L'INTERNISTA 1998; 6: 46-52

©PCA Publishing

LINEE GUIDA DELL'OSPEDALE DI NIGUARDA

I markers tumorali

*Claudio Minella, Antonino Cartabellotta, *Luciana Bevilacqua, Massimo Ferrari°*
Uff. VRQ - Az. Osp. Niguarda Ca' Granda, Milano, *Ist. Medicina Interna e Geriatria Università degli Studi, Palermo,
° Div. Oncologica Falck - Az. Osp. Niguarda Ca' Granda, Milano

Introduzione

L'uso indiscriminato di indagini diagnostiche scatena un meccanismo a cascata con gravi ripercussioni sull'efficacia e sull'efficienza dell'assistenza sanitaria (1). Tuttavia, ad eccezione del beneficio psicologico nel rassicurare medico e paziente, i test diagnostici sono spesso fonte di informazioni ridondanti e l'utilità clinica non riflette l'entusiasmo e la celerità con cui si diffondono, e oltre al lievitamento dei costi, esiste il rischio di gravi errori diagnostici quando il test è poco accurato o scarsamente riproducibile (2).

I markers tumorali (STM) rappresentano in tal senso un classico esempio di come il progresso tecnologico non si traduce in efficacia clinica: infatti il loro uso si è diffuso prima di verificare adeguatamente la loro efficacia.

L'unico criterio per decidere se utilizzare un test diagnostico è la sua potenziale "utilità clinica", definita come la "capacità intrinseca di un test, qualunque sia il suo risultato, di modificare la decisione del medico in senso diagnostico o terapeutico e, in determinate circostanze, anche prognostico" (2). Secondo questa definizione i test diagnostici che forniscono informazioni addizionali o che hanno solo il ruolo di "completamento accademico delle indagini", non influenzano le decisioni cliniche e sono da considerare superflui. Tutto ciò richiede una conoscenza adeguata della storia naturale della malattia, delle opportunità terapeutiche disponibili nelle sue diverse fasi, oltre che del monitoraggio dell'efficacia del trattamento.

in collaborazione con il
GIMBE
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Istituto Mario Negri: Unità Valutazione Interventi Sanitari
Gruppo Collaborativo Ospedali Lombardi

Ricevuto: 29 Luglio 1997
Corrispondenza: Dott. Claudio Minella
Uff. VRQ - Osp. Niguarda Ca' Granda
P.zza Osp. Maggiore, 3 - 20162 Milano
tel.: 02-64442866 - fax: 02-64442319

Metodo di lavoro

Verificare l'efficacia clinica di un test diagnostico non è molto semplice, perché la valutazione rigorosa di nuovi test diagnostici è ancora poco diffusa (3), soprattutto in relazione al livello metodologico raggiunto dalle sperimentazioni cliniche controllate (RCTs) per valutare l'efficacia dei trattamenti. Inoltre, se le tecniche per effettuare le revisioni sistematiche e le metanalisi di RCTs diversi sono ben definite, la loro applicazione ai test diagnostici è ancora in fase iniziale (4,5). Infine, nel campo dei STM esistono innumerevoli pubblicazioni irrilevanti dal punto di vista clinico, la cui revisione sistematica richiederebbe un notevole impegno di risorse.

Pertanto, il modello di lavoro da noi seguito per la ricerca delle evidenze, è stato effettuato secondo lo schema seguente

- Identificazione di linee-guida esistenti in letteratura e verifica della loro validità clinica (6,7).
  - ✓ Oncolink, la banca dati del National Cancer Institute
  - ✓ The Guide to Clinical Preventive Service 2nd ed. (1995)
  - ✓ American College of Physicians Practice Guidelines (1995)
- Integrazione delle raccomandazioni disponibili dalle linee-guida mediante articoli originali che soddisfano i criteri di base per i test diagnostici (8,9).
- Sulla base delle evidenze disponibili, abbiamo infine realizzato un nuovo modulo (10) per la

richiesta dei STM, per ridurre ulteriormente le richieste inappropriate.

In particolare abbiamo ricercato le evidenze sull'utilità clinica dei STM nelle seguenti situazioni:

- Screening (nella popolazione generale e/o nei pazienti a rischio)
- Diagnosi
- Prognosi
- Monitoraggio del trattamento.

