Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia: metodologia e chiave di lettura

Massimo Gion[1], Chiara Trevisiol[1,2], Silvia Pregno[3], Aline S.C. Fabricio[1,2] a nome dei Gruppi e Comitati di Progetto della Guida*

[1]Centro Regionale Biomarcatori, U.O. Laboratorio Analisi, Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda ULSS 12 Veneziana, [2]Fondazione ABO, Venezia

[3]GRADE Working Group, Cochrane Methodology Review Group, Castelvetro di Modena, MO

**L'elenco completo di tutti gli Autori e Collaboratori della Guida è pubblicato su Biochim Clin 2011;35:91-3.*

ABSTRACT

Guidelines for clinical use of biomarkers in oncology: methodology and reading key. A consistent inappropriateness of biomarkers use in clinical practice is still widely observed after several decades from their discovery and limited economic resources require strategies to translate the knowledge on their clinical utility and limitations to users. On the other hand, scientific information on biomarkers is increasingly available. In this contribution, evidence-based instruments to improve appropriateness are described with a deep explanation of evidence-based guideline characteristics and guideline critical appraisal with the AGREE instrument. We present the process developed to produce synthesis of recommendations for clinical use of biomarkers for all clinical spectra (screening, diagnosis, prognosis, and management), with the purpose of representing systematic and critically appraised comparison of guidelines addressing similar topic areas and facilitate the use of guidelines by end-users in a independent and critical way. The project has involved 60 professional figures with expertise in different health and economic fields. A systematic revision of the literature concerning guidelines has been conducted by two independent reviewers of the working group, searching in different databases and scientific web sites. Recommendations regarding biomarkers have been synthesised into synoptical tables. The critical appraisal of each selected guideline has been conducted using the AGREE instrument by at least three independent clinicians of the multidisciplinary expert group. The description of synoptical and AGREE table characteristics and the list of documents analysed is provided.

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI UTILIZZATI

Parametri ematochimici

5-HIAA	Acido idrossiindolacetico
AbTg	Anticorpi anti-tireoglobulina
ACTH	Ormone adrenocorticotropo
AFP	α-fetoproteina
CA 15.3	Antigene carboidratico 15.3
CA 19.9	Antigene carboidratico 19.9
CA 27.29	Antigene carboidratico 27.29
CA 125	Antigene carboidratico 125
CEA	Antigene carcinoembrionario
CgA	Cromogranina A
Ct	Calcitonina
CTC	Cellule tumorali circolanti
DHEA-S	Deidroepiandrosterone solfato
ECD HER2	Dominio extracellulare di HER2
HAMA	Anticorpi umani anti-immunoglobulina murina
hCG e β-hCG	Gonadotropina corionica umana e subunità β
HER2	Recettore umano per il fattore di crescita epidermico 2
IgM	Immunoglobuline M
LDH	Lattato deidrogenasi
MIA	Melanoma inhibitory activity
MUC-1	Mucin 1 (cell surface associated mucin)
NSE	Enolasi neurone specifica
PAP	Fosfatasi acida prostatica
PSA	Antigene prostatico specifico
PSA L/T	Rapporto PSA libero su PSA totale
SCCA	Squamous cell carcinoma-associated antigen
Tg	Tireoglobulina
TSH	Ormone tireostimolante
VEGF	Fattore di crescita vascolare endoteliale
VES	Velocità di eritrosedimentazione
VIP	Peptide intestinale vasoattivo

Organizzazioni, Società, Gruppi cooperativi

ACCP	American College of Chest Physicians
ACN	Australian Cancer Network
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society

Corrispondenza a: Massimo Gion, Centro Regionale Biomarcatori, U.O. Laboratorio Analisi, Dipartimento di Patologia Clinica, Azienda ULSS 12 Veneziana, Campo Santi Giovanni e Paolo, 30122 Venezia. Tel. 0415294260, Fax 0415294910, E-mail massimo.gion@ulss12.ve.it

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATA	American Thyroid Association
EMEA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNLG	Sistema Nazionale Linea Guida

