Il Percorso Assistenziale
L'appropriatezza diagnostica

Massimo Gion

Centro Regionale Biomarcatori
Dipartimento Patologia Clinica
AULS12 Venezia - Regione Veneto

Piano Sanitario Nazionale
1998-2000

Definizione di appropriatezza

- Appropriatezza clinica
- Appropriatezza organizzativa

Appropriatezza clinica
Esami diagnostici: uso inappropriato

- Per eccesso
  - costi diretti
  - costi indiretti
  - patologia iatrogena indotta
- Per difetto
  - malpractice

Alcuni fattori condizionanti il rischio di inappropriatezza nei test diagnostici

- Fase del percorso diagnostico (primo livello, approfondimento, …)
- Tipologia di paziente target
- Barriere che possono limitano l’accesso alla prestazione
- Possibilità di controllo (es. controllo sulla prescrizione con possibile analisi diretta di appropriatezza, …)

Aree diagnostiche in oncologia

- Visita clinica
- Diagnostica per immagini
- Anatomia patologica
- Caratterizzazione molecolare
- Esami di laboratorio (marcatori “tumorali”)

Visita clinica

- Fase: approccio di primo livello
- Target: in genere persona con sintomi
- Barriere: tempo, accessibilità al medico
- Possibilità di controllo: bassa

Rischio inappropriatezza per eccesso: basso

Diagnostica per immagini

- Fase: approccio di primo o secondo livello
- Target: in genere persona con sintomi
- Barriere: strutture, tempi di attesa, costo
- Possibilità di controllo: medio-alta

Rischio inappropriatezza per eccesso: medio

Mean annual increases in imaging use among all cancer types (1999 – 2006)

- Positron emission tomography: 35.9%-53.6%
- Bone density studies: 6.3%-20.0%
- Magnetic resonance imaging: 4.4%-11.5%
- Ultrasound: 0.7%-7.4%
- Conventional radiograph rates decreased or stayed the same

(Dinan MA et al, JAMA. 2010 Apr 28;303(16):1625-31)

Cost-effectiveness of Adding FDG-PET or CT to the Diagnostic Work-up of Patients With Stage III **Melanoma**. Bastiaannet E, et al. Ann Surg. **2012 Apr**;255(4):771-6

Cost-effectiveness of positron emission tomography/computed tomography in the management of advanced **head and neck cancer**. Kurien G, et al. J Otolaryngol Head Neck Surg**. 2011 Dec**;40(6):468-72.

Generating evidence for clinical benefit of PET/CT in diagnosing cancer patients. Vach W, et al. J Nucl Med. **2011 Dec**;52 Suppl 2:77S-85S

The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of **colorectal cancer**: a systematic review and economic evaluation. Brush J, et al. Health Technol Assess. **2011 Sep**;15(35):1-192, iii-iv.

Consistency of FDG-PET accuracy and cost-effectiveness in initial staging of patients with **Hodgkin lymphoma** across jurisdictions. Cerci JJ, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. **2011 Aug**;11(4):314-20

An economic evaluation of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of **breast cancer recurrence**. Auguste P, et al. Health Technol Assess. **2011 Apr**;15(18):iii-iv, 1-54.

Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in **early breast cancer**: systematic review and economic evaluation. Cooper KL, et al. Health Technol Assess. **2011 Jan**;15(4):iii-iv, 1-134.

A systematic review of PET and PET/CT in oncology: a way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? Langer A. BMC Health Serv Res. **2010 Oct** 8;10:283.

Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. Saif MW, et al. Yale J Biol Med. **2010 Jun**;83(2):53-65.

Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. Buck AK, et al. J Nucl Med Technol. **2010 Mar**;38(1):6-17.

Anatomia Patologica

- Fase: approccio di primo livello
- Target: persona con sospetto diagnostico
- Barriere: non significative
- Possibilità di controllo: elevata

Rischio inappropriatezza per eccesso: basso

Caratterizzazione molecolare

- Fase: approccio di secondo livello
- Target: paziente con diagnosi già eseguita
- Barriere: strutture, competenze, costi
- Possibilità di controllo: elevata

Rischio inappropriatezza per eccesso:
medio-basso

Marcatori “tumorali”

- Fase: approccio di primo livello
- Target: persone sintomatiche/asintomatiche
- Barriere: nessuna
- Possibilità di controllo: molto bassa

Rischio inappropriatezza per eccesso: molto elevato

Marcatori “tumorali”: un modello di studio

- Alti volumi di prestazioni
- Alti costi diretti (per volumi)
- Alti costi indotti
- Evidenze conflittuali
- Prescrittori molto eterogenei
- Elevato controllo informatico delle prestazioni eseguite

Marcatori “tumorali”: un modello di studio … per studiare cosa?