α_1-Fetoprotein (AFP)

1. Epatocarcinoma (HCC)

• *Screening dei pazienti a rischio (11)*

- Due determinazioni l'anno in pazienti con cirrosi epatica o con malattie metaboliche (emocromatosi, malattia di Wilson, ecc.) a rischio di HCC
- Una determinazione l'anno di pazienti HBsAg positivi di età superiore a 35 anni e/o con storia familiare di HCC.

Note:
1. L'opportunità di effettuare lo screening in pazienti con cirrosi epatica scompensata - classe B e C di Child-Pugh - è stata recentemente messa in discussione perché la prognosi di questi pazienti è strettamente correlata allo stato di compenso funzionale, e la diagnosi precoce di HCC non migliora la sopravvivenza.
2. Numerosi studi hanno dimostrato che dal 25 al 70% dei casi di HCC viene identificato allo screening solo con l'ecografia (US) e i valori di AFP sono normali, specie in pazienti con cirrosi epatica HCV-correlata.
3; In pazienti con lesioni ecografiche sospette gli esperti raccomandano un monitoraggio più ravvicinato dell'AFP (ogni 2-4 mesi).

• *Diagnosi*

- Considerata la bassa sensibilità dell'AFP il suo ruolo diagnostico è limitato. Tuttavia esiste ampio consenso nel definire diagnostico di HCC un valore di AFP > 500 ng/ml, indipendentemente dall'*imaging*.

• *Prognosi*

- La sopravvivenza mediana di pazienti con AFP normale è significativamente più elevata di quelli con AFP elevata (12). Comunque è lo stadio di funzionalità epatica il fattore prognostico principale.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

- AFP è utile in caso di valori pretrattamento elevati per definire l'efficacia del trattamento a breve termine, mentre il suo ruolo per il monitoraggio delle recidive è limitato (13).

2. Altre neoplasie

Carcinoma embrionale del testicolo: AFP è utile nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento radiochemioterapico.

3. Screening per la sindrome di Down

Lo screening, effettuato con il dosaggio dell'AFP, dell'HCG e dell'estriolo non coniugato, può essere proposto alle donne di età inferiore a 35 anni. Dopo questa età, oppure in donne a rischio elevato, lo screening costituisce solo un'alternativa all'amniocentesi o al prelievo dei villi corionici (14).

Carcinoembryonic antigen (CEA)

1. Carcinoma del colon (K-Col)

• *Screening dei pazienti a rischio*

- La bassa prevalenza del K-Col, la scarsa sensibilità del CEA negli stati iniziali e la sua limitata specificità non raccomandano il suo utilizzo per lo screening neanche nei soggetti a rischio (storia familiare, malattie infiammatorie intestinali, poliposi del colon, ecc) (15).

• *Diagnosi*

- Anche in presenza di sospetto di K-Col la determinazione del CEA non è raccomandata.

• *Prognosi*

- Il CEA è una variabile preoperatoria prognostica indipendente (16-18). Infatti valori > 5 ng/ml sono associati con una prognosi più severa, indipendentemente dalla stadiazione chirurgica.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

- Se dopo 4 settimane dalla resezione chirurgica un valore pre-operatorio di CEA elevato non rientra nella norma, la resezione è incompleta e/o sono presenti metastasi (19).

⇨ Nelle fasi successive il CEA è un buon test per il monitoraggio delle recidive.

2. Carcinoma polmonare

• *Screening dei pazienti a rischio*

⇨ Non raccomandato.

• *Diagnosi*

⇨ CEA può essere indicato per il completamento diagnostico.

• *Prognosi*

⇨ Non raccomandato.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ CEA utile per il follow-up clinico e post-chirurgico.

CA 15.3*

1. Carcinoma della mammella (K-Mam)

• *Screening dei pazienti a rischio*

⇨ Non raccomandato.

•*Diagnosi*

⇨ Non raccomandato.

• *Prognosi*

⇨ Nonostante numerosi studi riportino una buona correlazione tra i livelli di CA 15-3 e la risposta terapeutica, il suo uso routinario non è raccomandato.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ L'uso del CA 15.3 è raccomandato per monitorare i pazienti (20), ma non è dimostrato che la contemporanea determinazione del CEA aumenti il valore predittivo (21).

