Biomarcatori circolanti nel carcinoma della mammella: stato dell'arte e prospetive

Massimo Gion

Centro Regionale Biomarcatori
Dipartimento Patologia Clinica
AULS12 Venezia - Regione Veneto

Biomarcatori in oncologia - 2011

Dove siamo ?

2011 – Quali sono i biomarcatori da utilizzare routinariamente?

- Solo per pochi biomarcatori disponiamo di evidenze sufficienti per raccomandarne (o non raccomandarne) l'impiego clinico
- Si tratta di molecole identificate da oltre 20-30 anni
- Sono marcatori associati alla quantità di neoplasia presente

Biomarcatore in oncologia
limiti riconosciuti

- Bassa tumore specificità (falsi positivi)
- Bassa sensibilità (relazione con la massa della neoplasia)

Biomarcatori circolanti in oncologia
Aree attuali di applicazione

- Identificazione di persone a rischio aumentato
-
- Diagnosi (solo per poche neoplasie)
-
-
  - –
  - –
- Riconoscimento precoce della progressione
- Monitoraggio della terapia per la malattia avanzata
-

Biomarcatori in oncologia - 2011

Dove stiamo andando ?

Biomarcatori 2011

Nuove tecnologie

- Proteomica
- Genomica
- Multiplexing
- …..

Nuovi marcatori

- Marcatori di risposta immunologica
- Marcatori associati ad acidi nucleici
- Marcatori di meccanismo

Mechanism related biomarkers

- **Cytokines/GF**
  - VEGF
  - IL8
  - IL6
  - IL10
  - IL18
  - TGFb1
  - HGF/SF & c-Met
  - ….
- **Markers of genetic imbalance**
  - erbB2
  - erbB1
  - erbB1R
  - ….
- **Adhesion molecules**
  - E-caderin
  - ICAM-1
  - Laminin-5
  - Osteopontin
  - …
- **Proteinases**
  - MMPs
  - uPA system
  - SCCA
  - …..

Biomarcatori di meccanismo

- Razionale biologico “a priori”
- Sono espressione di meccanismi biologici conosciuti (attivazione oncogeni, angiogenesi, apoptosi, attivazione proteasi, …)
- Sono associati a variazioni del fenotipo tumorale correlate a comportamenti biologico-clinici (es.: aggressività, sensibilità ai farmaci, ...)

Biomarcatori circolanti in oncologia
Aree potenziali di applicazione

- Identificazione di persone a rischio aumentato
- Screening
- Diagnosi (solo per poche neoplasie)
- Prognosi
- Predizione della risposta alla terapia
  - Terapie tradizionali
  - Terapie mirate a bersagli biologici
- Riconoscimento precoce della progressione
- Monitoraggio della terapia per la malattia avanzata
- Riconoscimento precoce dell'insorgenza di resistenza

Carcinoma della mammella
Aree potenziali di applicazione

- Identificazione di persone a rischio aumentato
- Screening
- Diagnosi
- Prognosi
- Predizione della risposta alla terapia
  - Terapie tradizionali
  - Terapie mirate a bersagli biologici
- Riconoscimento precoce della progressione
- Monitoraggio della terapia per la malattia avanzata
- Riconoscimento precoce dell'insorgenza di resistenza

Biomarcatori 2011

Siamo preparati ad applicare in modo appropriato nella pratica clinica l'innovazione?

Sappiamo già applicare in modo appropriato nella pratica clinica i "**vecchi**" marcatori ?

1998

Inappropriatezza per “batteria di esami”

Uso inappropriato per batteria di esami (numero e tipo)

How tumour marker are used in the routine follow-up of breast and colorectal cancer. A survey of 29 Italian hospitals.

(Gion M et al, Int J Biol Markers 13:107-123, 1998)

Serum markers routinely used assayed in the follow-up of breast cancer

Marker	Hospitals in which it is routinely used	Cut-off used min-max
CEA	28	3-10 (ng/ml)
CA 15.3	28	30-35 (U/ml)
MCA	15	11-16 (U/ml)
CA 549	1	n.r.
TPA	10	70-115 (mU/ml)
TPS	3	80-85 (ng/ml)
AFP	1	n.r.
3 markers	10	
4 markers	10	
2 mucin markers	15	

(Gion M et al, Int J Biol Markers 13:107-123, 1998)

2005

La non-appropriatezza per tipologia di prescrittore

Progetto Ricerca Regionale: metodologia per il censimento periodico delle modalità di impiego dei biomarcatori in oncologia

- UUOO di Oncologia e di Medicina Generale di 2 ospedali (richieste esaminate 457)
- 58 MMG (richieste esaminate 3179)
- Marker esaminati: CEA, CA15.3, CA19.9, CA 125, AFP
- Criteri di valutazione appropriatezza: linee guida National Accademy of Clinical Biochemistry (2006) e “Guida all’uso clinico dei marcatori in oncologia 2002” (M. Gion)

Appropriatezza (%) della richiesta di biomarcatori in relazione alla tipologia del prescrittore

Marcatore	Oncologia	Medicina	MMG
CEA	93,7	34,1	65,8
CA 15,3	97,6	44,4	87,6
CA 19,9	90,5	21,1	48,2
CA 125	70,0	12,5	34,5
AFP	87,5	23,5	47,3

2006-2008

Un approccio più sistematico
La non-appropriatezza per area geografica

How tumour markers are requested in Italy

A comparative survey of three Italian Regions

General data

	Veneto	Puglia	Toscana	Total
Inhabitants	4.350.000	3.638.211	4.069.869	**12.058.080**
N. of surveyed institutions	28	50	38	**116**
Bed-for-patients coverage (surveyed/total%)	81%	75%	90%	**82%**
N. of responders	25	18	28	**71**
Survey compliance (% of responders)	89%	36%	74%	**66%**

Totale richieste registrate

Totale: 1.997.435		
Veneto	Puglia	Toscana
923.814	197.694	875.927

Totale richieste per regione

Marker	Number of tumor marker requests		
	Veneto	Puglia	Toscana
CEA	178.810	37.248	170.847
AFP	96.840	29.428	78.209
CA15.3	74.247	18.917	73.484
CA125	64.039	22.394	79.252
CA19.9	103.653	30.225	124.449
TPSA	336.919	45.833	259.888
FPSA	69.306	13.649	89.798

Totale richieste per regione

Marker	Number of tumor marker requests		
	Veneto	Puglia	Toscana
CEA	178.810	37.248	170.847
AFP	96.840	29.428	78.209
CA15.3	74.247	18.917	73.484
CA125	64.039	22.394	79.252
CA19.9	103.653	30.225	124.449
TPSA	**336.919**	**45.833**	**259.888**
FPSA	69.306	13.649	89.798

Totale richieste per regione

Marker	Number of tumor marker requests		
	Veneto	Puglia	Toscana
CEA	178.810	37.248	170.847
AFP	96.840	29.428	78.209
CA15.3	74.247	18.917	73.484
CA125	64.039	22.394	79.252
CA19.9	103.653	30.225	124.449
TPSA	336.919	45.833	259.888
FPSA	69.306	13.649	89.798