Ministero della Salute

Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario

Relazione sullo Stato Sanitario del Paese

2009-2010

Le risposte attuali del Servizio Sanitario Nazionale

7.1. Sistema Nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SiVeAS)

7.7. Appropriatezza delle prestazioni

…. Ricercare di indicatori in grado di misurare alcuni aspetti della qualità delle prestazioni e dell'utilizzo delle risorse sanitarie…

7.7. Appropriatezza delle prestazioni

…. Ricercare di indicatori in grado di misurare alcuni aspetti della qualità delle prestazioni e dell'utilizzo delle risorse sanitarie…

7.8. Appropriatezza e relative Linee guida nelle patologie oncologiche

- La definizione di criteri di appropriatezza in oncologia ed emato-oncologia rappresenta la base per l'omogeneizzazione delle prestazioni sanitarie su tutto il territorio nazionale.
- Ovviamente, per far sì che ciò avvenga, è necessario traslare in Linee guida condivise tali criteri di appropriatezza.

7.8. Appropriatezza e relative Linee guida nelle patologie oncologiche

- La definizione di criteri di appropriatezza in oncologia ed emato-oncologia rappresenta la base per l'omogeneizzazione delle prestazioni sanitarie su tutto il territorio nazionale.
- Ovviamente, per far sì che ciò avvenga, è necessario traslare in Linee guida condivise tali criteri di appropriatezza.

Marcatori “tumorali” come modello pilota per:

1. Ricercare indicatori per monitorare l’appropriatezza
2. Traslare in Linee guida condivise i criteri di appropriatezza

(Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010)

2003

La non-appropriatezza dei MMG

Analisi dell'appropriatezza della prescrizione dei biomarcatori tumorali in Medicina Generale

- Campione: 40 MMG, 6000 prescrizioni
- Collaborazione fra Regione Puglia (IRCCS Bari), Regione Veneto (CRIBT-IOV) e SIMG
- Progetto sostenuto dal Ministero della Salute
- Percentuale di non appropriatezza 58.7% in Puglia e 42.0% in Veneto
- Costo delle richieste inappropriate (proiezione su scala nazionale): 60 milioni di euro

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

1987- 2005

Approccio tradizionale

- Analisi retrospettiva di record clinici
- Applicabile su campioni medio-piccoli
- Non sfrutta l’opportunità di fruire dei grandi volumi di prestazioni disponibili
- Non si presta ad utilizzo sistematico o a traslazione su altre aree diagnostiche

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

Quali indicatori?

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

- Rapporto fra dati epidemiologici e numerosità di esami sentinella

PSA

Prostate cancer

Region	Prevalent cases	Expected PSA (*)	Surveyed PSA (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	12,757			
Toscana	14,821			
Puglia	6,998			

Data from Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Update 2008

Prostate cancer

Region	Prevalent cases	Expected PSA (*)	Surveyed PSA (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	12,757			
Toscana	14,821			
Puglia	6,998			

(*) assuming 2 test per year to all prevalent cases

Data from Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Update 2008

Prostate cancer

Region	Prevalent cases	Expected PSA (*)	Surveyed PSA (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	12,757	25,514		
Toscana	14,821	29,642		
Puglia	6,998	13,992		

(*) assuming 2 test per year to all prevalent cases

Data from Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Update 2008

Prostate cancer

Region	Prevalent cases	Expected PSA (*)	Surveyed PSA (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	12,757	25,514	**451,312**	
Toscana	14,821	29,642	**351,199**	
Puglia	6,998	13,992	**127,313**	

(*) assuming 2 test per year to all prevalent cases
(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

Data from Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Update 2008

Prostate cancer

Region	Prevalent cases	Expected PSA (*)	Surveyed PSA (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	12,757	25,514	**451,312**	**+ 1769%**
Toscana	14,821	29,642	**351,199**	**+ 1084%**
Puglia	6,998	13,992	**127,313**	**+ 809%**

(*) assuming 2 test per year to all prevalent cases
(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

Data from Reparto di Epidemiologia dei Tumori, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione delle Salute dell'Istituto Superiore della Sanità. Update 2008