Miscellanea

CAS	Chemical abstract service
CC	Consensus conference
CRM 457	Human thyroglobulin reference material 457
DT	Tempo di raddoppio
EBG	Linea guida evidence-based
EBM	Evidence-based medicine
ER	Esplorazione rettale
FMTC	Carcinoma midollare tiroideo familiare
FNAC	Fine needle aspiration cytology
HCC	Epatocarcinoma
HTA	Health technology assessment
IRP	International reference preparation
LG	Linea guida
LoE	Level of evidence
MTC	Carcinoma midollare della tiroide
NEBG	Linea guida non evidence-based
NSCLC	Tumore non a piccole cellule del polmone
NSGCT	Tumori germinali non seminomatosi del testicolo
PCR	Reazione a catena della polimerasi
PET	Tomografia a emissione di positroni
Qaly	Quality adjusted life years
RMI	Risk of malignancy index
RT-PCR	Reazione a catena della polimerasi in tempo reale
SCLC	Tumore a piccole cellule del polmone
SI	Standard internazionale
SoR	Strength of recommendation
TAC	Tomografia assiale computerizzata

METODOLOGIA UTILIZZATA PER AGGIORNARE LA GUIDA

Introduzione

Negli ultimi anni la comunità scientifica si è dotata di diversi strumenti per la valutazione dell'appropriatezza e delle nuove tecnologie cui è strettamente connesso il problema dell'aggiornamento degli operatori sanitari e dell'informazione ai pazienti, basati su un'effettiva e reale valutazione delle innovazioni e delle ricerche relative. Già nel 1995 Mulrow ricordava che ogni anno nella letteratura biomedica venivano pubblicati più di due milioni di articoli in più di 20.000 riviste. Ai problemi posti dall'enorme numero di informazioni con cui il mondo medico deve confrontarsi si è cercato di rispondere con diverse soluzioni: riviste di pubblicazione secondaria, revisioni sistematiche, rapporti di "health technology assessment", linee guida (LG) e ancora più recentemente i cosiddetti "point of care products". Tutto questo ha reso sempre più cogente il problema della validità e attendibilità delle sintesi di letteratura in quanto il rischio di riduzionismo e ipersemplificazione da un lato e di franca "manipolazione interessata" dall'altro devono essere il più possibile controllati, sottolineando la necessità di acquisire e favorire l'applicazione di strumenti atti alla valutazione critica delle informazioni.

A partire da queste schematiche considerazioni di "background", la presente Guida si pone l'obiettivo di diffondere una cultura generale sull'utilizzo dei marcatori in oncologia, di fondamentale importanza in un contesto privo di regolamentazione come quello diagnostico (infatti l'EMEA non regola tale mercato), dove l'acquisizione di consapevolezza appare l'unico metodo per regolamentare l'utilizzo prescrittivo. A tal fine, la Guida versione 2002 è stata aggiornata attraverso la valutazione, il confronto e la sintesi delle principali LG disponibili su ciascuna delle patologie oncologiche trattate, utilizzando un approccio esplicito, trasparente, rigoroso e multidisciplinare. La valutazione della qualità metodologica delle LG è stata effettuata mediante lo strumento "Appraisal of guidelines for research and evaluation" (AGREE) con l'obiettivo di fornire al lettore uno strumento di riferimento, aggiornato e metodologicamente affidabile, per una lettura critica delle caratteristiche di validità e trasferibilità delle LG selezionate.

Gli strumenti per il miglioramento dell'appropriatezza e per la produzione delle raccomandazioni nella pratica clinica

In un contesto nazionale e internazionale, caratterizzato da un grave squilibrio tra domanda di salute e limitatezza delle risorse economiche e crescita dei costi, è prioritario per i sistemi sanitari il miglioramento dell'appropriatezza clinica e organizzativa sia nella pratica clinica che in sanità pubblica. Già più di trent'anni fa Archibald Cochrane, padre della medicina basata sulle prove ("evidence-based medicine", EBM), invitava a soffermarsi sulla definizione di appropriatezza come una sintesi di efficacia, efficienza e opportunità, ma aggiungeva anche che, senza la sicurezza di essere stati efficaci, è inutile preoccuparsi di essere efficienti.

