

DOCUMENTO CONGIUNTO DEL TAVOLO MMG/SPECIALISTI PER L'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DEI MARCATORI TUMORALI

Dott.ssa Cavallo Maria Rita (Laboratorio Analisi Ospedale Pinerolo) – **Dott.ssa Cosola Alda** (Area Ricerca e Formazione) – **Dott.ssa Favazza Nadia** (Area Ricerca e Formazione) – **Dott.ssa Gentilcore Elena** (Gastroenterologia Ospedale Pinerolo) – **Dott.ssa Gorzegno Gabriella** (Oncologia AOU S. Luigi Orbassano) – **Dott.ssa Pocciati Barbara** (Programmazione e Controllo di Gestione) – **Dott.ssa Vacca Francesca** (Urologia Ospedale Rivoli) – **Dott. Angelone Lorenzo** (Direttore Distretto Valli Chisone e Germanasca) – **Dott. Cruciano Nicola** (Urologia Ospedale Pinerolo) – **Dott. Marchetto Marco** (Medico Medicina Generale ASL TO3) – **Dott. Sergnese Giorgio** (Ematologia Ospedale Pinerolo) – **Dott. Sidoti Vincenzo** (Oncologia Ospedale Pinerolo)

Tutor: **Dott. Canta Marco** (Medico Medicina Generale ASL TO3)

Progettista e Coordinatore esterno: **Dott.ssa Milano Maria** (Medico Medicina Generale ASL TO3)

PREMESSA

La Regione Piemonte con il DGR 16-1829 del 07/04/2011 sull'Appropriatezza prescrittiva degli esami ematochimici dava indicazione alla ASL di inserire il protocollo suggerito tra le procedure interne delle ASL. Indicava inoltre di attivare, in accordo con le Organizzazioni rappresentative della Medicina Generale e della Pediatria, percorsi di formazione per rendere efficace l'utilizzo dei protocolli suindicati.

L'ASL TO3 decideva di inserire i protocolli imponendoli quali Progetto Obiettivo obbligatorio per il 2012 per la Medicina Generale.

All'interno della Commissione per la Formazione per la Medicina Generale veniva progettato un percorso di formazione sul campo per i Medici di Medicina Generale per rendere accettabile e realizzabile detto Progetto Obiettivo. Il presupposto era che una prescrizione più consapevole e aggiornata da parte dei Medici di Medicina Generale ed il coinvolgimento nel percorso anche dei Medici Specialisti, spesso induttori di prescrizioni anche inappropriate, avrebbe consentito di ottenere risultati migliori da un punto di vista sia di appropriatezza sia di riduzione dei costi con il grande valore aggiunto di attivare una comunicazione meno conflittuale e più collaborativa tra Medici di Medicina Generale, Specialisti ed ASL.

Nel 2012 i 430 Medici di Medicina Generale (MMG) dell'ASL TO3 hanno condiviso la conoscenza delle normative e delle indicazioni regionali rispetto agli esami a rischio di inappropriatezza, hanno analizzato i reports prodotti dall'ASL sulle prescrizioni individuali e di gruppo. Il processo formativo è stato sottoposto a valutazione di processo di impatto e di risultato (outcome), secondo il modello Procede – Preceed di L. Green e W. Kreuter. Il 98% dei MMG partecipanti ha raggiunto il risultato minimo definito. In realtà il risultato finale del progetto è stato superiore all'atteso per due ordini di ragioni: uno economico (la riduzione delle prescrizioni inappropriate superiore al 30% è stato valorizzato in 3 milioni di euro) ed uno professionale, con l'apertura di una profonda riflessione nei MMG sul tema dell'appropriatezza e più in generale sui margini di miglioramento dell'attività professionale. Sono state inoltre evidenziate alcune aree indicate come maggiormente induttrici di prescrizione di esami ematochimici a rischio di inappropriatezza: la ginecologia, la nefrologia, la reumatologia e l'oncologia. Per queste aree è stata richiesta l'attivazione di tavoli tecnici tra Medici di Medicina Generale, Medici Specialisti, Dirigenza dell'ASL e Metodologi della Formazione per la costruzione di Percorsi Diagnostici condivisi, concretizzati in Protocolli da adottare. Il documento avrebbe l'intento di proporre l'utilizzo di alcuni esami di laboratorio utili all'inquadramento diagnostico ed al monitoraggio delle patologie in esame, tenendo conto della necessità di ottimizzare le risorse in una logica di appropriatezza prescrittiva. Si sottolinea che non si intende fornire schemi di valore assoluto ma indicazioni di massima applicabili con competenza clinica nei quadri di presentazione comune, fermo restando che nelle situazioni complesse, atipiche ed inusuali il ragionamento clinico deve portare a cercare soluzioni appropriate al caso in oggetto.