Totale richieste per regione

Marker	Number of tumor marker requests		
	Veneto	Puglia	Toscana
CEA	178.810	37.248	170.847
AFP	96.840	29.428	78.209
CA15.3	74.247	18.917	73.484
CA125	64.039	22.394	79.252
CA19.9	103.653	30.225	124.449
TPSA	336.919	45.833	259.888
FPSA	69.306	13.649	89.798

Totale richieste per regione

Marker	Number of tumor marker requests		
	Veneto	Puglia	Toscana
CEA	178.810	37.248	170.847
AFP	96.840	29.428	78.209
CA15.3	74.247	18.917	73.484
CA125	64.039	22.394	79.252
CA19.9	103.653	30.225	124.449
TPSA	336.919	45.833	259.888
FPSA	69.306	13.649	89.798

- Come azzardare un stima dell'appropriatezza senza conoscere la ragione della prescrizione?

- Rapporto fra dati epidemiologici e numerosità di esami sentinella

Carcinoma della mammella

Regione	Casi prevalenti	CA15.3 attesi (*)	CA15.3 rilevati (&)	D % rilevati/attesi
Veneto	47.129			
Toscana	31.945			
Puglia	18.651			

Dati stimati dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Aggiornamento 2008

Carcinoma della mammella

Regione	Casi prevalenti	CA15.3 attesi (*)	CA15.3 rilevati (&)	D % rilevati/attesi
Veneto	47.129	94.258		
Toscana	31.945	63.890		
Puglia	18.651	37.302		

(*) ipotizzando per tutti i casi prevalenti due controlli per anno

Dati stimati dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Aggiornamento 2008

Carcinoma della mammella

Regione	Casi prevalenti	CA15.3 attesi (*)	CA15.3 rilevati (&)	D % rilevati/attesi
Veneto	47.129	94.258	**106.067**	
Toscana	31.945	63.890	**99.302**	
Puglia	18.651	37.302	**52.547**	

(*) ipotizzando per tutti i casi prevalenti due controlli per anno
(&) proiezione dai dati del censimento al 100% della copertura del campione

Dati stimati dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Aggiornamento 2008

Carcinoma della mammella

Regione	Casi prevalenti	CA15.3 attesi (*)	CA15.3 rilevati (&)	D % rilevati/attesi
Veneto	47.129	94.258	**106.067**	**+ 12%**
Toscana	31.945	63.890	**99.302**	**+ 55%**
Puglia	18.651	37.302	**52.547**	**+ 41%**

(*) ipotizzando per tutti i casi prevalenti due controlli per anno
(&) proiezione dai dati del censimento al 100% della copertura del campione

Dati stimati dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Aggiornamento 2008

Biomarcatori 2011

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

Biomarcatori 2011

Perché i medici NON seguono le linee guida?

Le linee guida forniscono raccomandazioni prevalentemente negative

Il problema delle evidenze disponibili

Il problema dell'evidenza

L'esempio dei biomarcatori nel follow-up del carcinoma della mammella

Biomarcatori nel follow-up del carcinoma della mammella

Esistono studi clinici randomizzati?

Carcinoma della mammella - Follow-up
Studi randomizzati

- GIVIO investigators, JAMA:1587-1592, 1994
- Rosselli M. et al, JAMA 271:1539-1597, 1994
- Palli D. et al, JAMA 281: 1589, 1999

Intensive vs standard follow-up of breast cancer
Randomized trials – Results

Investigator (year)	RFS			OS		
	Intensive arm	Control arm	p	Intensive arm	Control arm	p
GIVIO (1994)	81%	79%	ns	82%	80%	ns (#)
Rosselli et al (1994)	82%	73%	0.01	81%	80%	ns (*)
Palli et al (1999)	--	--	--	65%	69%	ns (§)

(#) at 5 years, (*) at 7 years, (§) at 10 years

Intensive vs standard follow-up of breast cancer
Randomized trials – Study design

Investigator (year)	N. of cases	Intensive arm	Control arm
GIVIO (1994)	1243	Physical exam every 3 months for 2 yrs then every 6 months for 3 yrs Blood test every visit Chest Rx every 6 months Annual bone scan Annual liver US Annual mammography	Physical exam every 3 months for 2 yrs then every 6 months for 3 yrs Annual mammography
Rosselli et al (1994)	1320	Physical exam every 3 months for 2 yrs then every 6 months for 3 years Chest Rx every 6 months Annual bone scan Annual mammography	Physical exam every 3 months for 2 yrs then every 6 months for 3 years Annual mammography
Palli et al (1999)	Tracking of patients of the two previous studies at 10 years of follow-up		

Intensive vs standard follow-up of breast cancer
Randomized trials – Study design

Investigator (year)	N. of cases	Intensive arm	Control arm
GIVIO (1994)	1243	Blood test every visit • **Alkaline phosphatase** • **g-glutamyl transpeptidase**	
Rosselli et al (1994)	1320		
Palli et al (1999)	Tracking of patients of the two previous studies at 10 years of follow-up		

Biomarcatori nel monitoraggio del carcinoma della mammella

Esistono studi clinici randomizzati?

NO

Biomarcatori nel monitoraggio del carcinoma della mammella

Sono disponibili meta-analisi?

Carcinoma della mammella - Follow-up
Meta-analisi

- De Bock GH et al, JCO 22:4010-4018, 2004
- Collins RF, Cancer Treat Rev 30:19-35, 2004
- Rojas MP, The Cochrane Library, Issue 2, 2005

Meta-analysis of studies on breast cancer follow-up

Investigator (year)	Evaluated items	Follow-up Intensive vs. minimalist
de Bock et al (2004)	Effectiveness of routine visit and routine tests in detecting locoregional recurrence in asymptomatic patients	no significant differences
Collins et al (2004)	Mortality Morbidity Quality of life Affect Satisfaction Economy	no significant differences
Rojas et al (2005)	Mortality Morbidity Quality of life	no significant differences

Meta-analysis of studies on breast cancer follow-up

Investigator (year)	Retrieved articles	Examined Abstracts	Examined full test	Met the inclusion criteria	RCT
de Bock et al (2004)	530	146	85	12	1
Collins et al (2004)	4418	4195	314	38	5
Rojas et al (2005)	nr	nr	nr	nr	2

- GIVIO investigators, JAMA:1587-1592, 1994
- Rosselli M. et al, JAMA 271:1539-1597, 1994

Biomarcatori nel monitoraggio del carcinoma della mammella

Sono disponibili meta-analisi?