Diversi sono gli strumenti per il miglioramento dell'appropriatezza e la produzione di raccomandazioni nella pratica clinica. Di seguito sono brevemente descritte le loro caratteristiche salienti.

Le LG trattano un tema clinico vasto, che può essere suddiviso in quesiti di tipo clinico, organizzativo e gestionale, per i quali sono disponibili dati in buona quantità a favore o contro, e hanno come obiettivo la formulazione di raccomandazioni di tipo sia clinico che organizzativo. Il modello della "consensus conference"

(CC) viene invece utilizzato per formulare raccomandazioni per la pratica clinica e per lo sviluppo di linee di ricerca su temi limitati a pochi quesiti clinici. L'"health technology assessment" (HTA) valuta una tecnologia specifica ad impatto complesso sul sistema sanitario rispetto ai suoi temi clinici, organizzativi, gestionali ed economici, attraverso competenze professionali differenti al fine di sviluppare un modello atto a prevederne utilizzo e gestione. Sono da ricordare inoltre i cosiddetti criteri di appropriatezza, utilizzati quando il tema da trattare è molto specifico e si vogliono produrre raccomandazioni per un uso mirato al singolo paziente. Le raccomandazioni così prodotte riguardano in generale cure e interventi e non percorsi assistenziali complessi e possono essere usate per produrre criteri di audit clinico. Negli ultimi anni sono stati sviluppati dei prodotti informativi noti come "point of care products" volti a supportare il medico nel decidere quale intervento proporre al letto del paziente. Tra i più noti ricordiamo: Clinical Evidence, UpToDate, DynaMed, eMedicine, ecc. Non va infine dimenticato che le revisioni sistematiche rappresentano il fondamento degli strumenti per il miglioramento dell'appropriatezza, perché offrono una valida soluzione all'identificazione, alla valutazione critica, alla sintesi e alla presentazione chiara e accessibile delle prove derivanti dalla ricerca.

Caratteristiche delle linee guida "evidence based" e criticità nella loro produzione

Un particolare approfondimento meritano le LG che costituiscono lo strumento di miglioramento dell'appropriatezza scelto per l'aggiornamento della presente Guida. L'"Institute of Medicine" statunitense, già nel 1990, definiva le LG come "raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni degli esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche". Con il tempo si è reso necessario evidenziare le caratteristiche che distinguono le LG "evidence-based" (EBG) da quelle "non evidence-based" (NEBG) e che si riferiscono all'importanza attribuita dagli estensori delle stesse a tre questioni epistemologiche: la multidisciplinarietà del gruppo responsabile della produzione della LG, la valutazione sistematica delle prove scientifiche disponibili quale base per le raccomandazioni formulate, la classificazione delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono. Accanto a questi tre requisiti, ve ne sono altri che condizionano l'applicabilità e l'accettazione di una EBG. Tra questi: il rispetto di criteri minimi di chiarezza, la flessibilità e l'applicabilità, la definizione di indicatori per monitorare e valutare gli esiti dell'adozione della LG in termini di efficienza nell'uso delle risorse e di efficacia nel conseguimento degli obiettivi clinici desiderati.

Molteplici schemi di "grading" sono stati proposti nel corso degli anni per le LG, spesso gravati da elementi di debolezza nell'elaborazione epistemologica e di confusione nella rappresentazione del loro significato. Tutto ciò ha comportato la messa in discussione dell'applicazione rigida e acritica dei tradizionali "livelli di evidenza" e indotto alla necessità di migliorare e standardizzare le attuali gerarchie delle prove, abolendo i concetti classici di "gerarchie" dei livelli di evidenza e "forza della raccomandazione", per concentrarsi sull'insegnamento ai medici dei principi della ricerca così da permettere loro la valutazione critica dei risultati della stessa. La ricerca metodologica è stata ed è molto attiva in questo ambito da almeno un decennio, portando anche all'elaborazione di una nuova metodologia per la produzione di raccomandazioni denominata "Grading of recommendations assessment, development, and evaluation" (GRADE), oggi utilizzata dalle principali istituzioni scientifiche mediche in tutto il mondo, che ha come vantaggi l'esplicitazione dei passaggi concettuali e pratici, l'accettazione di una maggiore complessità e l'imposizione di un rigore metodologico ad un processo generalmente condotto all'insegna del "fai da te".