INTRODUZIONE

Le presenti indicazioni sull'impiego dei marcatori tumorali nella pratica clinica sono il risultato di un lavoro effettuato da un gruppo costituito da Medici di Medicina generale, Medici di laboratorio e Specialisti, su indicazione dei Medici di Medicina Generale dell'ASL TO3 che hanno individuato quattro aree critiche relative all'appropriatezza prescrittiva. I markers tumorali son una di queste aree.

Esse sono basate sulla revisione della letteratura e in particolare delle più aggiornate linee guida in materia e costituiscono un indirizzo generale applicabile nella stragrande maggioranza dei pazienti. Esse non intendono tuttavia superare il giudizio clinico di ogni singolo medico e, in considerazione della variabilità individuale, non possono essere considerate esaustive per la totalità dei pazienti.

Numerosissimi lavori pubblicati in letteratura negli ultimi decenni hanno notevolmente ridimensionato l'accuratezza e l'utilità dei marcatori tumorali, in particolare nelle fasi di screening e diagnosi. Numerosi studi hanno inoltre dimostrato in diversi contesti clinici (in ospedale e sul territorio) un eccesso di prescrizioni di tali marcatori. Ciò comporta un significativo incremento della spesa sanitaria (sia legata all'effettuazione dei test stessi sia legata alle procedure strumentali, spesso invasive, indotte da un eventuale riscontro di valori alterati), ma soprattutto un ingiustificato aumento dell'ansia e della preoccupazione dei pazienti. Tutti i marcatori tumorali presentano una specificità e sensibilità molto basse e non sono quindi adatti per lo screening e la diagnosi delle neoplasie. Per esempio, è stato calcolato che viene posta diagnosi definitiva di neoplasia solo in un paziente ogni 250 con CEA aumentato! Anche quadri clinici aspecifici (per esempio l'astenia o il calo ponderale n.d.d) possono essere gestiti in maniera molto più efficace con un'accurata valutazione clinica del paziente, che consenta di individuare gli accertamenti strumentali e di laboratorio più utili in ogni singolo caso. In alcuni casi, addirittura, anche una diagnosi precoce non modifica la storia naturale e la relativa gestione clinica.

Viceversa, il controllo di alcuni marcatori neoplastici si rileva molto utile nel follow-up e nell'individuazione precoce della recidiva e della metastatizzazione di alcune neoplasie, ma in questo caso la letteratura evidenzia prescrizioni spesso insufficienti.

Il presente lavoro si propone dunque di essere una guida per un impiego più corretto dei marcatori tumorali, in modo da razionalizzare le risorse disponibili e ottenere un reale guadagno di salute per i pazienti.

Secondo le più recenti raccomandazioni, nessun marcatore tumorale è raccomandato nello screening, intendendo con tale termine un esame sistematico condotto nella popolazione nel suo insieme o in un sottogruppo di essa.

CARCINOMA DEL COLON-RETTO

FASE CLINICA	MARCATORI RACCOMANDATI	TEMPI	NOTE
SCREENING	nessuno		
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	nessuno		
STADIAZIONE	CEA		Se aumentato (>5 mg/mL) può indicare una prognosi sfavorevole
TRATTAMENTO	CEA	Nel pre-operatorio	Tuttavia, non può da solo porre indicazione o meno a terapia adiuvante
FOLLOW-UP (pz. in stadio I)	CEA	Ogni 6 mesi per 3 anni ogni 12 mesi il 4° e 5° anno	
FOLLOW-UP (pz. in stadio II e III)	CEA	Ogni 3 mesi per 3 anni ogni 6 mesi il 4° e 5° anno in seguito ogni anno	

Nel caso del Carcinoma del Colon-Retto le ultime linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) non individuano alcun momento clinico nel quale possa essere utile l'impiego del **Ca 19-9**. Alcuni recenti lavori, tuttavia, avrebbero indicato una sua utilità nel follow-up, ma sono necessari ulteriori studi di conferma.