NO

Tuttavia,

In light of the evidence presented here, less intensive follow-up strategies based on periodical clinical exam and annual mammography seem as effective as more intense surveillance schemes

Rojas MP, The Cochrane Library, Issue 2, 2005

Le conseguenze

- Utilità dei marcatori ancora controversa
- Consistente variabilità nel comportamento medico (tempi, criteri decisionali, …)
- Marcatori comunque eseguiti routinariamente, anche se il risultato non induce decisioni mediche omogenee

Biomarcatori: verso un uso appropriato
1. Condotta tattica

- Aggiornamento continuo
- referto come strumento informativo,
- consulenza telefonica
- Audit
- ….

Biomarcatori: verso un uso appropriato
2. Strategia a lungo termine

- Osservatorio permanente delle modalità d'uso ***Censimento CRIBT/SIBioC***
- Attivazione di organismi deputati all'adattamento delle linee guida per l'uso clinico ***Guida CRIBT/ABO/SIBioC/AIOM***

Adattamento delle linee guida per l'uso clinico

Revisione e sintesi delle evidenze

Guida all'Uso Clinico dei Biomarcatori in Oncologia

Percorso e risultati

"Centro Regionale Biomarcatori"
Azienda ULSS 12 Veneziana

FONDAZIONE ABO
FONDAZIONE NAZIONALE PER LA RICERCA CONTRO IL CANCRO

BsB
Biomedia 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
  - Fondazione ABO, Venezia

  - Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC)
  - Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

- **Coordinamento Editoriale**:
  - Biomedia S.r.l., Milano

- **Patrocinio:**

PATROCINIO
REGIONE DEL VENETO

I.O.V.
ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO
I.R.C.C.S.

7 società scientifiche

AIRO
Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

SIGO
SOCIETA' ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

61 professionisti di diverse discipline

SOCIETA' SCIENTIFICA
FADOI
FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

SIUrO
Società Italiana di Urologia Oncologica

Contenuto del manuale 2002

- 18 patologie
- 5 quesiti per patologia
- 31 marcatori descritti

Messa a punto della metodologia

Che modello seguire?

- Studi primari
- Linee guida

Le evidenze disponibili
studi primari

	anno: 2006	
patologia	PUBMED	Selezione
breast cancer	1142	162
prostate cancer	902	130
colorectal cancer	700	112
ovarian cancer	414	101
liver cancer	398	117

SdR: (marker OR markers) AND “x” cancer [tutti i sinonimi]
Criteri di selezione: definizione di marcatore

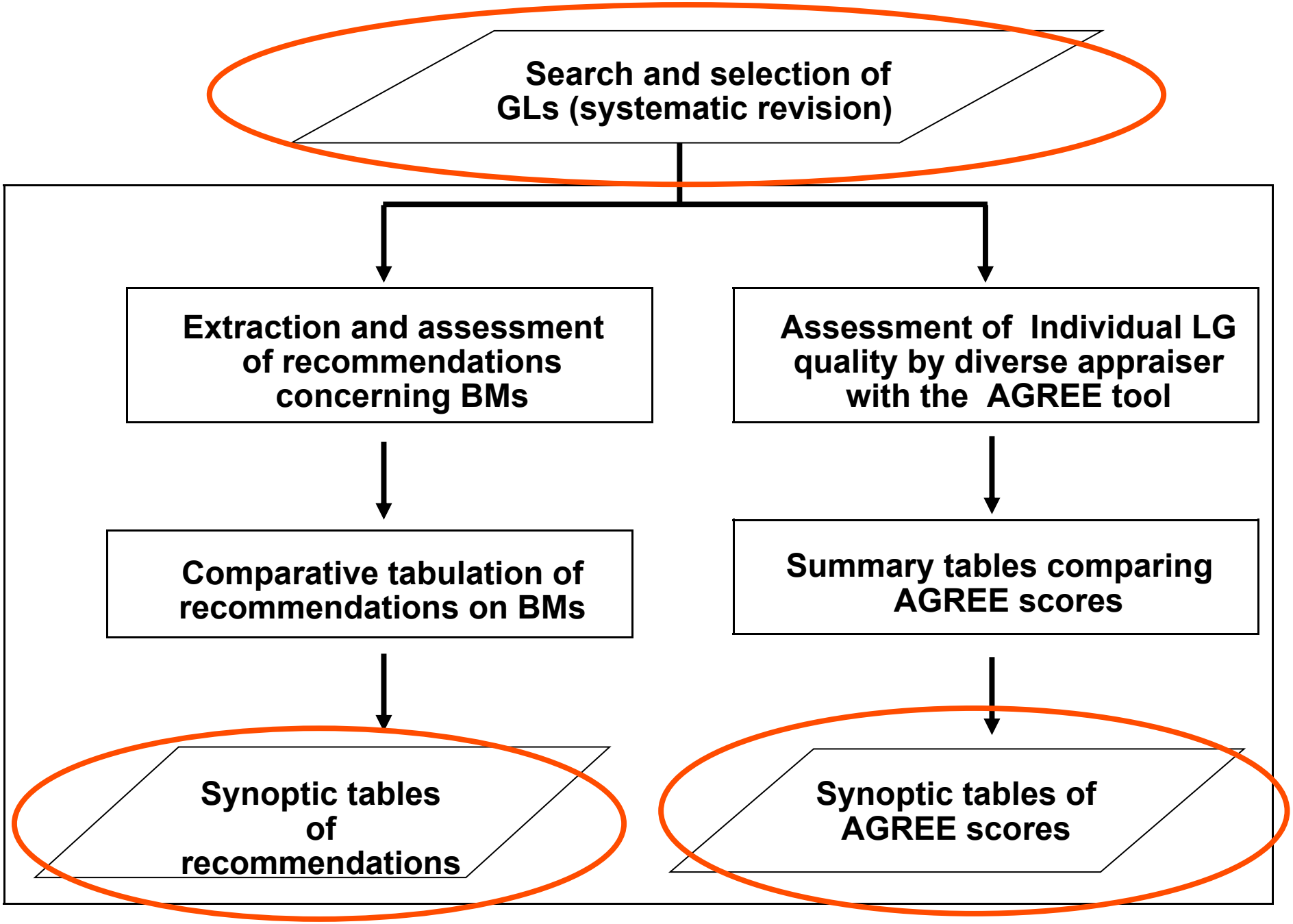
Le evidenze disponibili
studi primari

	anno: 2006	
patologia	PUBMED	Selezione
breast cancer	1142	162
prostate cancer	902	130
colorectal cancer	700	112
ovarian cancer	414	101
liver cancer	398	117

SdR: (marker OR markers) AND “x” cancer [tutti i sinonimi]
Criteri di selezione: definizione di marcatore

Le evidenze disponibili
Linee Guida

- **Obiettivo**: aggiornamento della guida finalizzato all'adattamento locale (nazionale) delle migliori Linee Guida recenti disponibili
- **Approccio**: trasparente ed esplicito, rigoroso, multidisciplinare


Search and selection of GLs (systematic revision)
Extraction and assessment of recommendations concerning BMs
Assessment of Individual LG quality by diverse appraiser with the AGREE tool
Comparative tabulation of recommendations on BMs
Summary tables comparing AGREE scores
Synoptic tables of recommendations
Synoptic tables of AGREE scores

