

Appunti per Linee guida Evidence-Based per la richiesta, l'esecuzione, la refertazione degli indicatori biochimici di cancro (marcatori tumorali, biomarcatori)

A cura del Gruppo Interdisciplinare Veneto per la Richiesta Appropriata degli Indicatori biochimici di Neoplasia

**R.M. Dorizzi, Verona - D. Giavarina, V. Fossier,
A. Fortunato, G. Soffiati, Vicenza - P. Rizzotti, Verona**

Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 (PSN2005) afferma con forza il principio secondo cui il governo clinico di un ospedale o di una struttura sanitaria definisce "una cornice attraverso cui le organizzazioni che appartengono al Servizio Sanitario Nazionale si impegnano al miglioramento continuo della qualità del loro servizio, mantengono elevati standard di qualità di cura e creano un ambiente in cui si sviluppa l'eccellenza dell'assistenza". Insiste, tra l'altro, nel definire l'appropriatezza delle prestazioni, affidando la stesura di linee guida ad organismi scientifici ed implementandole poi con il loro aiuto.

E' stato recentemente costituito il Gruppo Interdisciplinare Veneto per la richiesta appropriata degli Indicatori di Neoplasia (GIVRAIN) che si pone l'obiettivo di operare nell'ambito non tanto della Educazione Medica Permanente (CME, Continuous Medical Education) o dello Sviluppo Professionale Continuo (Continuous Professional Development, CPD) ma in quello della più recente ma attuale ed urgente Knowledge Translation (Traduzione delle conoscenze). Se infatti CME e CPD sono attività più centrate rispettivamente sul docente e sul discente ma meno efficaci nell'affrontare i problemi della salute della popolazione la KT costituisce la sintesi e la corretta applicazione dal punto di vista etico delle conoscenze da parte di sanitari provenienti da discipline diverse alla popolazione malata o no. Questo avviene attraverso dei servizi e dei prodotti sanitari più efficaci e un sistema sanitario organizzato in modo più razionale ed "evidence-based".

L'obiettivo della proposta del GIVRAIN è quello di fornire una piattaforma comune agli operatori sanitari del laboratorio, della medicina territoriale, della medicina ospedaliera oncologica e generalista e della medicina accademica per l'impiego degli INDICATORI BIOCHIMICI DI NEOPLASIA (IBN) basato sulla "evidenza". E' compito del Gruppo

Interdisciplinare costituito quello di rendere operativo quanto indicato dal PSN2005, quanto raccomandato dalle LG più recenti ed autorevoli e quanto deriva dall'esperienza professionale pluridecennale degli estensori del presente documento.

Quello che si vuole sottolineare è che questo lavoro non è sperimentale ma si basa sulla esperienza operativa oramai collaudata da molti anni negli Stati Uniti nel "tradurre" nella pratica delle "conoscenze" consolidate.

Va segnalato, infine, che nell'ospedale di insegnamento ed universitario non sono sempre differenziati due ambiti diversi come quello clinico-assistenziale e quello della ricerca e dei trial clinici. Una tipologia e una modalità della richiesta di esami che possono essere giustificati e, in qualche caso, necessari per un trial clinico internazionale possono risultare ridondanti e "pericolosi" (nel senso di causare preoccupazione nel paziente e aumentata spesa per il SSN senza beneficio né per il paziente né per il SSN) in un ambito strettamente assistenziale.

Premessa

Anche la Medicina di Laboratorio si trova di fronte alla necessità di studiare ed applicare i principi della Evidence Based Medicine (EBM) "l'esplicito e prudente impiego delle migliori prove di efficacia nel prendere decisioni circa la cura di un singolo paziente" tenendo conto delle problematiche particolari legate alle intrinseche peculiarità di questa disciplina. L'EBM può insegnarci a tenere conto dei problemi che possono influenzare i risultati ma nella diagnostica di laboratorio aspetti come la frequente mancanza di un "gold standard" assoluto con cui confrontare i nuovi esami e la grande diversità tra i valori numerici forniti da metodi diversi per la misu-

razione di uno stesso analita (gli indicatori di neoplasia costituiscono uno dei casi più significativi a questo riguardo) ostacolano l'applicabilità dei principi dell'EBM. D'altra parte, la definizione e l'applicazione di linee guida sviluppate in modo corretto e condiviso possono facilitare un approccio "evidence-based" della medicina.