Lo strumento AGREE per la valutazione della qualità delle linee guida

Perché è necessario valutare criticamente la qualità delle LG? E perché farlo con il criterio di un approccio multidisciplinare? Per rispondere alla prima domanda è importante ricordare che una LG è una forma di intervento che può potenzialmente interessare un grande numero di pazienti. È quindi necessario che chi la applica possa aver fiducia nelle sue raccomandazioni, così come le Società Scientifiche e le Agenzie Governative devono assicurarsi che esse siano di buona qualità e affidabili prima di raccomandarne l'uso. È bene qui ricordare che per qualità di una LG s'intende la valutazione dell'adeguata considerazione dei potenziali errori sistematici ("bias") presentatisi nel corso dell'elaborazione stessa, della validità interna ed esterna delle raccomandazioni e della loro applicabilità nella pratica clinica. Questi aspetti comprendono una valutazione dei benefici, dei rischi e dei costi dei comportamenti clinici indicati dalle raccomandazioni, così come una valutazione delle implicazioni pratiche ed etiche che ne possono derivare. Si può quindi affermare che la valutazione della qualità richiede la formulazione di giudizi sui metodi adottati per la elaborazione della LG, sul contenuto delle raccomandazioni finali e sui fattori inerenti la loro adozione nella pratica.

Per valutare la qualità di una LG in modo valido è necessario far uso di uno strumento a sua volta valido e dotato di criteri espliciti. Come già anticipato nel paragrafo introduttivo è stato scelto, proprio perché rispondente alle suddette caratteristiche, lo strumento AGREE nella sua versione italiana (Agenzia Sanitaria Regionale Emilia-Romagna, 2001), per fornire ai professionisti sanitari un confronto ragionato delle principali LG disponibili sulla scena internazionale come necessario completamento della presentazione di un quadro sintetico in forma tabulata delle stesse.

Esso fornisce una valutazione della qualità della LG come probabilità che riesca a sortire gli obiettivi auspicati, valutandone tanto la qualità di quanto esplicitamente riportato, che alcuni aspetti delle raccomandazioni. Tale strumento può essere applicato a LG di ogni area clinica (prevenzione, diagnosi, trattamento) ponendosi più obiettivi: fornire una struttura sistematica per la valutazione critica della qualità delle LG, aiutare gli estensori di LG nel seguire una metodologia strutturata e rigorosa di produzione, aiutare i "policy makers" nel decidere quali LG raccomandare per la pratica clinica, aiutare gli operatori sanitari a valutare le LG prima di adottarle nella pratica e infine fornire a chi è impegnato in attività di formazione per operatori sanitari uno strumento per favorire e incrementare le loro capacita critiche. Per la descrizione della struttura e uso di questo strumento si rimanda al capitolo "Chiave di lettura delle tavole di sintesi" (pag. 314).

L'approccio valutativo delle LG attraverso l'utilizzo di AGREE è stato, negli ultimi anni, ampiamente utilizzato in molti settori della medicina ed è oggetto di numerose pubblicazioni internazionali ed anche strumento per la produzione di banche dati comparative di LG sia a livello internazionale (vedi il modello della "National Guideline Clearinghouse" statunitense realizzata dalla "Agency for Healthcare Research and Quality" in collaborazione con la "American Medical Association" e con la "American Association of Health Plans") che nazionale (vedi il Sistema Nazionale per le Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità).

Per rispondere alla seconda domanda iniziale ("perchè valutare la qualità delle LG con un approccio multidisciplinare?") è necessario ricordare che la valutazione multidisciplinare permette di offrire agli operatori sanitari fruitori della Guida un quadro valutativo ampio e sfaccettato delle LG analizzate, volto ad un confronto il più ampio possibile tra culture professionali diverse, ma tutte interessate ai risvolti prescrittivi dei marcatori oncologici.