CARCINOMA PROSTATA

<u>FASE CLINICA</u>	<u>MARCATORI RACCOMANDATI</u>	<u>TEMPI</u>	<u>NOTE</u>
SCREENING	nessuno		
STADIAZIONE	PSA	0	Immediatamente prima di ogni trattamento (RT, OT, chirurgia)
TRATTAMENTO	PSA	30-90 giorni	dopo chirurgia 1 dosaggio a 30 gg dopo radioter. 1 dosaggio a 90 gg
FOLLOW-UP dopo chirurgia radicale	PSA	ogni 4 mesi per 1 anno ogni 6 mesi dal 2° al 5° dal 6° anno ogni 12 mesi	
FOLLOW-UP dopo radioterapia	PSA	ogni 3 mesi per 1 anno dal 2° anno ogni 6 mesi	
FOLLOW-UP con ormonoterapia	PSA	90 giorni	Ridurre a 30-60 giorni in caso di progressione o cambio terapia

Dalle Linee Guida della European Association Urology (EAU)⁽⁸⁾: “Sulla base dei risultati di due grandi studi randomizzati, la maggior parte se non tutte le principali Società di Urologia concludono che attualmente un diffuso screening di massa per Carcinoma della prostata non è appropriato. ... (omissis)..... Inoltre, il test PSA negli uomini di età superiore ai 75 anni non è raccomandato perché il suo precoce rilevamento non avrebbe alcun impatto clinico”.

⁽⁸⁾ Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)

M. Babjuk (chair), M. Burger, R. Zigeuner, S. Shariat, B. Van Rhijn, E. Compérat, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou, M. Rouprêt

© European Association of Urology 2013

Si ritiene utile segnalare le raccomandazioni estrapolate dalle LG della Regione Piemonte che riguardano la prescrizione del solo PSA:

1. Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programmi di screening di popolazione per il carcinoma prostatico. Per le stesse motivazioni lo screening non dovrebbe essere proposto a livello individuale.
2. Non è opportuna l'esecuzione di test diagnostici quali il PSA, in ambito ospedaliero o ambulatoriale, sulla base unicamente del maggiore rischio legato all'età, in assenza di sospetto clinico, o di espressa richiesta del paziente, opportunamente informato sul rapporto tra benefici e rischi.
3. Non è raccomandata l'esecuzione del test di screening con PSA negli uomini di 75 anni o più o con una speranza di vita inferiore ai 10 anni.
4. La richiesta del PSA come test di screening in assenza di un sospetto clinico, anche se su espressa richiesta del paziente, deve essere accompagnata da parte del medico richiedente da adeguata informazione, sia delle limitate evidenze di efficacia di uno screening, sia dei rischi connessi all'iter diagnostico e terapeutico.

Cut-off di PSA, età specifici, proposti al congresso dell'European Association of Urology nel 2007

Classe di età	Valore soglia di PSA (ng/ml)
<50	2,0
50 – 59	3,0
60 – 69	4,0
70 +	7,0

FOLLOW-UP con il PSA in relazione al trattamento:

1. I soggetti sottoposti a trattamenti per il carcinoma prostatico dovrebbero essere attentamente valutati per identificare i possibili effetti collaterali e le complicanze delle terapie.
2. L'esecuzione di valutazioni seriate del PSA in corso di follow-up dovrebbero essere eseguite con la stessa metodica di analisi, preferibilmente presso uno stesso laboratorio.
3. La sola ripresa biochimica di malattia non deve necessariamente portare ad una modifica immediata della strategia terapeutica.

CARCINOMA DEL TESTICOLO

<u>FASE CLINICA</u>	<u>MARCATORI RACCOMANDATI</u>	<u>TEMPI</u>	<u>NOTE</u>
SCREENING	Non raccomandato		Possibile utilizzo nel testicolo ritenuto o nel criptorchide di: Alfa Feto Proteina - Beta-HCG - LDH
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Alfa Feto Proteina Beta-HCG LDH	0	indicativi tra seminoma e tumori germinali
STADIAZIONE	Alfa Feto Proteina Beta-HCG LDH	0	Immediatamente prima di intervento di orchifunicolectomia
TRATTAMENTO	Alfa Feto Proteina Beta-HCG LDH	5-7 giorni Alfa Feto-proteina 1-2 giorni Beta HCG	Decadimento marcatori dopo orchifunicolectomia
FOLLOW-UP	Alfa Feto Proteina Beta-HCG LDH	30-90 giorni	Modulata in base ad istologia e TNM Rischio concreto di ricaduta

EPATOCARCINOMA (HCC)

FASE CLINICA	MARCATORI RACCOMANDATI	TEMPI	NOTE
SCREENING	NESSUNO		
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	AFP	Talvolta utile nei casi in cui l'imaging e la clinica non siano dirimenti	Nella maggior parte dei casi è comunque necessaria una conferma bioptica
STADIAZIONE	NESSUNO		
TRATTAMENTO	NESSUNO		
FOLLOW-UP	AFP, (DCP)	In base alle condizioni cliniche	Non possono comunque sostituire le metodiche di imaging

Le ultime linee guida sia dell'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) sia dell'Associazione italiana per lo Studio del Fegato (AISF) raccomandano di utilizzare l'ecografia ogni 6 mesi come metodica di sorveglianza per l'epatocarcinoma (Hepatocellular carcinoma, HCC) nei pazienti a rischio (pazienti affetti da cirrosi da qualsiasi eziologia e alcune categorie di pazienti con epatite cronica virale). In considerazione dello scarso guadagno in termini di sensibilità, non vi è attualmente alcuna indicazione ad associare l'alfafetoproteina (AFP) o altri marcatori tumorali nella sorveglianza.