L'Oncologia rappresenta da molti anni un ambito in cui linee guida e protocolli sono sviluppati ed applicati in ambito locale, nazionale ed internazionale soprattutto per quando riguarda la terapia e sono disponibili nella letteratura autorevole (peer-reviewed) e nella rete.

L'EBM fornisce anche ad ogni sanitario dei semplici strumenti che consentono di calcolare in modo rapido ed affidabile se un singolo esame può avere una utilità clinica reale in un preciso contesto clinico.

Recentemente è stato proposto che un cambiamento della pratica della medicina di laboratorio avvenga attraverso le seguenti tappe:

- studio della letteratura
- costituzione di un gruppo appropriato
- accordo sui concetti di base
- implementazione di un cambiamento

- mantenimento del cambiamento con un attività educativa
- valutazione dei commenti sia positivi che negativi
- considerazione delle critiche condivisibili

Studio della letteratura

In Tabella sono riassunte le linee guida di società ed associazioni diverse come l'American Society of Clinical Oncology, la National Academy of Clinical Biochemistry, l'European Group on Tumor Markers, gli Standards, Options and Recommendations (SOR), lo Scottish Intercollegiate Guideline Network ed il Centro Nazionale per l'Applicazione dei Biomarcatori in Oncologia.

Il GIVRAIN ha voluto fare riferimento a documenti, a linee guida di grande autorevolezza e di vasta diffusione con l'obiettivo di sintetizzare una quantità di documenti imponente (la ricerca del termine *tumor markers* in Pub Med ha prodotto 80120 "hits" e in Google ha prodotto 349000 "hits").

Per quanto riguarda gli aspetti logistico-organizzativi la decisione del GIVRAIN è stata quella di trasferire

	ACBI	AJCC	ASCO	EGTM	ESMO	NACB	SIGN	SOR	CNABO
COLON-RETTO (CEA) Screening	N		N	N	N	N	N	N	N
COLON-RETTO (CEA) Diagnosi/case-finding	N		N	N	N	N	N	N	N
COLON-RETTO (CEA) Staging/prognosi		S	S	S		S	N	S	S
COLON-RETTO (CEA) Riconoscimento recidiva	INCERTO		S	S	N	S	N	N	S
COLON-RETTO (CEA) Monitoraggio terapia	INCERTO		S	S	N	S	N	N	S
COLON-RETTO (CEA) Screening metastasi epatiche			S	S		S			S
	ACBI	AJCC	EAU	EGTM	ESMO	NACB	SIGN	SOR	CNABO
CELLULE GERMINALI (AFP/HCG/LDH) Screening			N	N	N	N	N	N	N
CELLULE GERMINALI (AFP/HCG/LDH) Diagnosi/case-finding			S	S	S	S	S	S	S
CELLULE GERMINALI (AFP/HCG/LDH) Staging/prognosi	S	S	S	S	S	S	S	S	S
CELLULE GERMINALI (AFP/HCG/LDH) Riconoscimento recidiva	S		S	S	S	S	S	S	S
CELLULE GERMINALI (AFP/HCG/LDH) Monitoraggio terapia	S		S	S	S	S			S
	ACBI	AJCC	ASCO	EGTM	ESMO	NACB	SOR	SOR	CNABO
MAMMELLA (CA 15-3/BR 27-29) Screening			N	N	N	N	N	N	N
MAMMELLA (CA 15-3/BR 27-29) Diagnosi/case-finding			N	N	N	N	N	N	N
MAMMELLA (CA 15-3/BR 27-29) Prognosi		N	N	N	N	N	N	N	S
MAMMELLA (CA 15-3/BR 27-29) Follow-up/Monitoraggio terapia	S		N	S	S	S	S	S	S
	ACBI	AJCC	ASCO	EGTM	ESMO	NACB	SOR	SOR	CNABO
MAMMELLA (CEA) Screening			N	N	N	N	N	N	N
MAMMELLA (CEA) Diagnosi/case-finding			N	N	N	N	N	N	N
MAMMELLA (CEA) Prognosi		N	N	S	N	N	N	N	S
MAMMELLA (CEA) Follow-up/Monitoraggio terapia			N	S	S	S	S	S	S
	ACBI	AJCC	EGTM	ESMO	NACB	SOR	SOR	CNABO	
OVAIO (CA125) Screening	N		N	N	N	N	N	N	
OVAIO (CA125) Diagnosi/case-finding	N		N	N	N	N	N	N	
OVAIO (CA125) Staging/prognosi	S	N	S	S	S	N	S	S	
OVAIO (CA125) Riconoscimento recidiva	S		S	S	S	S	S	S	
OVAIO (CA125) Monitoraggio terapia	S		S		S				
	ACBI	AJCC	EGTM	ACS	NACB	EAU	AUA	CNABO	
PROSTATA (PSA) Screening (+DRE)	N		S	S	S		S		
PROSTATA (PSA) Diagnosi (+DRE)	S		S	S	S	S	S	S	
PROSTATA (PSA) Prognosi	N	N	S	S				S	
PROSTATA (PSA) Monitoraggio terapia	S		S	S		S		S	