* MCA è equivalente nelle indicazioni a CA 15.3

CA 19.9

1. Carcinoma del pancreas (K-Panc)

• *Screening*

⇨ Non raccomandato (22).

• *Diagnosi*

⇨ Compatibilmente con i limiti di sensibilità/specificità, il CA 19.9 può offrire un discreto contributo diagnostico in pazienti con sospetto K-Panc insieme alle tecniche di imaging.

• *Prognosi*

⇨ Esiste una discreta correlazione (23) dei livelli di CA 19.9 con le dimensioni del tumore, ma il suo uso routinario non è raccomandato.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ Anche se è i valori di CA 19.9 sono utili per quest'obiettivo (24), la prognosi di questi pazienti non viene modificata da un'identificazione precoce delle recidive che non sono suscettibili di trattamento.

CA 125

1. Carcinoma ovarico (K-Ov) (25)

• *Screening (26)*

⇨ Lo screening di massa non è raccomandato.
⇨ Non esistono sufficienti evidenze per raccomandare o meno l'uso del CA 125 come test di screening nelle donne con storia familiare di K-Ov.
⇨ È raccomandata una determinazione annuale del CA 125 nelle donne con storia familiare di sindromi ereditarie neoplastiche dell'ovaio.

• *Diagnosi*

⇨ In epoca post-menopausale la determinazione del CA 125 può fornire utili indicazioni nella diagnosi differenziale di una massa pelvica, men-

tre in età pre-menopausale i frequenti risultati falsamente positivi ne limitano l'uso (27).

• *Prognosi*

⇨ Non raccomandato, perché non costituisce un fattore prognostico indipendente.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ Una riduzione del CA 125 dopo il primo ciclo di chemioterapia è associata con un aumento della sopravvivenza; mentre un valore invariato dopo tre cicli, o dopo il completamento del trattamento, è indicativo di fallimento terapeutico e prognosi severa.
⇨ Il follow-up post terapeutico delle pazienti con K-Ov prevede anche la determinazione del CA 125 ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, quindi a intervalli meno frequenti. Un suo incremento è fortemente sospetto di recidiva, anche se valori normali non la escludono.

Tissue Polipeptidic Antigen (TPA)

• *Screening dei pazienti a rischio*

⇨ Non raccomandato.

• *Diagnosi*

⇨ Non raccomandato.

• *Prognosi*

⇨ Non raccomandato.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ TPA è un marker sensibile ma non specifico; può avere qualche utilità nel monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti.

Neuron Enolase Specific (NSE)

1. Microcitoma polmonare

• *Screening*

⇨ Non raccomandato.

• *Diagnosi*

⇨ Non raccomandato.

• *Prognosi*

⇨ Valori elevati pretrattamento si correlano con lo stadio della malattia, ma NSE non rappresenta una variabile prognostica indipendente.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ Nei pazienti che rispondono al trattamento i valori di NSE si riducono e ritornano normali nella remissione completa.
⇨ Determinazioni seriate post trattamento non sono in grado di determinare precocemente le recidive.

2. Neuroblastoma

• L'uso del NSE viene raccomandato per una valutazione prognostica pre-trattamento oltre che per il follow-up post terapeutico (28).

Prostatic Specific Antigen (PSA)

1. Carcinoma prostatico (K-Pro)

• *Screening (29-31)*

⇨ Dosaggio annuale del PSA negli uomini > 50 anni.
⇨ Dosaggio annuale del PSA negli uomini > 40 anni ad alto rischio (razza negra, storia familiare di K-Pro).

Nota: L'uso del PSA per lo screening del K-Pro non è universalmente accettato (32,33).

• *Diagnosi*

⇨ Non raccomandato.

• *Prognosi (34)*

⇨ Il PSA non è un marker accurato per la stadiazione del K-Pro.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ Chirurgia: dopo prostatectomia radicale un valo-

re di PSA - ottenuto 6-8 settimane dopo l'intervento - superiore ai limiti di norma è indicativo della presenza di tessuto neoplastico residuo.
- Terapia radiante: un incremento di PSA dopo terapia radiante è indicativo di progressione di malattia.
- Terapia con anti-androgeni: i valori di PSA dopo il trattamento predicono la durata della risposta e identificano i pazienti con malattia progressiva.