In conclusione, l'utilizzo dello strumento AGREE associato alla produzione di tavole sinottiche e di sintesi delle raccomandazioni permette di:

- descrivere quali siano le raccomandazioni attualmente disponibili per ogni scenario considerato nella Guida;
- descrivere quali siano i livelli di evidenza sottesi a tali raccomandazioni e la loro forza attraverso le tavole sinottiche comparative delle raccomandazioni corredate dai livelli delle prove - "level of evidence" (LoE) - e dalla forza delle raccomandazioni - "strength of recommendation" (SoR) - nonchè attraverso le tavole sinottiche comparative di approfondimento della qualità metodologica (vedi materiale di approfondimento online sul sito www.fondazioneabo.org/science);
- valutare la qualità di quanto riportato nelle LG selezionate, la qualità di alcuni aspetti delle raccomandazioni e la qualità del rigore metodologico con cui sono state sviluppate (grazie all'applicazione di AGREE da parte dei membri del comitato multidisciplinare di esperti e alle tabelle comparative dei punteggi area-specifici;
- valutare se, e con che grado di esplicitazione, le raccomandazioni sono adeguatamente corredate da indicatori che ne consentano la verifica nell'applicazione pratica, fondamentale per valutarne l'impatto concreto sui contesti organizzativi e sugli esiti clinici dei pazienti;
- fornire ai lettori/fruitori della Guida 2010 la possibilità di acquisire le capacità critiche necessarie a valutare in che misura le LG disponibili siano sufficientemente valide dal punto di vista scientifico per essere prese in considerazione per una loro applicazione nella pratica.

Come si è sviluppato il lavoro

Il progetto si è avvalso del contributo di un totale di 61 professionisti tra rappresentanti delle principali discipline clinico-sanitarie implicate nella valutazione e nell'uso dei marcatori circolanti, esperti metodologi di EBM, economisti sanitari e ricercatori specializzati nel campo dei biomarcatori, molti dei quali rappresentavano Società Scientifiche interessate al problema. Le attività specifiche all'interno del progetto sono state sviluppate organizzando diversi gruppi di lavoro, di seguito descritti, che hanno operato in modo coordinato e complementare.

Gruppo direttivo del progetto

Ha avuto il ruolo di individuare lo scopo del progetto, individuare e nominare i membri del comitato tecnico-scientifico, del gruppo di lavoro e dei due comitati di esperti, supervisionare e approvare il processo e la versione finale del lavoro.

Comitato tecnico-scientifico

Ha definito e testato il processo di aggiornamento della Guida, ha elaborato le strategie di ricerca e ha supervisionato, monitorato e commentato tutte le fasi di produzione delle tavole di sintesi delle raccomandazioni e di quelle metodologiche.

Gruppo di lavoro

Composto da biologi, farmacologi, clinici, laboratoristi e metodologi. Questi hanno ricercato e selezionato le evidenze, estratto i dati e tabulato le raccomandazioni nelle tavole sinottiche master delle raccomandazioni, lavorato alla produzione delle tavole di sintesi delle raccomandazioni e della qualità metodologica, lavorato all'analisi delle risposte del comitato multidisciplinare ed elaborato gli "score" AGREE, contribuito alla compilazione del testo della presente Guida.

Comitato multidisciplinare di esperti

Composto da esperti oncologi, laboratoristi, ginecologi, urologi, internisti, medici di medicina

generale, radioterapisti, chirurghi e economisti sanitari. Ha valutato criticamente con lo strumento AGREE la qualità delle LG selezionate e partecipato alla verifica e conferma del processo di aggiornamento.

Comitato di revisione del lavoro di sintesi

Esperti clinici e laboratoristi che hanno revisionato le tavole di sintesi delle raccomandazioni per la correttezza clinica delle informazioni contenute.

Segreteria di redazione

Ha svolto compiti di carattere gestionale-organizzativo nello svolgimento del progetto, supportato le attività redazionali e controllato gli aspetti formali del prodotto editoriale.

Molte delle consultazioni e comunicazioni necessarie per lo sviluppo del processo, per lo svolgimento del lavoro in tutte le sue fasi e la stesura del manoscritto sono avvenute principalmente tramite posta elettronica, contatti telefonici, anche in conferenza, e utilizzando una piattaforma elettronica per la distribuzione, la messa in condivisione e lo scambio dei documenti e dei commenti sugli stessi. Nella stessa piattaforma sono caricate le informazioni dettagliate sulla metodologia utilizzata (www.fondazioneabo.org/science).