Riassunto delle principali Linee Guida Internazionali per l'uso degli indicatori di Neoplasia (Da ref. 1 modificata)

ACBI = Association of Clinical Biochemists, Ireland,

AJCC = American Joint Commission on Cancer

ASCO = American Society of Clinical Oncology

CNABO = Centro Nazionale per l'Applicazione delle Biotecnologie in Oncologia

EAU = European Association of Urology

EGTM = European Group on Tumour Markers

ESMO = European Society Medical Oncology

NACB = National Academy of Clinical Biochemistry

SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SOR = Standards, Options and Recommendations

N = Non raccomandato

S = Raccomandato

alla realtà italiana, e veneta in particolare, l'esperienza che il Programma Medicare ha introdotto negli Stati Uniti al fine di indurre un uso più razionale e EVIDENCE-BASED delle risorse sanitarie. Nel corso del 1999 negli Stati Uniti è stato raggiunto l'accordo tra il governo e le principali Associazioni scientifiche e professionali di quel paese (tra le altre: American Medical Association, American Hospital Association, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, American Society of Internal Medicine, American Association for Clinical Chemistry, American Society of Clinical Pathologists, American Clinical Laboratory Association, College of American Pathologists, American Society for Microbiology) circa il rimborso da parte di Medicare (che rimborsa le prestazioni sanitarie erogate ai cittadini con più di 65 anni) delle spese sostenute per l'esecuzione di 23 esami o gruppi di esami di laboratorio che comprendono il 60% di tutte le prestazioni di laboratorio erogate in quel paese (tra questi i principali IBN).

I principi fondamentali per quanto riguarda gli IBN sono:

- questi esami (con pochissime eccezioni) non sono in grado di fare diagnosi di neoplasia
- non possono (con pochissime eccezioni) essere usati con questo scopo
- usati correttamente possono dare informazioni circa gli effetti di una terapia e la malattia residua dopo un trattamento
- in generale un singolo IBN è sufficiente per il monitoraggio della malattia

La legge che regola il programma Medicare prevede infatti che gli IBN (e altri esami di laboratorio molto richiesti) non possono essere rimborsati se non sono "ragionevolmente necessari" per la diagnosi o per la terapia di una malattia. Una prestazione o un servizio sono definiti ragionevolmente necessari dopo avere:

- sentito il parere delle Società scientifiche delle Discipline più interessate a quella specifica prestazione
- valutato attentamente la letteratura scientifica e le linee guida
- valutato le procedure locali
- richiesto commenti e pareri ai medici ed alla autorità sanitarie interessate