Nota: in nessuna delle condizioni sopra analizzate la fosfatasi acida prostatica (PAP) è superiore al PSA, e pertanto è un test da considerare obsoleto.

Thyroglobulin (TG)

1. Carcinoma della tiroide (papillare o follicolare)

• *Screening dei pazienti a rischio*

- Non raccomandato.

• *Diagnosi*

- Non raccomandato.

• *Prognosi*

- Non raccomandato.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

- Raccomandato nel periodo post-operatorio per determinare la presenza di tessuto neoplastico residuo e/o l'insorgenza di recidive (35).

Calcitonin (CT)

1. Carcinoma midollare della tiroide (MTC)

• *Screening dei pazienti a rischio*

- Familiari di pazienti con MTC (eventualmente previo stimolo con infusione di calcio e/o pentagastrina).

• *Diagnosi*

- Raccomandato nei pazienti con sospetto MTC o con nodulo tiroideo non meglio identificato.

• *Prognosi*

- I livelli di CT hanno una buona correlazione con le dimensioni del tumore e con la sua estensione.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

- La determinazione post-operatoria della CT identifica il tessuto neoplastico residuo e un successivo incremento identifica precocemente le recidive.
- Il livello post-chirurgico della CT costituisce un importante fattore prognostico di sopravvivenza (36).

Gonadotropina Corionica (ß-HCG)

1. Malattia trofoblastica: coriocarcinoma e mola idatiforme (37)

• *Screening dei pazienti a rischio*

- Raccomandato nelle pazienti con episodi precedenti di malattia trofoblastica.

• *Diagnosi*

- La ß-HCG, elevata virtualmente in tutti i casi di malattia trofoblastica, costituisce un test diagnostico indispensabile.

• *Prognosi*

- Valori di ß-HCG superiori a 40.000 mIU/mL sono caratteristici di forme a prognosi sfavorevole (38).

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

- L'utilizzo della ß-HCG è raccomandato per monitorare l'efficacia del trattamento e l'insorgenza di recidive.

2. Tumori a cellule germinali del testicolo

• *Screening dei pazienti a rischio*

⇨ Non raccomandato.

• *Diagnosi*

⇨ La sensibilità del test nelle fasi precoci della neoplasia non è elevata; tuttavia in presenza di un adeguato sospetto diagnostico valori elevati di ß-HCG virtualmente confermano la diagnosi.

• *Prognosi*

⇨ La ß-HCG costituisce un fattore prognostico indipendente.

• *Monitoraggio dell'efficacia terapeutica*

⇨ L'utilizzo della ß-HCG è raccomandato per monitorare l'efficacia del trattamento e l'insorgenza di recidive.

3. Altro

Screening prenatale della sindrome di Down (14).

Squamous cell carcinoma antigen (SCC)

Esistono numerosi studi che hanno valutato il SCC in numerose neoplasie - cutanee, ginecologiche (cervice, vagina), polmonari, del distretto testa-collo (laringe) - oltre che in malattie non neoplastiche (psoriasi).

Tuttavia la scarsa sensibilità nelle fasi precoci, oltre alla frequente positività in malattie non neoplastiche (insufficienza renale, cirrosi epatica) limitano il suo utilizzo per lo screening e la diagnosi.

È possibile che il SCC in alcune neoplasie - in particolare carcinoma della cervice uterina - sia utile per il monitoraggio dell'efficacia terapeutica e delle recidive. Tuttavia la sua utilità clinica è ancora da definire, tanto che la Food and Drug Administration non autorizza il SCC per usi clinici.

Neoplasie di origine sconosciuta

I dati della letteratura indicano per questi pazienti discrete probabilità di identificare la sede primitiva del tumore ma prospettive terapeutiche molto scarse. Infatti, in una valutazione cumulativa (39) su 2283 pazienti, la sede primitiva del tumore è stata identificata nel 21% dei casi, ma solo 25 pazienti (1.1%) erano affetti da neoplasie potenzialmente curabili (linfomi indifferenziati, tumori a cellule germinali, carcinomi ormono-sensibili).