CA19.9

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)		
Veneto	328			

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)		
Veneto	328	656		

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	
Veneto	328	656		

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	
Veneto	328	656	103,653	

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	328	656	103,653	**15,800%**

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	328		103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	328	**3,936**	103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	328	**3,936**	103,653	**2,633%**

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto			103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	2,233		103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	2,233	**7,776**	103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	2,233	**7,776**	103,653	**1,329%**

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric + colorectal cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto			103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric & CR cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric + colorectal cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	11,912		103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric & CR cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric + colorectal cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	11,912		103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric & CR cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric + colorectal cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	11,912	**27,104**	103,653	

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric & CR cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Pancreatic + gastric + colorectal cancer

Region	Prevalent cases	Expected CA19.9 (*)	Surveyed CA19.9 (&)	Δ % Sur./Exp.
Veneto	11,912	**27,104**	103,653	**382%**

(*) assuming **12** tests per year to all prevalent cases (pancreatic cancer)

(*) assuming **2** tests per year to all prevalent cases (gastric & CR cancer)

(&) projection to 100% of the sample (from surveyed data)

(Prevalence data from AIRTUM 2010)

Perchè l’inappropriatezza permane?

- Le inee guida si basano su studi primari spesso di bassa qualità che non portano a risultati consistenti. Pertanto, le linee guida:
  - assumono posizioni conservative
  - non sono flessibili
- Tuttavia, sul piano clinico persiste il bisogno di test efficaci per la diagnosi e il monitoraggio
- Questa situazione crea le basi per una richiesta inappropriata

Marcatori “tumorali” come modello pilota per:

1. Ricercare indicatori per monitorare l’appropriatezza
2. Traslare in Linee guida condivise i criteri di appropriatezza

(Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2009-2010)

Un approccio innovativo

Revisione e sintesi comparativa delle evidenze disponibili

Guida all’Uso Clinico dei Biomarcatori in Oncologia

"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

AIOM *Associazione Italiana di Oncologia Medica*

SIBioC *Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica*

BIOMEDIA
La condivisione del sapere

- **Promotori**:
  - Centro Regionale Biomarcatori, Azienda ULSS12 Veneziana, Regione Veneto, Associazione ABO, Venezia
  - Società Italiana di Biochimica Clinica (SIBioC)
  - Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

- **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

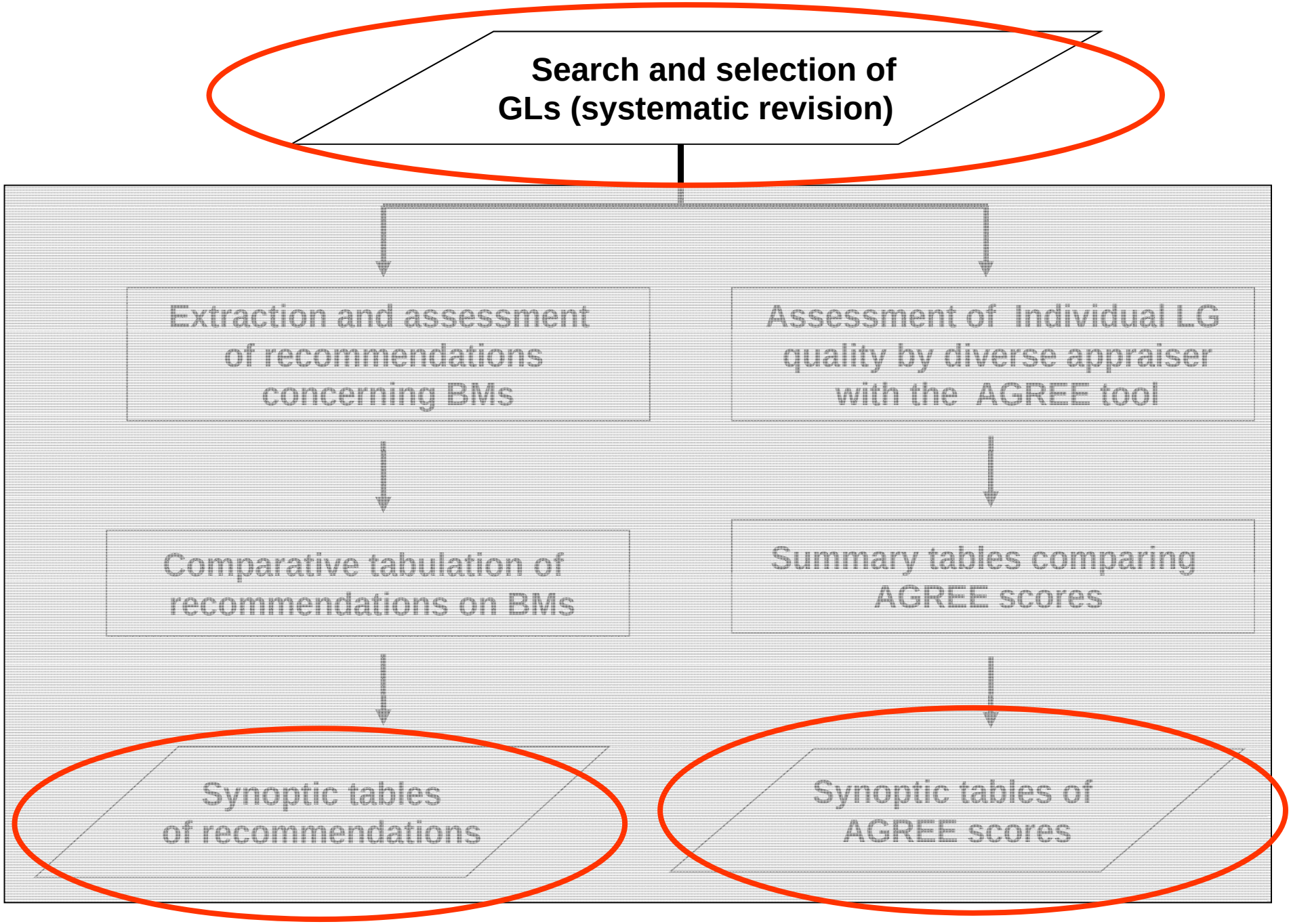
SOCIETA' SCIENTIFICA DI MEDICINA INTERNA
FADOI
FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