Il testo della legge (Federal Register 42 CFR part 410, Friday, Novembre 23, 2001, CMS Medicare Part B Medical Policy Procedures January 2004) definisce in modo molto simile le modalità di rimborso di ognuno dei 23 esami o pannelli di esami regolamentati da Medicare: dopo una breve descrizione delle indicazioni cliniche dell'esame che lo rendono necessario è riportata una Tabella contenente i codici delle diagnosi di malattia secondo la International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) che consentono il rimborso della prestazione. Un aspetto rilevante è quello che

lo screening viene ripetutamente ed esplicitamente definito una indicazione clinica non ammissibile con due eccezioni che sono state stabilite da altra legislazione: il PSA e la ricerca del sangue occulto nelle feci rispettivamente per lo screening del cancro della prostata e del cancro del colon. Il GIVRAIN propone in sostanza non di "reinventare la ruota" ma di "tradurre" le "conoscenze" e l'esperienza del Medicare nella realtà sanitaria veneta e nazionale. Nel caso particolare del PSA il GIVRAIN propone l'adozione di un opuscolo informativo per aiutare il paziente ad affrontare le problematiche legate al PSA e ad interpretare correttamente il risultato eventualmente fornito dal Laboratorio.

Costituzione di un gruppo appropriato

Il GIVRAIN è partito da un nucleo di sanitari che operano nel Laboratorio Analisi dell'Azienda Ospedaliera di Verona e nella Divisione di Oncologia e nel Laboratorio Analisi dell'Ospedale S.Bortolo di Vicenza che hanno costituito un gruppo di lavoro che ha steso la prima versione della linea guida.

Accordo sui concetti di base

Dopo tre riunioni di base che si sono svolte a Vicenza il 12 settembre, il 13 novembre e il 12 dicembre e a Verona l'11 febbraio 2004 si sono definiti, sulla base di quanto previsto da Medicare e della letteratura più autorevole ed aggiornata, i codici ICD-9-CM per i quali possono essere richiesti gli indicatori biochimici di neoplasia nei reparti di cura degli ospedali che partecipano al progetto. In appendice sono riportate a titolo esemplificativo le Tabelle relative a AFP, CA15-3, CA 125, CA 19-9 e CEA.

Implementazione del cambiamento

Dopo una capillare attività di informazione presso i reparti degli ospedali serviti dai laboratori la richiesta dei seguenti esami:

- Antigene carcino-embriionario (CEA)
- Gonadotropina corionica (HCG)
- CA 125
- CA 15-3
- CA 19-9
- Alfafetoproteina
- Enolasi neuronale specifica (NSE)
- S 100

dovrà essere accompagnata dalla indicazione della diagnosi del paziente. L'esame sarà eseguito solo se la diagnosi, NON IL SOSPETTO DI DIAGNOSI, è contenuta nella Tabella delle diagnosi di malattia ICD9-CM allegata relativa allo specifico IBN. Le tabelle sono state inviate a tutti i medici prescrittori

ed a tutti reparti di diagnosi e cura e che sono state rese disponibili anche con mezzi elettronici (ad esempio attraverso il portale aziendale).

NON SONO RICHIEDIBILI ALTRI IBN. IN PARTICOLARE NON SONO PIU' RICHIEDIBILI, AL DI FUORI DI TRIAL CLINICI CONCORDATI PREVENTIVAMENTE CON LA DIREZIONE DEL LABORATORIO: TPA, CROMOGRANINA, CYFRA 21.

Ogni laboratorio definisce la modalità con cui i reparti possono inviare al laboratorio le richieste di determinazione degli indicatori biochimici di neoplasia in modo che sia il più semplice possibile.

Il referto dei laboratori che partecipano a questo progetto indicherà la metodica o l'analizzatore con cui è stata eseguita l'analisi.

Mantenimento del cambiamento con un'attività educativa

Ogni laboratorio indicherà almeno uno specialista in grado di fornire consulenza ai reparti circa l'applicazione di tali modalità di richiesta degli esami. Il servizio sarà organizzato in modo da essere operativo per almeno 5 giorni alla settimana attraverso un numero telefonico/numero di fax e/o indirizzo di posta elettronica.