Il progetto è partito con una fase pilota iniziale durante la quale il modello di valutazione delle informazioni è stato sviluppato e testato su un numero ridotto di patologie e quindi discusso collegialmente durante una riunione plenaria che ha visto coinvolti tutti i partecipanti al progetto. Successivamente, il processo approvato è stato applicato a tutti gli argomenti (Figura 1).

Ricerca e selezione delle linee guida

Le LG sono state identificate e selezionate attraverso una revisione sistematica della letteratura comune per tutti gli argomenti della presente Guida. Si sono cercate raccomandazioni con marcatori circolanti definiti come sostanze prodotte dall'organismo e misurabili nel sangue che forniscono indicazioni per la prevenzione secondaria delle patologie tumorali e il "management" clinico del paziente affetto da tumori solidi. La ricerca si è focalizzata alle patologie già contenute nella Guida 2002 in popolazione generale e adulta. Sono quindi stati esclusi i marcatori misurabili in fluidi biologici diversi dal sangue o suoi derivati (come urine, fluidi pleurico, pancreatico, saliva, feci), in bambini, nella popolazione anziana e in donne in gravidanza, oltre che tutte le neoplasie di origine ereditaria.

La ricerca è stata condotta nell'autunno 2009 (mesi di settembre e ottobre) tramite strategia di ricerca per parole chiave, specifica per ciascuna delle banche dati bibliografiche di LG consultate, e con ricerca manuale nelle stesse, in siti internet di Agenzie Sanitarie governative e di Società Scientifiche produttrici di LG. Si

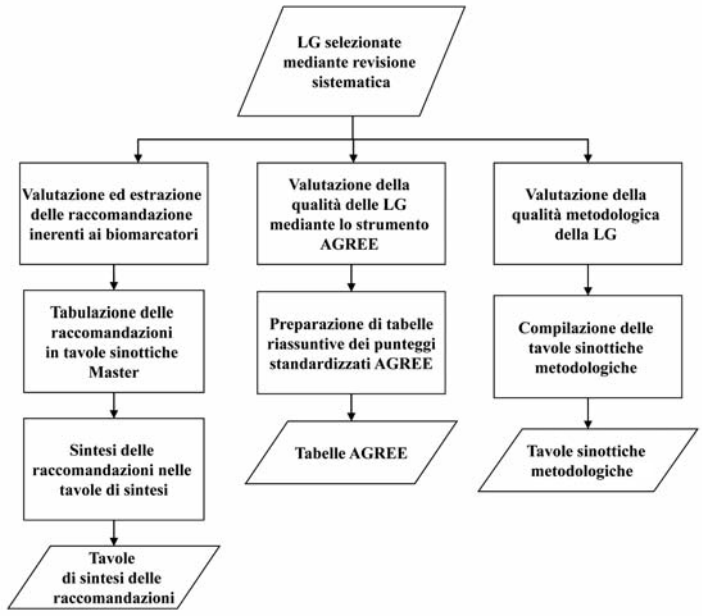


Figura 1
Metodologia utilizzata per aggiornare la Guida.
Alla prima fase di ricerca mediante revisione sistematica e selezione delle linee guida (LG) è seguita una fase valutativa nella quale tutte le raccomandazioni inerenti ai marcatori circolanti sono state estratte e tabulate in tavole sinottiche master delle raccomandazioni. Queste tavole sono state quindi sintetizzate nelle tavole di sintesi delle raccomandazioni. Parallelamente, le linee guida selezionate sono state valutate criticamente mediante lo strumento AGREE. Da tale valutazione sono state prodotte le tabelle AGREE che riassumono i punteggi standardizzati AGREE in tabelle comparative dei punteggi area-specifici. Infine è stata valutata la qualità metodologica delle LG selezionate mediante la compilazione delle tavole sinottiche metodologiche (www.fondazioneabo.org/science).