SIUrO
Società Italiana di Urologia Oncologica

Le evidenze disponibili
Linee Guida

- **Obiettivo**: aggiornamento della guida sulla base 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 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

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

Valutazioni AGREE

Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation

Lo strumento AGREE

Consta di 23 quesiti raggruppati in 6 aree tematiche

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

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

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 ?

- 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

Un esempio
Carcinoma del pancreas

Carcinoma del pancreas
Linee guida identificate

1. **AIOM 2009**. Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Carcinoma del pancreas esocrino. 2009
2. **ASCO 2006**. Locker GY, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006;24(33):5313-27
3. **ESMO 2009**. Cascinu S, Jelic S; ESMO Guidelines WG. Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009;20(S4):37-40
4. **NCCN 2009**. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2009

Carcinoma del pancreas
Scenari considerati dalle LG identificate

- Screening
- Diagnosi differenziale
- Bilancio di base
- Risposta al trattamento primario
- Riconoscimento precoce della progressione
- Monitoraggio terapia malattia avanzata

Carcinoma del pancreas
Screening

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
No	CA19.9 non raccomandato (Raccomandazione negativa)	ASCO	
No	/	AIOM	Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati

Carcinoma del pancreas
Diagnosi differenziale

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA19.9	Un incremento elevato può aiutare a distinguere la neoplasia avanzata da malattie benigne	AIOM, NCCN	NCCN: In caso di ittero ostruttivo, misurare dopo risoluzione dell'ittero mediante stent

Carcinoma del pancreas
Diagnosi differenziale

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA19.9	Un incremento elevato può aiutare a distinguere la neoplasia avanzata da malattie benigne	AIOM, NCCN	NCCN: In caso di ittero ostruttivo, misurare dopo risoluzione dell'ittero mediante stent
No	CA19.9 non raccomandato. Sensibilità e specificità non adeguate per uso diagnostico (Raccomandazione negativa)	ASCO, ESMO	ASCO, ESMO, NCCN: Bassa specificità: elevato anche in altre neoplasie o condizioni benigne. Bassa sensibilità: può non essere elevato nel caso di tumori piccoli. Può non essere espresso (falso negativo) in pazienti con genotipo Lewis a negativo (5% della popolazione)

Carcinoma del pancreas
Bilancio di base

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA19.9	Consigliato come valore basale pretrattamento e come indicazione prognostica	AIOM, ESMO, NCCN	NCCN: In caso di ittero ostruttivo, misurare dopo risoluzione dell'ittero mediante stent
No	Il CA19.9 da solo non è raccomandato per predire l'operabilità, né l'esito della resezione (Raccomandazione negativa)	ASCO	