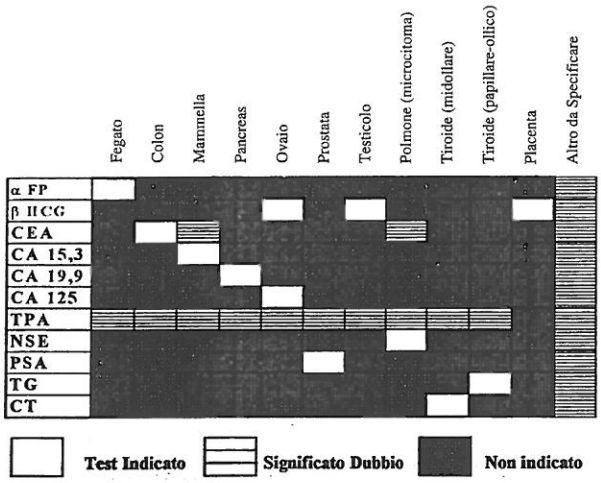
Pertanto, riteniamo che, escluse ragionevolmente queste neoplasie, esista una scarsa giustificazione clinica, oltre che etica, a una valutazione diagnostica estensiva di questi pazienti, compreso l'uso indiscriminato dei STM.

Bibliografia

1. Cartabellotta A., Montalto G., Notarbartolo A. per il GIMBE: Efficacia ed efficienza dell'assistenza sanitaria tra vecchie e nuove metodologie; la medicina basata sulle evidenze. Medic 1996; 4: 209-213.
2. Cartabellotta A., Montalto G., Notarbartolo A. per il GIMBE: La medicina basata sulle evidenze nella valutazione dei tests diagnostici. Medic 1997; 5: 113-119.
3. Carrington Reid M., Lachs M.S., Feinstein A.R.:: Use of methodological standards in diagnostic test research. JAMA 1995; 274: 645-651.
4. Irwing L., Tosteson A.N.A., Gatsonis C. et al: Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic test. Ann Intern Med 1994; 120: 666-676.
5. Irwing L., Makaskill P., Glasziou P., Fahey M.:: Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. J Clin Epidemiol 1995; 48: 119-130.
6. Hayward R.S.; Wilson M.C., Tunis S.R., Bass E.B., Guyatt G. for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? JAMA 1995; 274: 570-574.
7. Wilson M.C., Hayward R.S., Tunis S.R., Bass E.B., Guyatt G. for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients? JAMA 1995; 274: 1630-1632.
8. Jaeschke R., Guyatt G.H., Sackett D.L. for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? JAMA 1994; 271: 389-391.
9. Jaeschke R., Guyatt G.H., Sackett D.L. for the Evidence-Based Medicine Working Group: Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271-703-707.
10. Durand-Zaleski I., Rymer J.C., Roudot-Thoraval F. et al: Reducing unnecessary laboratory use with new test request form: example of tumour markers. Lancet 1993; 342: 150-153.
11. Colombo M.: Early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Italy. A summary of Consensus Development Conference held in Milan, 16 Novembre 1990 by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). J Hepatol 1992; 14: 401-403.
12. Izumi R., Shimizu K., Kiriyama M. et al: Alpha-fetoprotein production by hepatocellular carcinoma is prognostic of poor patient survival. J Surg Oncol 1992; 49: 151-155.
13. :McPeake J.R., O'Grady J.G., Zaman S. et al: Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: tumor size and number determine outcome. J Hepatol 1993; 18: 226-234.
14. Dick P.T. with the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. Can Med Assoc J 1996; 154: 465-479.
15. Fletcher R.H.: Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med 1986; 104: 66-73.
16. Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C.M. et al: Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal carcinoma. N Engl J Med 1978; 299: 448-451.
17. Chu D.Z., Erickson C.A. Russel M.P. et al: Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Arch Surg 1991; 126: 314-316.
18. Wolmark N., Fisher B., Wieand H.S. et al: The prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in colorectal carcinoma: results from NSABP clinical trials. Ann Surg 1984; 199: 375.
19. Mayer R.J.: Gastrointestinal cancer. In Scientific American Medicine. March 1996.
20. Geraghty J.G., Coveney E.C., Sherry F. et al: CA 15.3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. Cancer 1992; 70: 2831-2834.
21. Silver H.K., Archibald B.L., Ragaz J. et al: Relative operating characteristic analysis and group modeling for tumor markers: comparison of CA 15.3, carcinoembryonic antigen, and mucin-like carcinoma-associated antigen in breast carcinoma. Cancer Res 1991; 51: 1904-1909.
22. Frebourg T., Berchoff E., Manchon T. et al: The evaluation of CA 19.9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. Cancer 1988; 62: 2287-2290.
23. Tian F., Appert H.E., Myles J. et al: Prognostic value of serum Ca 19.9 levels in pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg 1992; 215: 350-355.
24. Beretta E., Malesci A., Zerbe A. et al: Serum CA 19.9 in the post-surgical follow-up of patients with pancreatic cancer. Cancer 1987; 60: 2428-2431.

25. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: Ovarian Cencer: Screening, Treatment and Follow-up. JAMA 1995; 273: 491-497.
26. American College of Physicians. Screening for Ovarian Cancer: Recommendations and Rationale. Ann Intern Med 1994; 121: 141-142.
27. Malkasian G.D. Jr, Knapp R.C., Lavin P.T. et al: Preoperative evaluation of CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 341-346.
28. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F. et al: Revision of the International Criteria for Neuroblastoma: Diagnosis, Staging and Response to Treatment. J Clin Oncol 1993; 11: 1466-1477.
29. American Cancer Society: Guidelines forthe cancer-related checkup: an update. Atlanta, American Cancer Society, 1993.
30. American Urological Association, Executive committee report. Baltimore: American Urological Association, January 1992.
31. American College of Radiology, Resolution #36, approved October 1991.
32. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994; 812-823.
33. Preventive Service Task Force: Guide to Clinical Preventive Service 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1995.
34. Ruckle H.C., Klee G.G., Oesterling J.E.: Prostate-specific antigen: concept for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. Mayo Clin Proc 1994; 69: 69-79.
35. Black E.G., Sheppard M.C.: Serum thyroglobulin measurements in thyroid cancer: evaluation of false positive results. Clin Endocrinol 1991; 35: 519-520.
36. Dottorini M.E., Assi A., Sironi M. et al: Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. Cancer 1996; 77: 1556-1565.
37. Lurain J.R.: Gestational trophoblastic tumors. Seminars: in Surgical Oncology 1990; 6(6): 347-353.
38. Dubuc-Lissoir J., Sweizig S., Schlaerth J.B. et al: Metastatic gestation trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems. Gynecol Oncol 1992: 45(1): 40-45.
39. Shapira D.V., Jarret A.R.: The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. Arch Intern Med 1995; 155: 2050-2054.

Modulo
Richiesta Marcatori Tumorali

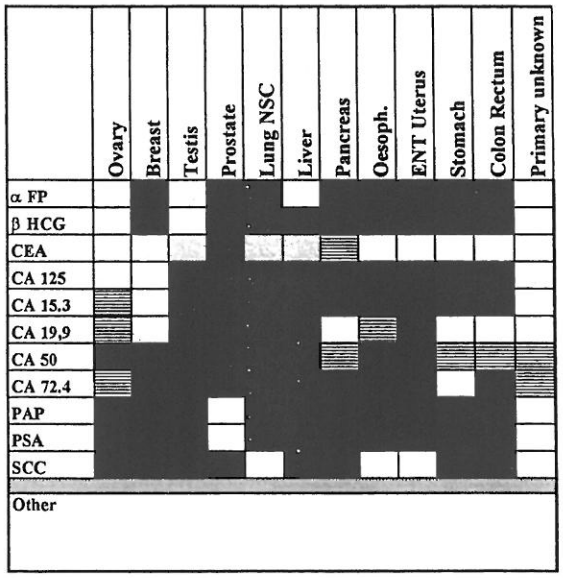


MOTIVO RICHIESTA:

Screening ❑ Prognosi ❑

Diagnosi ❑ Monitogarrio Efficacia Terapia ❑

*Serum Markers
Check the appropriate box (es)



Valid for diagnosis (local consensus)

extension

more or less useful

* Lancet Vol. 342 - 517, 1993