Ricerca di linee guida

- Banca dati bibliografica: MEDLINE interfaccia PubMed
- Banca dati di linee guida: National Guideline Clearinghouse, GIN International Guideline Library
- Produttori di linee guida: NICE, SIGN, CCO, NHMRC, SNLG
- Società scientifiche: AIOM, ESMO, ASCO, NCCN, START, NACB, EGTM, CNR

  - Lingua: inglese, italiano
  - Riferimenti a marcatori in titolo, abstract, summary, quesiti, raccomandazioni

5353 referenze

Criteri di ricerca e 1° selezione delle linee guida

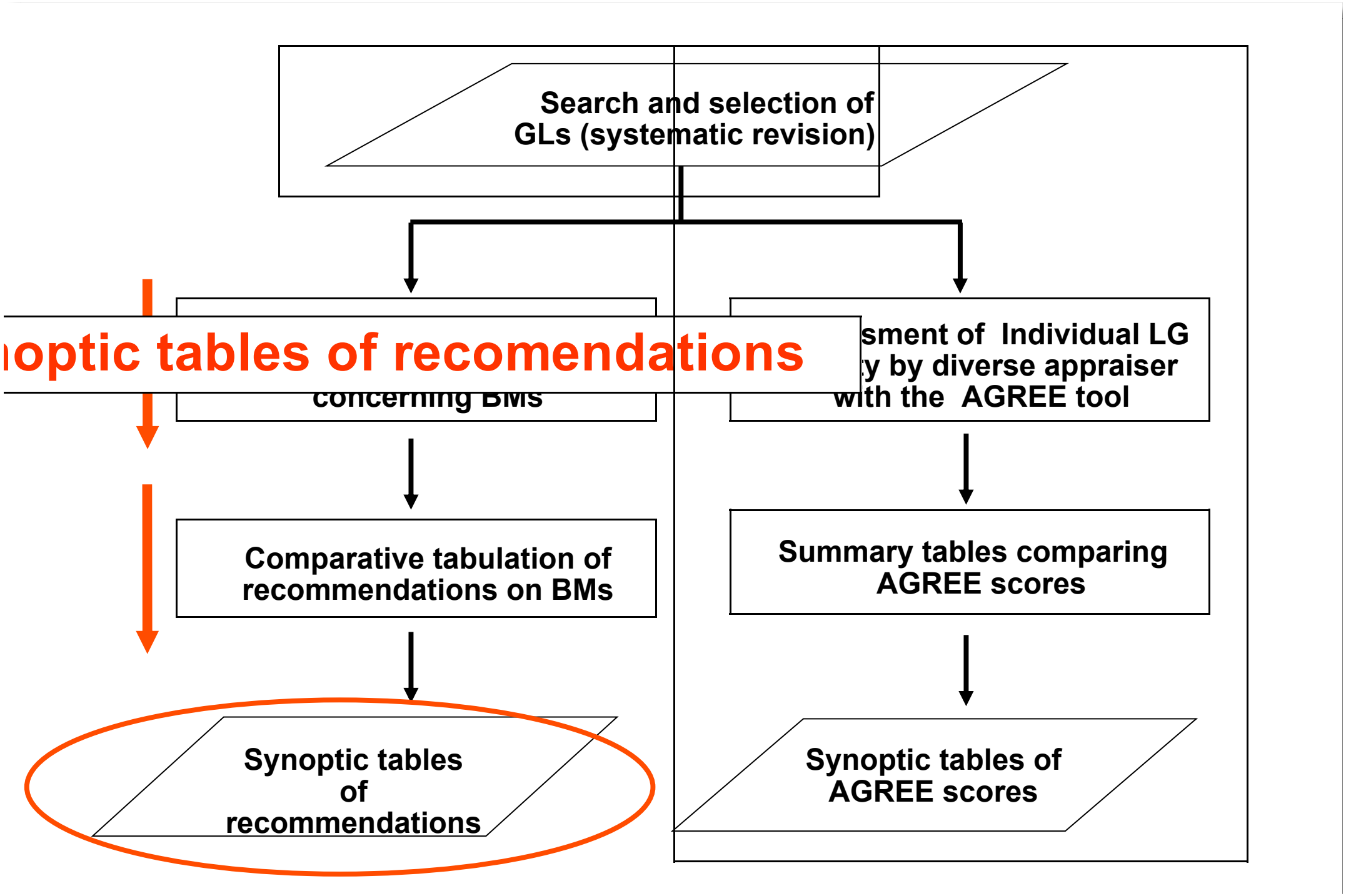
- pertinenza
- data di pubblicazione: ultimi cinque anni
- diffusione e utilizzo da parte dei professionisti

562 referenze

Criteri di ricerca e 2° selezione delle linee guida (da fulltext)

- pertinenza
- presenza di raccomandazioni per la pratica clinica
- rappresentatività scientifica
- generalizzabilità e applicabilità
- validità interna
  - multidisciplinarietà, metodologia sistematica, grading

55 documenti selezionate per 16 neoplasie


Search and selection of
GLs (systematic revision)
optic tables of recomendations
concerning BMs
sment of Individual LG
y by diverse appraiser
with the AGREE tool
Comparative tabulation of
recommendations on BMs
Summary tables comparing
AGREE scores
Synoptic tables
of
recommendations
Synoptic tables of
AGREE scores

Tipo di tumore: EPATOCARCINOMA (pag. 1/1)

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 ed AFP ogni 6-12 mesi	ESMO, NCCN	ESMO, NCCN: Fattori di rischio: cirrosi da epatite B, epatite C; cirrosi da assunzione di alcool; 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 test in caso di sospetto di HCC	ESMO, NCCN	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 ed imaging con maggior frequenza (es. ogni 3 mesi) ESMO, NCCN: Incrementi di AFP > 400 ng/mL (ESMO) o > 200 ng/mL (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	ESMO, NCCN: Utilizzati da Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e Groupe d'Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire (GRETCH)
Risposta al trattamento primario	/	/	ESMO, NCCN	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 ed ogni 6 mesi in seguito		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	/	/	ESMO, NCCN	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[9]	70%	19%	14%	50%	7%	22%
NCCN[10]	89%	36%	52%	92%	30%	50%