Carcinoma del pancreas
Risposta al trattamento primario

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA19.9	Dopo la chirurgia come valore basale prima della radio-chemioterapia adiuvante	NCCN	
No	CA19.9 non raccomandato per valutare la radicalità chirurgica (Raccomandazione negativa)	ASCO	

Carcinoma del pancreas
Riconoscimento precoce della progressione

BM	**Sintesi delle Raccomandazioni**	**LG**	**Note**
CA19.9, CEA	Ogni 3-6 mesi per due anni durante il follow-up se inizialmente elevato	AIOM, NCCN	
CA19.9	Incrementi possono predire la ricaduta	ASCO	
No o CA19.9	L'opportunità del follow-up in termini di rischio/beneficio deve essere discussa con il paziente	ESMO	ESMO: Il riconoscimento precoce della ricaduta non offre vantaggi

Carcinoma del pancreas
Monitoraggio terapia malattia avanzata

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA19.9	Può essere misurato all'inizio del trattamento ed ogni 1-3 mesi	ASCO	Il CA19.9 non può tuttavia essere utilizzato come unico parametro decisionale nel monitoraggio della risposta alla terapia
CA19.9	Può essere utile nella gestione del trattamento della malattia avanzata	ESMO	
No	/	AIOM, NCCN	Scenario affrontato ma marcatori circolanti non considerati

Carcinoma del pancreas
Sintesi delle evidenze

- Scenari in cui i biomarcatori (BM) sono considerati → 6/6
- BM considerati → 1 + 1 (CA19.9 + CEA)
- Scenari in cui i BM sono raccomandati → 5/6
- Scenari con raccomandazioni concordanti sui BM → 1/6

Quale è l'elemento fortemente innovativo della Guida 2010 ?

- 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?

- Linee guida diverse possono fornire indicazioni a volte differenti su uno stesso scenario
- La Guida è uno strumento prodotto con metodi formalizzati e qualitativamente adeguati, ma flessibile

Esempio

Scenario

Diagnosi differenziale del carcinoma del pancreas

Carcinoma del pancreas
Diagnosi differenziale

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA19.9	Un incremento elevato può aiutare a distinguere la neoplasia avanzata da malattie benigne	AIOM, NCCN	NCCN: In caso di ittero ostruttivo, misurare dopo risoluzione dell'ittero mediante stent

Carcinoma del pancreas
Diagnosi differenziale

BM	Sintesi delle Raccomandazioni	LG	Note
CA19.9	Un incremento elevato può aiutare a distinguere la neoplasia avanzata da malattie benigne	AIOM, NCCN	NCCN: In caso di ittero ostruttivo, misurare dopo risoluzione dell'ittero mediante stent
No	CA19.9 non raccomandato. Sensibilità e specificità non adeguate per uso diagnostico (Raccomandazione negativa)	ASCO, ESMO	ASCO, ESMO, NCCN: Bassa specificità: elevato anche in altre neoplasie o condizioni benigne. Bassa sensibilità: può non essere elevato nel caso di tumori piccoli. Può non essere espresso (falso negativo) in pazienti con genotipo Lewis a negativo (5% della popolazione)

Carcinoma del pancreas
AGREE domain scores

Guidelines	Domain 1 Scope and Purpose	Domain 2 Stakeholder Involvement	Domain 3 Rigour of Development	Domain 4 Clarity and Presentation	Domain 5 Applicability	Domain 6 Editorial Independence
AIOM	52%	19%	25%	42%	22%	33%
ASCO	81%	48%	65%	77%	67%	63%
ESMO	61%	35%	55%	60%	33%	71%
NCCN	89%	42%	63%	83%	22%	67%

Carcinoma del pancreas
AGREE domain scores

Guidelines	Domain 1 Scope and Purpose	Domain 2 Stakeholder Involvement	Domain 3 Rigour of Development	Domain 4 Clarity and Presentation	Domain 5 Applicability	Domain 6 Editorial Independence
AIOM	52%	19%	25%	42%	22%	33%
ASCO	81%	48%	65%	77%	67%	63%
ESMO	61%	35%	55%	60%	33%	71%
NCCN	89%	42%	63%	83%	22%	67%

Esempio

Scenario

Diagnosi differenziale del carcinoma del pancreas

- **E’ giustificato fare o non fare il CA19.9**
- **Non è giustificato fare CEA, TPA, o altri marcatori**

