conoscendo le limitazioni,  
possono essere usati in modo  
appropriato ?***



# Appropriatezza

Il grado con cui una procedura diagnostica o un esame è **efficace, mirato, non eccessivo, adeguato in senso quantitativo**, fornito in regime di ricovero o ambulatorialmente, **per rispondere ai bisogni del paziente.**

College of American Pathologist

# **Il primo pilastro dell' appropriatezza**

Saper trovare, selezionare e valutare le  
informazioni scientifiche



"Centro Regionale Biomarcatori"  
Azienda ULSS 12 Veneziana

FONDAZIONE  
ABO

FONDAZIONE NAZIONALE PER LA RICERCA CONTRO IL CANCRO

# BSB

## Biomedica Source Books



24

# GUIDA ALL'USO CLINICO DEI BIOMARCATORI IN ONCOLOGIA 2010

Curatori

Massimo Gion, Chiara Trevisiol,  
Silvia Pregno, Aline S.C. Fabricio

Responsabile clinico: Carmine Pinto

*In collaborazione con*



Associazione Italiana di Oncologia Medica



Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

BIOMEDIA  
La condivisione del sapere

---

## ■ **Promotori:**

- Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS 12 Veneziana, Venezia
  - Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC)
  - Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
-

## ■ Patrocinio:



## 7 società scientifiche



Associazione Italiana di  
Radioterapia Oncologica



## 61 professionisti di diverse discipline



---

# Ricerca e selezione di linee guida

**5353 documenti esaminati (2010)**

**6005 documenti esaminati (2014)**

---

# Guida 2010

## Linee guida sul carcinoma della mammella

- Totale documenti identificati 40
- Documenti valutati in full text 25
- Numero di LG selezionate 5

# Aggiornamento Guida 2014

## Linee guida sul carcinoma della mammella

- Totale documenti identificati 44
- Documenti valutati in full text 28
- Numero di LG selezionate 16

**Quando è appropriato utilizzare i biomarcatori nella pratica clinica?**

**Cosa dicono le linee guida da noi esaminate sul tumore della mammella ?**



# Fasi cliniche

- Screening
- Diagnosi differenziale
- Bilancio di base
- Follow-up
- Monitoraggio terapia

# ***Fase clinica***

Screening

## ***Obiettivo***

1. Diagnosi precoce nella popolazione generale asintomatica
2. Diagnosi di tumore in paziente asintomatico che richiede un controllo

# ***Fase clinica***

## **Screening**

***I marcatori NON sono raccomandati nello screening del tumore della mammella***

## ***Fase clinica***

Diagnosi differenziale di tumore primitivo

## ***Obiettivo***

Diagnosi differenziale fra tumore e malattia benigna in un paziente con sintomi

## ***Fase clinica***

Diagnosi differenziale di tumore primitivo

***I marcatori NON sono raccomandati per la diagnosi di tumore della mammella***

## ***Fase clinica***

Tumore primitivo diagnosticato

## ***Obiettivo***

Bilancio iniziale prima del trattamento  
(estensione del tumore, prognosi)

## ***Fase clinica***

Tumore primitivo diagnosticato

***CA15.3 e CEA possono essere usati  
nelle pazienti a più alto rischio di  
ricidiva o sospetti per la presenza di  
localizzazioni secondarie***

## ***Fase clinica***

Monitoraggio a lungo termine dopo la terapia primaria (follow-up)

## ***Obiettivi***

Riconoscimento precoce della ricaduta

## ***Fase clinica***

Monitoraggio a lungo termine dopo la terapia primaria (follow-up)

***CA15.3 e CEA non dovrebbero essere usati routinariamente, ma la decisione se farli o meno può essere presa in accordo con la paziente***

## ***Fase clinica***

Malattia disseminata

## ***Obiettivi***

Monitoraggio ed aggiustamento tempestivo  
della strategia terapeutica

## ***Fase clinica***

Malattia disseminata

***CA15.3 e CEA possono essere utili per il monitoraggio della risposta in associazione con altre indagini***

**I medici seguono le linee guida?**

**Richiedono i marcatori in modo  
appropriato?**



# **Tavolo di lavoro Interregionale**

**Piano di miglioramento della pratica clinica  
per l' utilizzo dei biomarcatori in oncologia**

**Patrocinato dalla “Commissione Salute”  
della Conferenza Stato Regioni**

# Censimento del numero di richieste per utenti ambulatoriali

- Dati di prescrizione di biomarcatori 2011 e 2012 di tutte le regioni italiane ricevuti dal Min Sal
- Dati epidemiologici: AIRTUM 2013

	2011	2012
CA 15.3	1.078.864	1.112.719

Carcinoma della mammella: prevalenza  
 Totale (stima per l' anno 2006) **522.235** donne

Prevalenza donne che hanno ricevuto una diagnosi:

da meno di 2 anni	<b>83.557</b>	(16%)
tra i 2 e 5 anni	<b>109.669</b>	(21%)
tra i 5 e 10 anni	<b>130.559</b>	(25%)
oltre i 10 anni	<b>198.450</b>	(38%)

**323.783**

# Biomarcatori 2014

Oggi si determinano certamente molti più marcatori di quanti ne sarebbero raccomandati dalle linee guida disponibili

**Cosa succede se usiamo i marcatori in modo inappropriato?**

**Ad esempio, per cercare un tumore in una persona senza sintomi**



# I “biomarcatori in oncologia”

***Inappropriatezza:  
“effetti collaterali”***

- In caso di valore falso positivo:
  - stress
  - rischi aggiuntivi per la salute connessi con esami invasivi di approfondimento
  - costi per esami di approfondimento