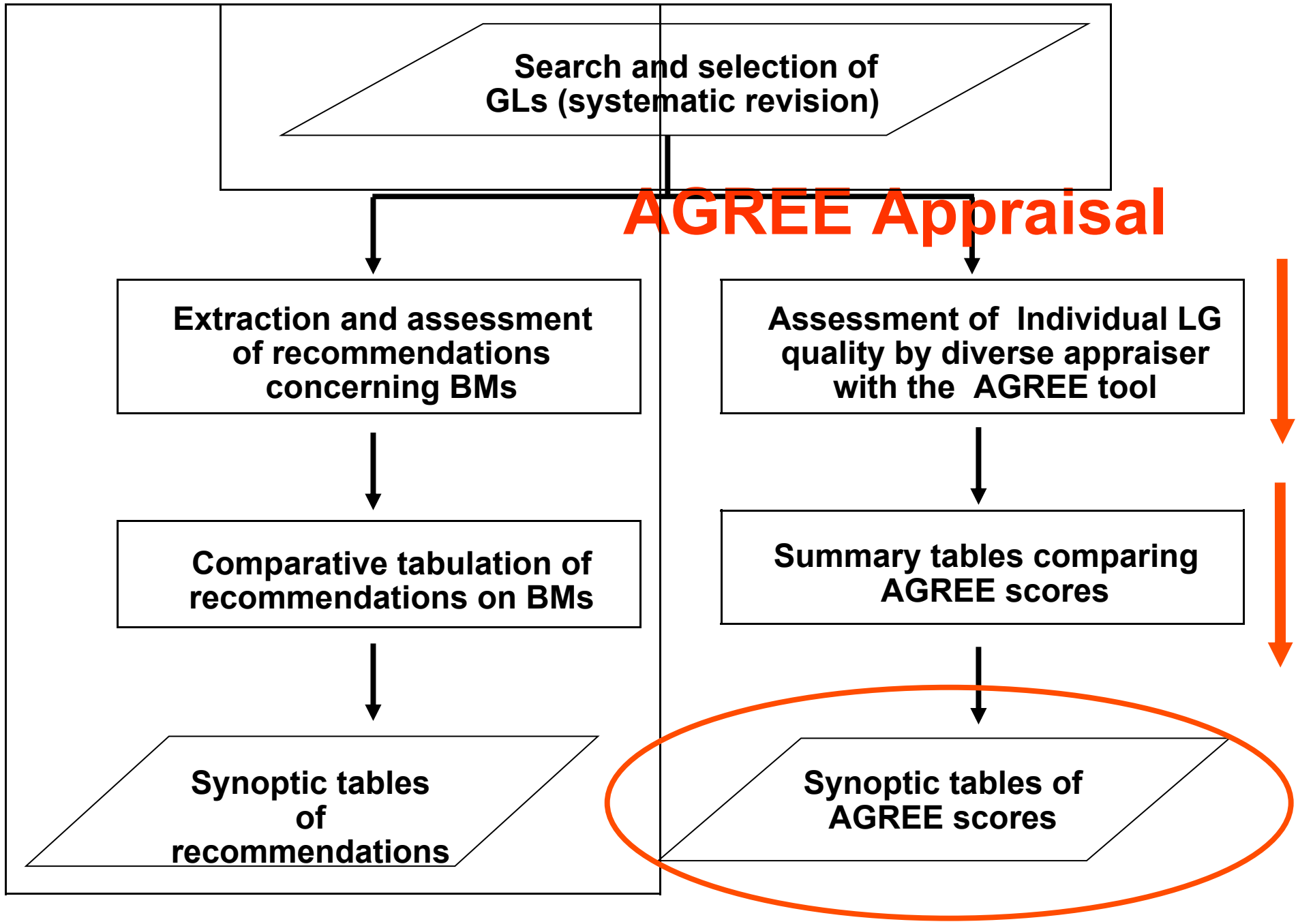
Valutazioni AGREE

Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation

Lo strumento AGREE

Consta di 23 quesiti raggruppati in 6 aree tematiche

l'*area 1* (quesiti 1-3) gli **obiettivi e la motivazione**
l'*area 2* (quesiti 4-7) il **coinvolgimento delle parti in causa**
l'*area 3* (quesiti 8-14) il **rigore dell'elaborazione**
l'***area 4*** (quesiti 15-18) la **chiarezza e la presentazione**
l'***area 5*** (quesiti 19-21) l'**applicabilita**, (possibili implicazioni organizzative, economiche, ecc)
l'***area 6*** (quesiti 22-23) l'**indipendenza editoriale**


Search and selection of GLs (systematic revision)
AGREE Appraisal
Extraction and assessment of recommendations concerning BMs
Assessment of Individual LG quality by diverse appraiser with the AGREE tool
Comparative tabulation of recommendations on BMs
Summary tables comparing AGREE scores
Synoptic tables of recommendations
Synoptic tables of AGREE scores

Tipo di tumore: EPATOCARCINOMA (pag. 1/1)

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 ed AFP ogni 6-12 mesi	ESMO, NCCN	ESMO, NCCN: Fattori di rischio: cirrosi da epatite B, epatite C; cirrosi da assunzione di alcool; 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 test in caso di sospetto di HCC	ESMO, NCCN	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 ed imaging con maggior frequenza (es. ogni 3 mesi) ESMO, NCCN: Incrementi di AFP > 400 ng/mL (ESMO) o > 200 ng/mL (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	ESMO, NCCN: Utilizzati da Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e Groupe d'Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire (GRETCH)
Risposta al trattamento primario	/	/	ESMO, NCCN	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 ed ogni 6 mesi in seguito		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	/	/	ESMO, NCCN	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[9]	70%	19%	14%	50%	7%	22%
NCCN[10]	89%	36%	52%	92%	30%	50%

Tipo di tumore: EPATOCARCINOMA (pag. 1/1)

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 ed AFP ogni 6-12 mesi	ESMO, NCCN	ESMO, NCCN: Fattori di rischio: cirrosi da epatite B, epatite C; cirrosi da assunzione di alcool; 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 test in caso di sospetto di HCC	ESMO, NCCN	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 ed imaging con maggior frequenza (es. ogni 3 mesi) ESMO, NCCN: Incrementi di AFP > 400 ng/mL (ESMO) o > 200 ng/mL (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	ESMO, NCCN: Utilizzati da Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e Groupe d'Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire (GRETCH)
Risposta al trattamento primario	/	/	ESMO, NCCN	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 ed ogni 6 mesi in seguito		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	/	/	ESMO, NCCN	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[9]	70%	19%	14%	50%	7%	22%
NCCN[10]	89%	36%	52%	92%	30%	50%

Tipo di tumore: EPATOCARCINOMA (pag. 1/1)

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 ed AFP ogni 6-12 mesi	ESMO, NCCN	ESMO, NCCN: Fattori di rischio: cirrosi da epatite B, epatite C; cirrosi da assunzione di alcool; 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 test in caso di sospetto di HCC	ESMO, NCCN	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 ed imaging con maggior frequenza (es. ogni 3 mesi) ESMO, NCCN: Incrementi di AFP > 400 ng/mL (ESMO) o > 200 ng/mL (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	ESMO, NCCN: Utilizzati da Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e Groupe d'Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire (GRETCH)
Risposta al trattamento primario	/	/	ESMO, NCCN	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 ed ogni 6 mesi in seguito		
Monitoraggio terapia malattia avanzata	/	/	ESMO, NCCN	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[9]	70%	19%	14%	50%	7%	22%
NCCN[10]	89%	36%	52%	92%	30%	50%

Quale è l'elemento fortemente innovativo della Guida 2010 rispetto alle precedenti edizioni ?