Nel follow-up post-trattamento chirurgico o locoregionale dell'HCC possono essere talora utilizzati l'AFP oppure altri marcatori come la des-gamma-carbossiprotrombina (DCP), ma essi non possono comunque in alcun modo sostituire le metodiche di imaging.

K PANCREAS

FASE CLINICA	MARCATORI RACCOMANDATI	TEMPI	NOTE
SCREENING	nessuno		
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	nessuno		
STADIAZIONE	nessuno		
TRATTAMENTO	nessuno		
FOLLOW-UP	Ca 19-9		Può in alcuni casi essere effettuato in corso di chemioterapia o per predire la recidiva precoce, ma è sempre comunque necessaria una conferma strumentale.

Secondo le ultime linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) la determinazione del solo Ca 19-9 non è sufficiente per stabilire l'operabilità dell'adenocarcinoma del pancreas e le sue eventuali possibilità di successo.

CARCINOMA TIROIDE

<u>FASE CLINICA</u>	<u>MARCATORI RACCOMANDATI</u>	<u>TEMPI</u>	<u>NOTE</u>
SCREENING	Nessuno		
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Calcitonina ¹		nel <u>Ca midollare</u> (nella patologia nodulare – alta sensibilità)
STADIAZIONE			
TRATTAMENTO			
FOLLOW-UP (in terapia soppressiva con L-tiroxina)	Tireoglobulina		nel <u>Ca differenziato</u> ² (elevata correlazione con andamento malattia)
FOLLOW-UP	Calcitonina		nel <u>Ca midollare</u>

¹ Nella diagnosi il dosaggio della CT in soggetti con patologia nodulare svela un numero non trascurabile di carcinomi midollari, la maggior parte dei quali in fase precoce e quindi aggredibile radicalmente.

² Nei tumori che esordiscono in uno stato intermedio di differenziazione (ca a cellule ossifile, ca a cellule alte, etc) o che si dedifferenziano durante la loro evoluzione il dosaggio della TG può sottostimare l'effettivo carico neoplastico.

CARCINOMA OVAIO

FASE CLINICA	MARCATORI RACCOMANDATI	TEMPI	NOTE
SCREENING	Nessuno		
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	Ca 125		D.D. di masse pelviche: in associazione ad ecografia transvaginale nel sospetto di Ca ovaio
STADIAZIONE	//		
TRATTAMENTO	Ca 125	Per valutare la risposta alla terapia	
FOLLOW-UP	Ca 125	ogni 3-4 mesi x 1 anno poi ogni 4-5 mesi x 1 anno poi ogni 6 mesi x 3-5 anni	

CARCINOMA MAMMELLA

Per quanto riguarda il **Ca 15.3** nel Follow Up della mammella (che i colleghi MMG vedono prescritto dai centri Oncologici) secondo le linee guida AIOM "esistono diverse argomentazioni valide per sconsigliare l'utilizzo routinario dei marcatori tumorali sierici durante la fase di FU attivo: in primo luogo la limitata specificità e sensibilità; in secondo luogo l'assenza di studi clinici prospettici randomizzati che dimostrino una relazione tra anticipazione diagnostica e prognosi". (AIOM Neoplasie della mammella 2012).

BIBLIOGRAFIA:

- 1) http://www.reteoncologica.it/linee_guida.asp
- 2) Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313-5327
- 3) Arioli D, Pipino M, Boldrini E, et al. Tumor markers in internal medicine: a low-cost test or an unnecessary expense? A retrospective study based on appropriateness. *Intern Emerg Med* 2007; 2:88-94
- 4) Bolondi L, Cillo U, Colombo M, et al. Position paper of the Italian Association for the study of the Liver (AISF): the multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liv Dis* 2013; 45:712-723
- 5) Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: i marcatori nelle diverse neoplasie - Parte II. Massimo Gion, Chiara Trevisiol, Silvia Pregno, Aline S.C. Fabricio a nome dei Gruppi e Comitati di Progetto della Guida. *Biochim Clin* 2011; 35, n. 1-4.