# Qualche domanda pratica (1)

**Perché non misurare molti marcatori?**



- Generalmente in medicina si crede che fare di più voglia dire fare meglio
- Spesso si immagina che si facciano meno esami di quanti necessario solo per questione di costi.
- In realtà, eseguire un numero maggiore di esami comporta un rischio elevato di avere falsi positivi, cioè avere un esito positivo pur non avendo il tumore.
- Per questo il numero dei marcatori da eseguire deve essere limitato, come indicato dalle linee guida disponibili

# Qualche domanda pratica (2)

**Cosa vuol dire aumento o diminuzione  
del valore di un marcatore?**



- In generale quando si osserva il risultato di un esame di laboratorio, si pensa che sia un numero preciso
- Nella realtà, ogni sistema di misura ha una sua variabilità

## Per i marcatori i risultati possono variare di:

- 10-15% se lo stesso siero viene misurato in giorni diversi sempre nello stesso laboratorio;
- 25-35% se lo stesso siero viene invece misurato in laboratori diversi e con metodi diversi.

Questo fatto è importante se si considerano più esami successivi in un singolo paziente.

Variazioni del tipo:

<b>4,5</b>	<b>5,0</b>	<b>5,5</b>
<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>18</b>	<b>20</b>	<b>22</b>
<b>27</b>	<b>30</b>	<b>33</b>

Possono essere dovute alla variabilità caratteristica dei metodi, anche se eseguiti correttamente e sempre nello stesso laboratorio

Ma, se gli esami vengono eseguiti da laboratori diversi ci si possono attendere variazioni del tipo:

<b>3,5</b>	<b>5,0</b>	<b>6,5</b>
<b>7</b>	<b>10</b>	<b>13</b>
<b>14</b>	<b>20</b>	<b>26</b>
<b>21</b>	<b>30</b>	<b>39</b>

legate solo a problemi metodologici e non alla malattia

# Posso eseguire il dosaggio di un marcatore in qualsiasi laboratorio?

- Per tale ragione si dovrebbe raccomandare a chi deve eseguire periodicamente il dosaggio di un marcatore di utilizzare sempre il medesimo laboratorio

# Qualche domanda pratica (3)

**Cosa si deve fare in caso di valore alterato?**



- Singole variazioni inferiori al 50% possono essere in genere senza significato
- Un valore alterato deve sempre essere:
  - confrontato con le notizie cliniche
  - eventualmente confermato con uno o più dosaggi successivi

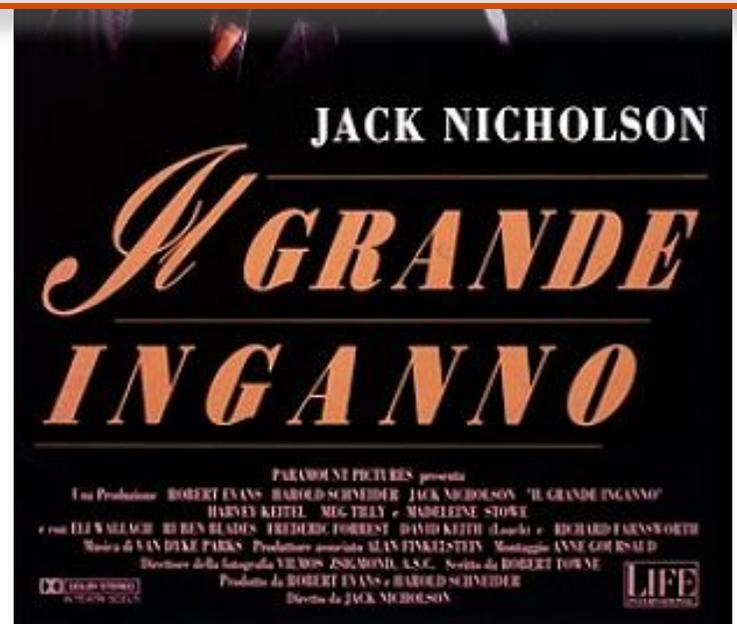
# Qualche domanda pratica (4)

**Come comportarsi di fronte alle notizie  
spesso trionfalistiche riportate dai  
media?**





# La grande confusione fra efficacia o utilità



# Efficacia

## Un test è efficace se:

- è positivo nei pazienti affetti dalla patologia bersaglio (sensibilità, valore predittivo positivo, ...)
- E' negativo nei casi non affetti dalla patologia bersaglio (specificità, valore predittivo negativo, ...)

# Utilità

## **Il test è utile se:**

- Ha impatto su esiti clinici (mortalità, intervallo libero da malattia, qualità della vita)
- È vantaggioso in termini di costo e/o di organizzazione (può sostituire altre indagini o renderne non necessaria l'esecuzione)

**Può cambiare il percorso diagnostico-terapeutico con vantaggi per il paziente o per l'organizzazione**

# Gestire la innovazione

## Per il medico

- Leggere criticamente i lavori scientifici
- Cambierò le mie scelte sulla base del risultato del test che sto prescrivendo?
- Ci sono prove che fare il test offra più beneficio che danno alla paziente e/o alla organizzazione?

## Per la paziente

- Leggere (molto) criticamente le notizie riportate dai media
- Fare domande al proprio medico
- Sentirsi protagonista delle scelte che riguardano la propria salute

*Grazie per l'attenzione*