- Non fornisce raccomandazioni o consigli
- Presenta in maniera sintetica e comparativa le linee guida abbinate alla valutazione della loro qualità condotta con lo strumento AGREE
- Offre quindi al lettore la possibilità di capire quale sia la situazione sui biomarcatori e di scegliere in modo autonomo e critico

Scegliere in modo autonomo e critico?

- Complessivamente, l'ambito di impiego routinario dei marcatori risulta abbastanza ristretto
- Linee guida diverse (anche di qualità comparabile) forniscono indicazioni a volte differenti su uno stesso scenario
- La guida è quindi uno strumento prodotto con metodi formalizzati e qualitativamente adeguati, ma flessibile

Linee guida selezionate

- **AIOM 2009**. Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Neoplasie della Mammella. 2009
- **ASCO 2007**. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. **ESMO 2009 a**. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.
- **ESMO 2009 b**. ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.
- **NACB 2008**. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers.

Carcinoma della mammella
Screening

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
No	/	AIOM, NACB	AIOM, NACB: Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati
No	Marcatori circolanti (CA15.3, CA27.29,CEA, ECD HER2) non raccomandati (Raccomandazione negativa)	ASCO	
/	/	ESMO	ESMO: Scenario non affrontato

Carcinoma della mammella
Diagnosi differenziale

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
No	/	AIOM	AIOM: Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati
No	Marcatori circolanti (CA15.3, CA27.29,CEA, ECD HER2) non raccomandati (Raccomandazione negativa)	ASCO, NACB	
/	/	ESMO	ESMO: Scenario non affrontato

Carcinoma della mammella
Bilancio di base

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
No	/	ESMO, NACB	ESMO, NACB: Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati
No	Marcatori circolanti (CA15.3, CA27.29,CEA, ECD HER2) non raccomandati (Raccomandazione negativa)	ASCO	ASCO: Possono avere un significato prognostico ma non hanno un ruolo chiaro nella gestione clinica della paziente

Carcinoma della mammella
Bilancio di base

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
No	/	ESMO, NACB	ESMO, NACB: Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati
No	Marcatori circolanti (CA15.3, CA27.29,CEA, ECD HER2) non raccomandati (Raccomandazione negativa)	ASCO	ASCO: Possono avere un significato prognostico ma non hanno un ruolo chiaro nella gestione clinica della paziente
CA15.3, CEA	Consigliati nelle pazienti a più alto rischio di recidiva o sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie	AIOM	

Carcinoma della mammella
Riconoscimento precoce della progressione

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
No	Marcatori circolanti (CA15.3, CA27.29, CEA, ECD HER2) non raccomandati (Raccomandazione negativa)	AIOM, ASCO, ESMO	

Carcinoma della mammella
Riconoscimento precoce della progressione

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
No	Marcatori circolanti (CA15.3, CA27.29, CEA, ECD HER2) non raccomandati (Raccomandazione negativa)	AIOM, ASCO, ESMO	
No o CA15.3, CEA	Non dovrebbero essere usati routinariamente, ma la decisione se eseguirli o meno deve essere presa in accordo con la paziente	NACB	NACB: Anche se non ci sono definizioni universalmente accettate di incremento clinicamente significativo, un aumento confermato del 25% è diffusamente interpretato come possibilmente significativo

Breast cancer
AGREE domain scores

Guideline	Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5	Domain 6
	Scope and Purpose	Stakeholder Involvement	Rigour of Development	Clarity and Presentation	Applicability	Editorial Independenc
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%

Breast cancer
AGREE domain scores

Guideline	Domain 1	Domain 2	Domain 3	Domain 4	Domain 5	Domain 6
	Scope and Purpose	Stakeholder Involvement	Rigour of Development	Clarity and Presentation	Applicability	Editorial Independenc
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%

Carcinoma della mammella
Monitoraggio terapia malattia avanzata

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA15.3 CEA	Possono essere utili per il monitoraggio della risposta in associazione con altre indagini	ASCO ESMO NACB	NACB: In caso di malattia non misurabile un incremento persistente può indicare il fallimento della terapia; due successivi incrementi ciascuno > 30% sono una probabile indicazione di progressione
No	/	AIOM	AIOM: Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati

Carcinoma della mammella
Monitoraggio terapia malattia avanzata

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA15.3 CEA	Possono essere utili per il monitoraggio della risposta in associazione con altre indagini	ASCO ESMO NACB	NACB: In caso di malattia non misurabile 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 (che possono persistere per 4-12 settimane)
No	/	AIOM	AIOM: Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati

Carcinoma della mammella
Monitoraggio terapia malattia avanzata

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA15.3 CEA	Possono essere utili per il monitoraggio della risposta in associazione con altre indagini	ASCO ESMO NACB	NACB: In caso di malattia non misurabile 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 (che possono persistere per 4-12 settimane)
	ECD HER2 circolante non raccomandato (Raccomandazione negativa)	ASCO	
No	/	AIOM	AIOM: Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati

Cosa Fare?

Nella applicazione clinica

- Utilizzare i marcatori all'internio della "cornice" di evidenze disponibili
- Adottare meccanismi di aggiornamento permanente delle "evidenze

Nella ricerca clinica

- Governare il "percorso" della ricerca

Expectations from novel circulating biomarkers

- More than 300 novel ‘mechanism related’ biomarkers are commercially available
- Commercially available kits validated by factories are assumed as reliable by end-users
- This implies a high risk of their uncontrolled widespread use in clinical trials and a moderate risk of their inappropriate clinical use

A part from a limited number of markers to be used in a limited number of clinical scenarios,

… circulating biomarkers should not be yet considered as ‘established’ laboratory parameters

The biomarker pipeline (proposed for predictive biomarkers) should be strictly followed also for circulating protein biomarkers

Major stages in the biomarker pipeline

- Discovery
- Prioritization
- Validation (analytical, clinical)
- Clinical utility
- Outcome monitoring

(From Paulovich AG et al, Proteomics Clin Appl. 2008, modified)

Grazie per l'attenzione

Biomarcatori circolanti nel tumore della mammella - Bisogni non soddisfatti

- Screening
- Diagnosi
- Prognosi
- Predizione risposta
- Monitoraggio dopo terapia primaria
- Predizione e monitoraggio risposta terapie contro bersagli biologici

Biomarkers in relation to treatment

Given the integrated role of biomarkers at the cellular and molecular levels, a more extensive semantic interpretation of the term “predictive” seems more adequate to the potential clinical application of biomarkers

Biomarkers in relation to treatment what can they “predict”?

Will the tumor responde to a specific agent?

- Classical predictive markers

Is the tumor still respondig to the treatment ?

- Markers for monitoring response/failure

Why the tumor does not repond any more ?