Valutazione dei commenti sia positivi che negativi

Ogni 6 mesi il GIVRAIN analizzerà congiuntamente i commenti positivi e negativi ricevuti dai centri che partecipano al progetto con l'obiettivo di cogliere trend locali o generali.

Considerazioni delle critiche condivisibili

Uno degli obiettivi del GIVRAIN è quello di farsi promotore di una attività di miglioramento delle modalità non adeguate di richiesta degli indicatori biochimici di neoplasia che oggi sono adottate in molti casi. Per quanto il lavoro svolto fino ad oggi è stato molto attento, non ha e non può avere la presunzione di essere conclusivo. Il GIVRAIN si propone di valutare ogni critica proveniente da clinici e laboratoristi che operano nelle rispettive sedi ed al di fuori di esse e di seguire la letteratura sull'argomento e di approfondirne lo studio.

Nota conclusiva

Professionisti operanti in discipline diverse hanno messo a punto un progetto che, partendo dalla loro esperienza pluridecennale e dalla più recente letteratura, si pone l'obiettivo di introdurre non solo degli elementi di razionalizzazione nella richiesta degli

indicatori biochimici di neoplasia ma di cominciare ad applicare i principi della Evidence Based Laboratory Medicine anche in questo ambito. Il "tool" adottato è quello proposto dal consolidato programma Medicare.

Il GIVRAIN si pone l'obiettivo, inoltre, di ridurre il numero di indicatori biochimici di neoplasia richiesti inappropriatamente perché:

- non è stata raggiunta la diagnosi
- eseguiti in un paziente con un tipo di cancro per il quale l'IBN non è specifico.

Questa azione è resa necessaria ed urgente perché risultati "patologici" allarmano in modo ingiustificato pazienti e medici curanti che sono poi indotti o "costretti" ad ulteriori indagini di scarsa utilità, di elevato costo e molto preoccupanti per il paziente stesso.

Codici ICD-9 per cui Medicare rimborsa l'esame	(82105) AFP
070.22-070.23	Epatite cronica virale B con coma epatico, con o senza menzione di epatite delta
070.32-070.33	Epatite cronica virale B
070.44	Epatite cronica virale C con coma epatico
070.54	Epatite cronica virale C
095.3	Sifilide epatica
121.1	Clonorchiasi
121.3	Fascioliasi
155.0-155.2	Neoplasia maligna del fegato e dei dotti biliari intraepatici
164.2-164.9	Neoplasia maligna del mediastino
183.0	Neoplasia maligna, ovaio
186.0	Neoplasia maligna, testicolo ritenuto
186.9	Neoplasia maligna, testicolo, natura non definita
197.1	Neoplasia maligna secondaria, mediastino
197.7	Neoplasia secondaria maligna del fegato
198.6	Neoplasia secondaria maligna, ovaio
198.82	Neoplasia secondaria maligna, organi genitali
211.5	Neoplasia benigna del fegato e vie biliari
235.3	Neoplasia di origine incerta, interessamento del fegato e dei tratti biliari
272.2	Iperlipemia mista
275.0	Disordini del metabolismo del ferro
275.1	Disordini del metabolismo del rame
277.00	Fibrosi cistica
277.6	Altri difetti di enzimi circolanti
285.0	Anemia sideroblastica
571.2	Cirrosi alcolica del fegato
571.40	Epatite Cronica, non specifica
571.41	Epatite cronica persistente
571.49	Altre epatiti croniche
571.5	Cirrosi epatica (anche non alcolica)
608.89	Altri disordini specifici degli organi genitali

793.1	Reperti anomali non specifici nei campi polmonari
793.2	Reperti anomali non specifici in altri organi intratoracici
793.3	Reperti anomali non specifici nei tratti biliari
793.6	Reperti anomali non specifici in area addominale, compreso il retroperitoneo
V10.07	Storia personale di neoplasia maligna, fegato
V10.43	Storia personale di neoplasia maligna, ovaio
V10.47	Storia personale di neoplasia maligna, testicolo