è inoltre estesa la ricerca anche alle LG di riferimento della comunità scientifica italiana coinvolta nel progetto in quanto largamente utilizzate e conosciute, reperite in base alle segnalazioni del comitato multidisciplinare di esperti. Sono stati posti come limiti quello temporale dei 5 anni precedenti e la lingua italiana o inglese. Per ulteriori approfondimenti sulla strategia di ricerca delle LG si rimanda al materiale online.

A febbraio 2010 è stata verificata l'esistenza di nuove LG pertinenti di pubblicazione successiva alla data di ricerca. Sono quindi state considerate le versioni più recenti di alcune Società Scientifiche (AIOM, NCCN) e selezionata una nuova LG di particolare importanza clinica (ACS) su screening del tumore alla prostata. Le LG pubblicate o aggiornate successivamente al febbraio 2010 non sono state prese in considerazione. Data l'estensione e l'eterogeneità degli argomenti affrontati, è stato necessario operare una selezione molto accurata e focalizzata della grande quantità di documentazione trovata per le diverse patologie. Per essere selezionate, le LG dovevano essere pertinenti con l'argomento in oggetto, contenere raccomandazioni per la pratica clinica, essere generalizzabili al contesto italiano, essere dotate di rappresentatività scientifica, con buona validità interna (definita sulla base dei tre criteri base delle EBG) o buona diffusione nella comunità scientifica italiana, indipendentemente dalla qualità. Nel caso in cui una società avesse pubblicato più LG nello stesso anno, sullo stesso argomento e con lo stesso gruppo di lavoro, i diversi documenti sono stati considerati come un'unica LG.

Sono state escluse le CC, le LG con bassa generalizzabilità alla realtà italiana, quelle che affrontavano argomenti estremamente specialistici e quelle non italiane di produzione nazionale.

Le patologie presenti nella Guida 2002, ma per le quali non sono state recuperate LG, sono state escluse dall'analisi.

Per selezionare le LG trovate secondo criteri trasparenti e riproducibili tutto il materiale è stato letto da due persone che hanno raggiunto poi una valutazione di consenso.

Valutazione e sintesi delle linee guida

Prima di iniziare i lavori di analisi delle evidenze selezionate, è stata proposta una esercitazione a distanza per formare e uniformare il comitato multidisciplinare di esperti alla compilazione della scheda AGREE: due LG tipo sono state distribuite ed è stato chiesto di valutarle e comparare la valutazione con risposte preparate centralmente dal gruppo di lavoro.

Le 46 LG selezionate sono state poi distribuite al comitato di esperti per essere valutate criticamente. Ogni LG è stata analizzata con lo strumento AGREE da almeno tre valutatori. Per la distribuzione delle LG tra i valutatori in modo da equilibrare le forze coinvolte, si è tenuto conto della validità interna, della complessità della LG, dell'esperienza e professionalità dei valutatori rispetto all'argomento trattato dal documento (sia esperti dell'argomento trattato che persone senza esperienza diretta), evitando di scegliere come valutatore uno degli autori della LG in distribuzione.

In contemporanea, il gruppo di lavoro ha provveduto a estrarre i contenuti delle raccomandazioni relative ai marcatori tumorali circolanti e le relative evidenze a supporto delle stesse e riportarle in tavole di sintesi di confronto delle raccomandazioni.

Le LG selezionate sono state lette e tutte le informazioni contenute relative a marcatori circolanti sono state trascritte fedelmente in tavole sinottiche "master" facendo particolare attenzione a riportare dati su tipo di paziente e stadio, scenario clinico, graduazione delle raccomandazioni, pagina del documento originale per una facile rintracciabilità, oltre a riferimenti bibliografici.

Le informazioni contenute nelle tavole "master" sono state successivamente sintetizzate in italiano in tavole sintetiche con un processo a due passaggi. Per assicurare la fedeltà della sintesi ai documenti originali e ridurre al minimo l'interpretazione soggettiva dei dati, la sintesi è stata controllata, verificata e accompagnata da un gruppo con competenze metodologiche e cliniche.

Per la fedeltà clinica delle informazioni, il lavoro di sintesi è stato revisionato dal comitato di revisione. Ogni passaggio di tutto il processo è stato condotto almeno in doppio.