- Markers related to the development of resistance

Classical Prognostic/predictive markers

- Biological material
- Decision criteria:
- Clinical scenarios

- Clinical decisions
- Treatment of interest:

- è Tissue (principally)/blood
- è +/- on a single sample
- è Primary tumour
- è Advanced disease

- è Choice of adjuvant therapy
- è Choice of therapy of advanced disease
- è Chemotherapy
- è Hormone therapy
- è Molecular targeted therapies

Extensive “predictor” role
Response monitoring, relapse, resistance

- Biological material
- Decision criteria:
- Clinical scenarios
- Clinical decisions
- Treatment of interest:

  - è Blood (exclusively)
  - è Variation between serial samples
  - è Advanced disease
  - è Change of therapeutic strategy
  - è Chemotherapy
  - è Hormone therapy
  - è Molecular targeted therapies

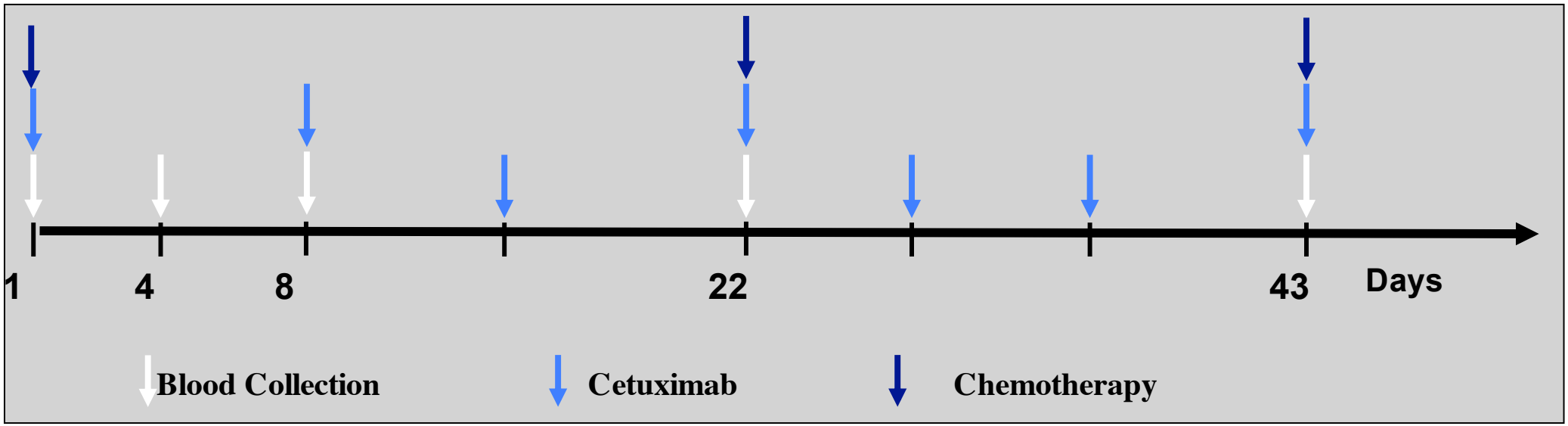
Circulating VEGF and E-Selectin levels in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma treated with Cetuximab in combination with Cisplatin and Docetaxel

(Italian phase II DOCETUX Study)

Carmine Pinto (1), Stefania Giaquinta (1), Elisa Bucca (2), Vita Mutri (1), Aline S.C. Fabricio (2), Francesca Di Fabio (1), Fabiola Lorena Rojas Llimpe (1), Carlo Barone (3), Salvatore Siena (4), Massimo Gion (2), Andrea Angelo Martoni (1)

(1) Medical Oncology Unit, S.Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy; (2) Centre for the Study of Biological Markers of Malignancy - IOV IRCCS/ABO, Venice, Italy; (3) Medical Oncology Unit, Policlinico Gemelli, Rome, Italy; (4) Medical Oncology Unit, Falck Division, Niguarda Cà Granda Hospital, Milan, Italy

Overview of Study design and Treatment Schema

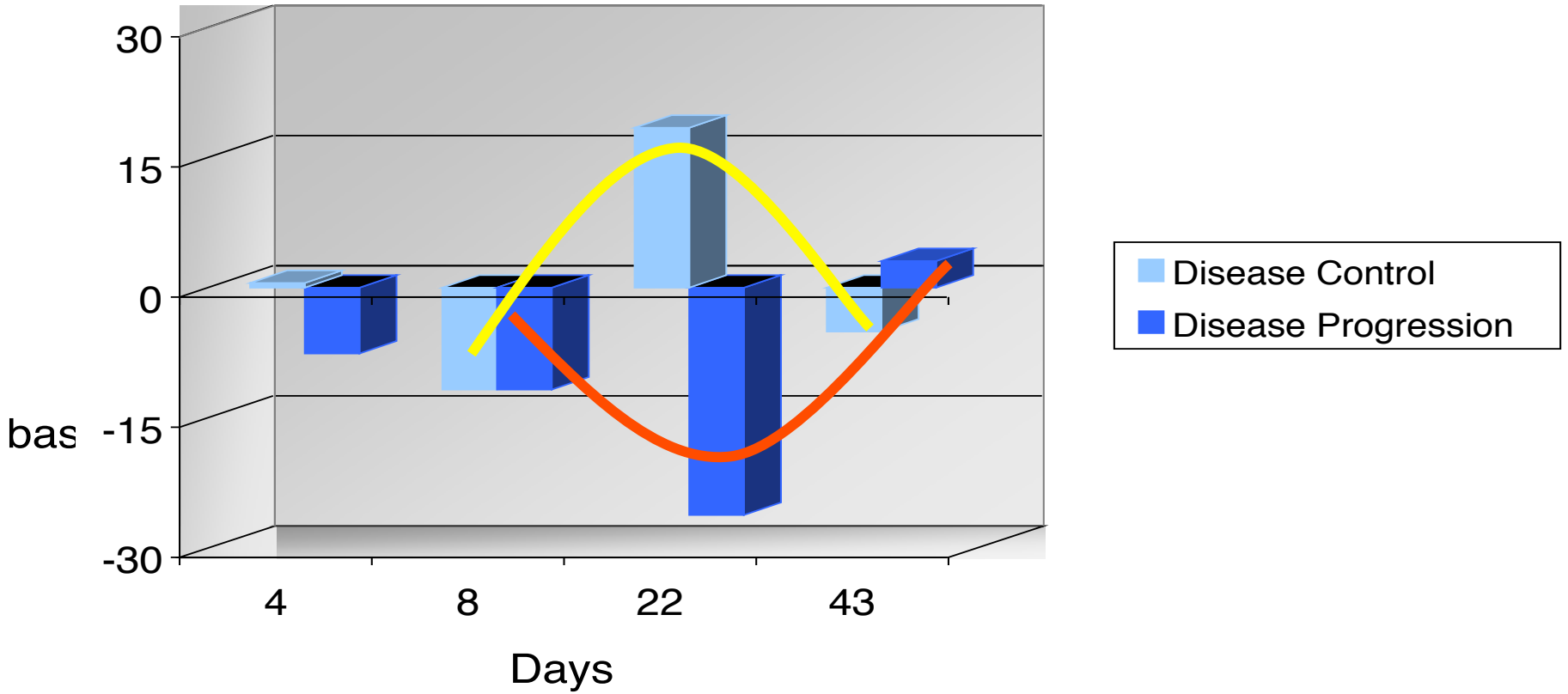


BLOOD COLLECTION (days 1, 4, 8, 22, 43)