Biomarcatori: verso un uso appropriato

Esperienze Pilota

- Analisi delle modalità d'uso ***Ricognizione 2008***
- Sintesi comparativa di raccomandazioni d'uso clinico ***Guida 2010***

La governance del percorso prescrittivo

Esperienze pilota



Programma

Avviato settembre 2011
“Tavolo di lavoro Interregionale”

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

Regioni partecipanti

- Liguria
- Lombardia
- Toscana
- Umbria
- Veneto

Obiettivi condivisi

1. Manutenzione strumenti di riferimento (“Guida”)
2. Ricognizione periodica dell’intensità di impiego dei biomarcatori
3. Sviluppo metodologia per confrontare intensità di impiego reale verso utilizzo teorico atteso
4. Sviluppo metodologia per la rilevazione dei danni iatrogeni indotti dalla prescrizione inappropriata
5. Monitoraggio della spesa diretta ed indiretta indotta dalla prescrizione inappropriata

Ministero della Salute

Direzione Generale del Sistema Informativo e Statistico Sanitario

Relazione sullo Stato Sanitario del Paese

2009-2010

Le risposte attuali del Servizio Sanitario Nazionale

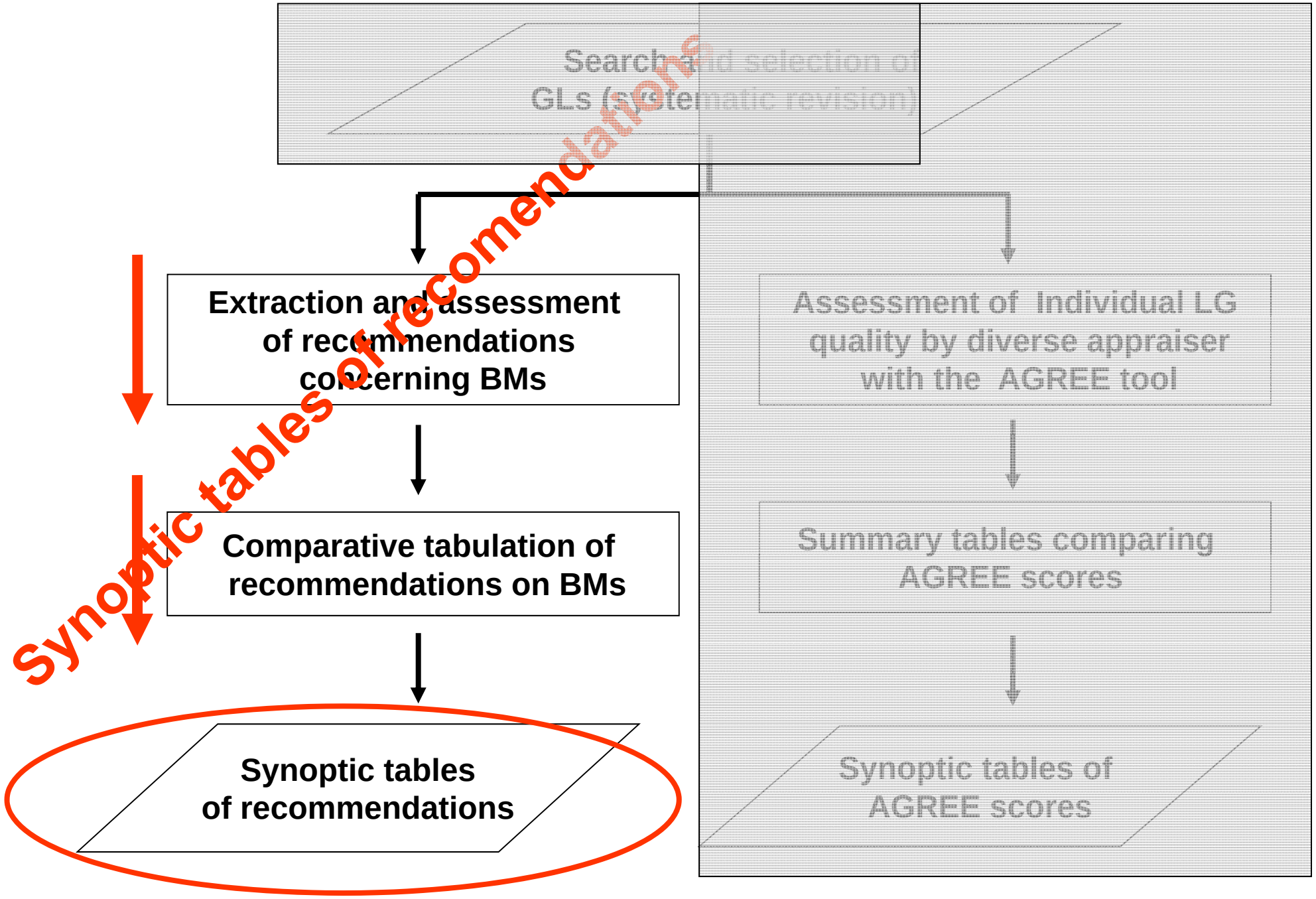
7.1. Sistema Nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SiVeAS)