Codici ICD-9 per cui
Medicare rimborsa
l'esame

(86300) **CA 15-3**

174.0-174.9	Neoplasia maligna mammella, femmina
175.0-175.9	Neoplasia maligna mammella, maschio
198.2	Neoplasia maligna secondaria della mammella, maschio
198.81	Neoplasia maligna secondaria della mammella, femmina
V10.3	Storia personale di neoplasia maligna della mammella

Codici ICD-9 per cui
Medicare rimborsa
l'esame

(86301) **CA 19-9**

155.1	Neoplasia maligna, dotti biliari intraepatici
156.1	Neoplasia maligna, dotti biliari extraepatici
156.8	Neoplasia maligna, altre sedi specificate della cistifellea e dei dotti biliari extraepatici
156.9	Neoplasia maligna, sedi non specificate dei dotti biliari
57.0-157.9	Neoplasia maligna, pancreas
197.8	Carcinoma secondario altri organi dell'apparato digerente e milza
235.3	Neoplasia di origine incerta, interessamento del fegato e dei tratti biliari
235.5	Neoplasia di origine incerta, interessamento di altri organi dell'apparato digerente, non specificati
V10.09	Storia personale di cancro

Codici ICD-9 per cui
Medicare rimborsa
l'esame

(86304) **CA 125**

180.0	Neoplasia maligna, endocervice
182.0	Neoplasia maligna del corpo dell'utero, eccetto l'istmo

183.0	Neoplasia maligna, ovaio
183.2	Neoplasia maligna, tube di Falloppio
183.8	Neoplasia maligna, altre sedi specificate degli annessi uterini
184.8	Neoplasia maligna, altre sedi specificate degli organi genitali femminili
198.6	Neoplasia maligna secondaria, ovaio
198.82	Neoplasia maligna secondaria, organi genitali
236.0-236.3	Neoplasia di incerta origine degli organi genitali femminili
V10.43-V10.44	Storia personale di neoplasia degli organi genitali femminili

Codici ICD-9 per cui
Medicare rimborsa
l'esame

(82378) **CEA**

150.0-150.9	Neoplasia maligna dell'esofago
151.0-151.9	Neoplasia maligna dello stomaco
152-154.8	Neoplasia maligna del piccolo intestino, colon, retto, giunzione retto-sigmoidea, ano
157.0-157.9	Neoplasia maligna del pancreas
159.0	Neoplasia maligna del tratto intestinale, sede non specificata
162.0-162.9	Neoplasia maligna della trachea, bronchi, polmone
174.0-174.9	Neoplasia maligna mammella, femmina
175.0-175.9	Neoplasia maligna mammella, maschio
183.0	Neoplasia maligna, ovaio
197.0	Metastasi da neoplasia maligna, polmone
197.4	Metastasi da neoplasia maligna, piccolo intestino
197.5	Metastasi da neoplasia maligna, grosso intestino e retto
230.3	Carcinoma in situ, colon
230.4	Carcinoma in situ, retto
230.7	Carcinoma in situ, intestino altre sedi
230.9	Carcinoma in situ, altra sede ed imprecisata
235.2	Neoplasia di incerta natura di stomaco, intestino, retto
790.99	Altre sedi non specificate, da esame del sangue
V10.00	Storia personale di neoplasia maligna del tratto gastro-intestinale, non specificato
V10.3	Storia personale di neoplasia maligna, mammella
V10.05	Storia personale di neoplasia maligna, grosso intestino
V10.08	Storia personale di neoplasia maligna, retto, giunzione retto-sigmoidea, ano
V10.11	Storia personale di neoplasia maligna, bronco, e polmone
V10.43	Storia personale di neoplasia maligna, ovaio
V67.2	Follow-up in seguente chemioterapia