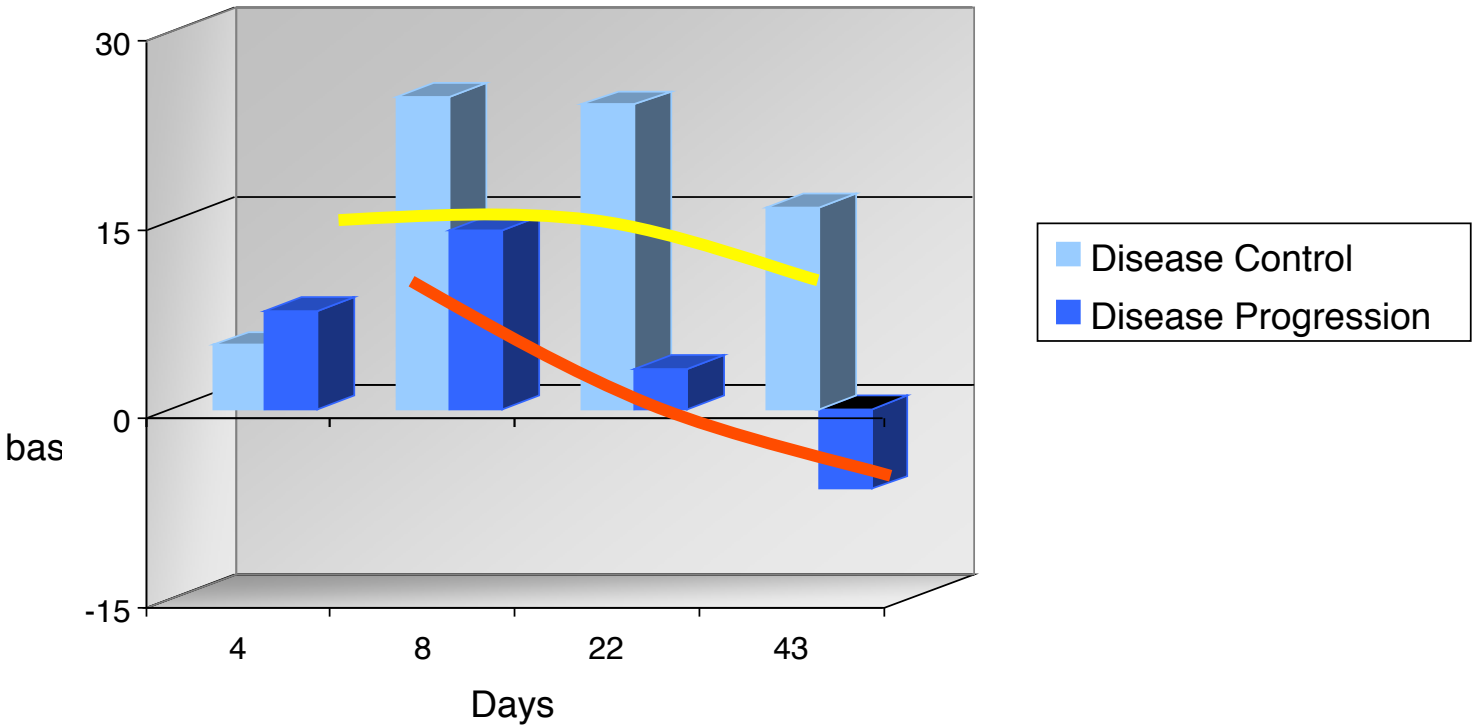
CETUXIMAB ADMINISTRATION (weekly)

CHEMOTHERAPY (every 3 weeks)

Median marker basal value	VEGF pg/ml	sE-selectin ng/ml
Total patients	447	30.2
Patients with disease control (CR, PR, SD)	384.8	29.5
Patients with progression disease (PD)	573.5	34.3
Patients with TTP = 4	471.6	28.8
Patients with TTP < 4	489.9	32.3



(Pinto et al., Annals of Oncology 2011, accepted for pubblication)



(Pinto et al., Annals of Oncology 2011, accepted for pubblication)

Should we be optimistic about an effective and rapid implementation of new "predictive" biomarkers in the clinical practice?

- Despite years of research and hundreds of reports on tumor markers, the number of markers that have emerged as clinically useful is pitifully small
- Often, initially reported studies of a marker show great promise, but subsequent studies yield inconsistent conclusions or stand in direct contradiction to the promising results.

Thanks to CRIBT/ABO researchers

E. Bucca
A.S.C. Fabricio
R. Franceschini
A. Leon
M. Meo
M. Michilin
C. Rosin
O. Scattolin
E. Squarcina
C. Trevisiol
M. Zancan

Keynote statements of opinion leaders on cancer biomarkers

Since quality of diagnostic process largely determines quality of care, overcoming deficiencies in standards, methodology and funding deserves high priority.

J Andrè Knottnerus, 2002

Despite years of research and hundreds of reports on tumor markers, the number of markers that have emerged as clinically useful is pitifully small

The REMARK Panel, 2005

… Clinicians must recognize that a bad tumor marker is every bit as harmful as a bad drug…

Daniel F Hayes, 2010

… I am the voice of one crying out in the desert …

Rogier van der Weyden

The Baptist, 32 AC

Carcinoma della mammella

Regione	Nuovi casi	Casi prevalenti
Veneto	4.296	47.129
Toscana	2.566	31.945
Puglia	1.759	18.651

Dati stimati dal Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Aggiornamento 2008

Cronistoria della Guida

1. Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPDTT): Monduzzi, Bologna, 1986
2. Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPDTT): Wichtig, Milano, 1990
3. Comitato Nazionale per lo Studio dei Marcatori Tumorali (SIPDTT): Piccin, Padova, 1993
4. Gion M: La Tipografica, Venezia, 1989
5. Gion M: La Tipografica, Venezia, 1992
6. Gion M: Biomedia, Milano, 1997
7. Gion M: Biomedia, Milano, 2002
8. Gion M et al.: Biomedia, Milano, 2010

Perchè l'inappropriatezza permane?

- Sul piano clinico persiste la necessità di test efficaci per una diagnosi precoce e per terapie mirate
- In tale prospettiva molti risultati promettenti, anche se prodotti da studi di disegno debole, vengono messi in circolazione dagli studi primari e ricadono poi frequentemente su canali divulgativi
- Linee guida e divulgazione operano quindi in modo opposto
- Questa situazione crea le basi per una richiesta inappropriata