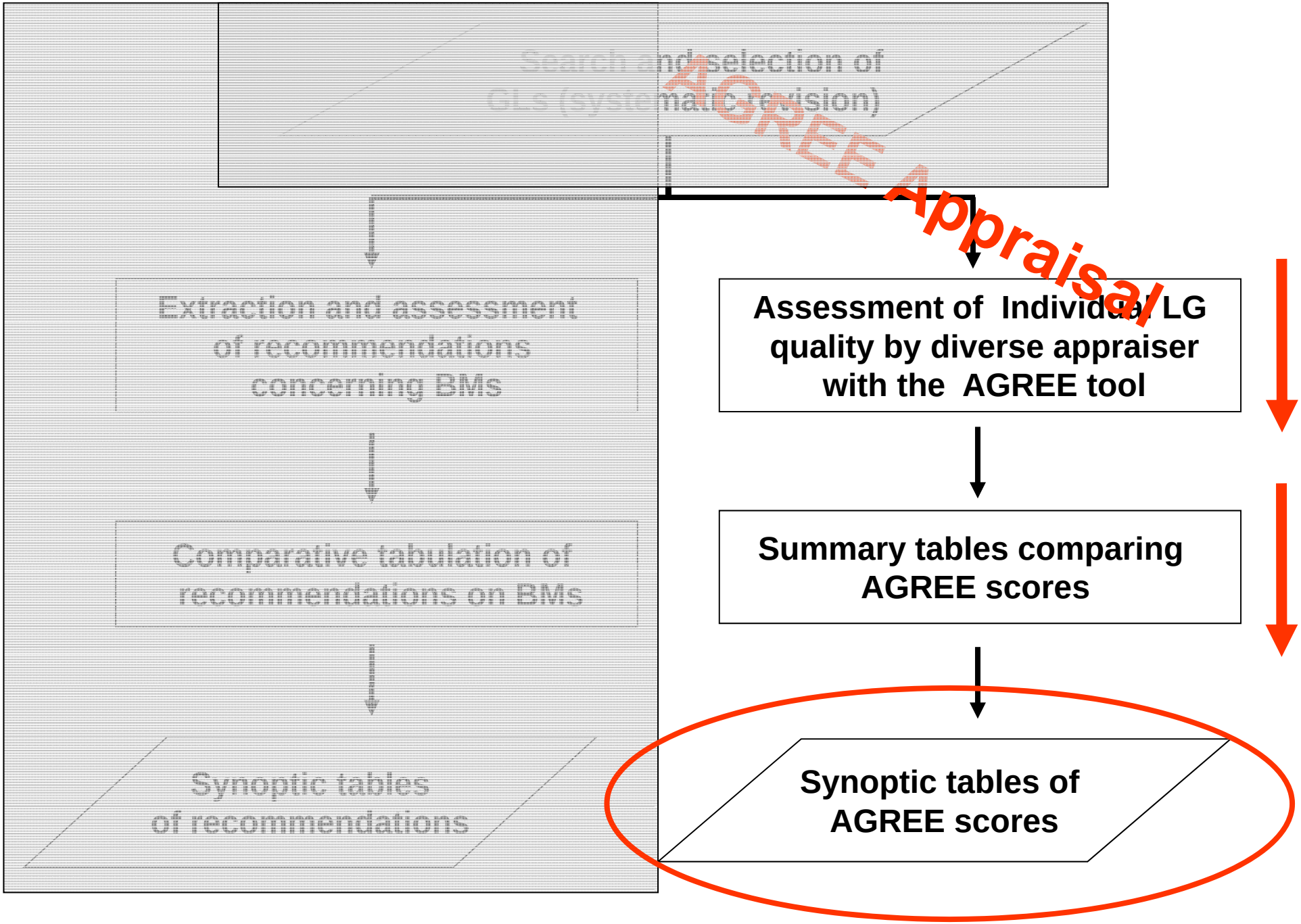
7.7. Appropriatezza delle prestazioni

…. Ricercare di **indicatori** in grado di misurare alcuni aspetti della qualità delle prestazioni e dell'utilizzo delle risorse sanitarie. …

… Definire le condizioni di erogabilità di quelle prestazioni caratterizzate da eccessiva variabilità e frequente inappropriatezza prescrittiva. …

Grazie per l’attenzione


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


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

Biomarcatori in oncologia - 2012

Cosa fare nella pratica clinica?