Bibliografia essenziale

1. Sturgeon C. Practice Guidelines for Tumor Marker. Use in the Clinic. *Clin Chem* 2002; 48: 1151-8
2. American Society of Clinical Oncology : Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77
3. Bast RC Jr, Radvin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
4. Sturgeon C. Tumor Markers in the laboratory: closing the guideline-practice gap. *Clin Biochem* 2001; 34: 353-9.
5. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds. *Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications*. Chicago: AACC Press, 2002:33-63
6. European Group for Tumor Markers (EGTM). Consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2785-820.
7. Borner OP. Tumor markers in an evidence-based medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61:317-20.
8. Duffy MJ. Clinical Uses of Tumor markers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 225-62.
9. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum Tumor markers. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1075-82.
10. Gion M. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in Oncologia 2002. Milano: Biomeda 2002
11. Van Hingen HE, Chan DW, Hubl W, Miyachi H, Molin R, Pitzel L, et al. Analytical and clinical evaluation of an electrochemiluminescence immunoassay for the determination of CA 125. *Clin Chem* 1998; 44: 2530-6.
12. Bonfrer JMG, Korsel CM, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Hart GAM, Kenemans P. Clinical evaluation of the Byk LIA-mat CA125 II assay: discussion of a reference value. *Clin Chem* 1997;43:491-497.
13. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 Tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-5.
14. Lamerz R. CA15-3. In: Thomas L (Ed) *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books 1998.
15. Eskelinen M, Tikanoja S, Collan Y. Use of tumor markers CA 15-3, MCA and CEA in breast cancer diagnostics. *J Tumor Marker Oncology* 1989;4: 39-44.
16. Molina R, Filella X, Mengual P, Prats M, Zanon G, Daniels M et al. MCA in patients with breast cancer: correlation with CEA and CA 15-3. *Int J Biol Markers* 1990;5: 14-21.
17. Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Grau JJ, Joseph J et al. Mucin-like carcinoma associated antigen (MCA) in tissue and serum of patients with breast cancer: clinical applications in prognosis and disease monitoring. *Int J Biol Markers* 1993;8: 113-23.
18. Seregni E, Crippa F, Botti C, Bellotti MG, Bogni A, et al. Mucin-like carcinoma associated antigen (MCA) in breast cancer: clinical experience at the National Cancer Institute of Milan. *Int J Biol Markers* 1993;8: 124-9.
19. Lamerz R. AFP. In: Thomas L (Ed) *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books 1998.
20. Wagener C. CEA. In: Thomas L (Ed) *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books 1998.
21. Morell AR: CEA levels in non neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 160-6.
22. Gion M, Rampazzo A, Mione R, Bruscaignin G. Cost/effectiveness of carcinoembryonic antigen-importance of adequacy of routine requests of tumor markers malignancies. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 179-82.
23. Lopez JB, Royan GP, Lakhwani MN, Mahadaven M, Timor J. CA 72-4 compared with CEA and CA 19-9 as a marker of some gastrointestinal malignancies. *Int J Biol Markers* 1999; 14: 172-7.
24. Mann K, Hormann R. HCG in Thomas L (Ed) *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books 1998.
25. Lamerz R. NSE. In Thomas L (Ed) *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books 1998.
26. Lamerz R. TAG 72-4 in Thomas L (Ed) *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books 1998.
27. Schwartz MK. Biochemical markers in staging clinically organ confined prostate cancer. *Molecular oncology* 1997; 1: 129-32.
28. Steeber P, Dienemann H, Hasholzner U, Muller C, Poley S, Hofmann et al. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 689-94.
29. Pannall P, Kotasek D. *Cancer and Clinical Biochemistry*. London: ACB 1997.
30. Tumor Marker Expert Panel (ASCO). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-77.
31. Wittliff JL, Kaplan LA (eds). *Guidelines for the analytical performance and clinical utility of tumor markers*. NACB: Rye Brook, NY 1998.
32. Wu J, Nakamura R. *Human circulating tumor markers*. Chicago: ASCP 1997.
33. 42 CFR Part 410 Medicare Program; Negotiated Rulemaking: Coverage and Administrative Policies for Clinical Diagnostic Laboratory Services; Final Rule. *Federal Register / Vol. 66, No. 226 / Friday, November 23, 2001 / Rules and Regulations*
34. McGinley PJ, Kilpatrick ES. Tumour markers: their use and misuse by clinicians. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 643-7.
35. Smellie WSA. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? *Ann Clin Biochem* 2003; 40:585-92.