- Utilizzare i marcatori all'interno della "cornice" di evidenze disponibili
- Adottare meccanismi di aggiornamento permanente delle "evidenze"
- Rendere operativo un osservatorio permanente delle modalità d'uso

Appropriatezza

Un intervento sanitario è appropriato quando:

- è di efficacia provata da variabili livelli di evidenza;
- viene prescritto al paziente giusto, nel momento giusto e per la giusta durata;
- gli effetti sfavorevoli sono accettabili rispetto ai benefici

Appropriatezza organizzativa

Un intervento sanitario è appropriato:

- se viene erogato “consumando” un’appropriata quantità di risorse, con particolare riferimento al setting assistenziale ed ai professionisti coinvolti

Applicazione nel campo delel amnalisi di lavoratorio: POCT, hub and spoke, …

Mean annual increases in imaging use among all cancer types (1999 – 2006)

- Positron emission tomography: 35.9%-53.6%
- Bone density studies: 6.3%-20.0%
- Magnetic resonance imaging: 4.4%-11.5%
- Ultrasound: 0.7%-7.4%
- Conventional radiograph rates decreased or stayed the same

(Dinan MA et al, JAMA. 2010 Apr 28;303(16):1625-31)

Appropriatezza clinica

Un intervento sanitario è appropriato quando:

- è di efficacia provata da variabili livelli di evidenza;
- viene prescritto al paziente giusto, nel momento giusto e per la giusta durata;
- gli effetti sfavorevoli sono accettabili rispetto ai benefici

Applicabile per tutti gli esami di laboratorio

Comitato multidisciplinare di esperti

Emiliano Aroasio, Alessandro Battaggia, Alessandro Bertaccini, Roberto Biasioli, Francesco Boccardo, Massimo Brunetti, Alessandro Bulfoni, Roberto Buzzoni, Maurizio Cancian, Michele Cannone, Vanna Chiarion Sileni, Agostino Colli, Renzo Colombo, Mario Correale, Martino Cristoferi, Gaetano D'Ambrosio, Bruno Daniele, Francesca Di Fabio, Ruggero Dittadi, Massimo Falconi, Andrea Fandella, Antonio Fortunato, Bruno Franco Novelletto, Federico Franzoso, Angiolo Gadducci, Domenico Germano, Stefania Gori, Cinzia Iotti, Tiziano Maggino, Evaristo Maiello, Gianluca Masi, Adriano Paccagnella, Carmine Pinto, Francesco Ricci, Lorena Fabiola Rojas Llimpe, Giovanni Rosti, Gian Luca Salvagno, Maria Teresa Sandri, Mario Scartozzi, Vincenzo Scattoni, Marcello Tiseo, Valter Torri, Tommaso Trenti, Paolo Zola.

Comitato di revisione del lavoro di sintesi

Emiliano Aroasio, Alessandro Bertaccini, Roberto Biasioli, Francesco Boccardo, Roberto Buzzoni, Michele Cannone, Vanna Chiarion Sileni, Agostino Colli, Renzo Colombo, Mario Correale, Bruno Daniele, Massimo Falconi, Andrea Fandella, Antonio Fortunato, Stefania Gori, Cinzia Iotti, Lisa Licitra, Tiziano Maggino, Evaristo Maiello, Gianluca Masi, Adriano Paccagnella, Furio Pacini, Francesco Ricci, Giovanni Rosti, Maria Teresa Sandri, Mario Scartozzi, Vincenzo Scattoni, Marcello Tiseo, Valter Torri, Paolo Zola.

Contenuto del manuale 2002

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

Sono disponibili linee guida sui biomarcatori?

Una revisione sistematica condotta nel 2010 sulle line guida disponibili sui biomarcatori ha portato ad identificare almeno 55 linee guida relative all'uso clinico dei biomarcatori in 16 tipi diversi di tumore solido

Biomarcatori 2012

I medici seguono le linee guida?

Analisi della appropriatezza come surrogato della aderenza a linee guida