Cosa potrebbe offrirci questo approccio per il futuro?

Avere un'immagine dell'esistente, così come descritta precedentemente, ci consentirebbe di individuare quelle aree in cui si ritiene possibile adattare, contestualizzandole, LG già disponibili e sufficientemente valide dal punto di vista scientifico. Si promuoverebbe così la traduzione delle stesse in percorsi diagnostico-terapeutici che tengano conto dell'iter assistenziale per specifiche categorie di pazienti, delle specifiche competenze professionali coinvolte in ogni fase, dell'assetto organizzativo che, in uno specifico contesto, deve sostenere l'insieme del percorso assistenziale e della valutazione/monitoraggio/misurazione dell'impatto delle raccomandazioni su esiti clinici rilevanti per i pazienti e per gli operatori. Consentirebbe, inoltre, di:

1. individuare quelle aree in cui si ritiene necessario formulare LG *ex novo*, per necessità di avere raccomandazioni cliniche, organizzative, ecc. di buona qualità, attraverso strumenti che consentano di rispettare i criteri di definizione di EBG,
2. evidenziare le "aree grigie" dove, per questioni in fase embrionale e a tema limitato, sia possibile applicare la metodologia delle CC,
3. individuare quelle aree in cui, per specifiche tecnologie a impatto complesso sul sistema sanitario, sia necessaria una valutazione attraverso l'attuazione di HTA.

Si renderebbero anche evidenti le aree che necessitano di sintesi della letteratura primaria attraverso revisioni sistematiche di buona qualità così come quelle che necessitano di studi primari di buona qualità, sia di accuratezza diagnostica, sia di studi capaci di valutare

l'impatto dell'applicazione di un esame sugli esiti importanti per i pazienti.

LINEE GUIDA SELEZIONATE

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of head and neck cancer. A national clinical guideline. Guideline n.90. Edinburgh: SIGN, 2006.
- Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines (2nd ed). Chest 2007;132:1S-422S.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida neoplasie toraco-polmonari. Milano: AIOM, 2007.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. Version 1.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009;19:565-612.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214.
- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:143-6.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. Version 1.2009. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Jelic S. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:41-5.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers. Version 1.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida carcinoma del pancreas esocrino. Milano: AIOM, 2009.
- 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;24:5313-27.
- Cascinu S, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:37-40.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2009. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida tumori del colon-retto. Milano: AIOM, 2008.
- Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:49-50.
- Glimelius B, Oliveira J. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:54-6.
- Van Cutsem E, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:61-3.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem 2008;54:e11-79.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 1.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer. Version 1.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Guideline n.67. Edinburgh: SIGN, 2003 - aggiornamento 2007.
- Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:70-98.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida carcinoma della prostata. Milano: AIOM, 2009.
- Horwich A, Parker C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:76-8.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer early detection. Version 2.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. Version 2.2009. Washington, PA: NCCN, 2009.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guideline. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Cardiff: NICE, 2008.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida tumore del testicolo. Milano: AIOM, 2009.
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:83-8.
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:89-96.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular cancer. Version 1.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M, et al.

Cervical cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:27-8.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of cervical cancer. A national clinical guideline. Guideline n.99. Edinburgh: SIGN, 2008.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005;106:413-25.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms. Version 1.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. Obstet Gynecol 2007;110:201-14.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida carcinoma dell'ovaio. Milano: AIOM, 2008.
- Aebi S, Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:21-3.
- Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:24-6.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. Version 2.2009. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Guideline n.75. Edinburgh: SIGN, 2003 - aggiornamento 2007.
- Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:81-2.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer. Version 2.2010. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 200720;25:5287-312.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida neoplasie della mammella. Milano: AIOM, 2009.
- Kataja V, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20(suppl 4):10-4.
- Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20(suppl 4):15-8.
- Australian Cancer Network (ACN). Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington: ACN, 2008.
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida melanoma. Milano: AIOM, 2009.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2.2009. Washington, PA: NCCN, 2009.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. Guideline n.72. Edinburgh: SIGN, 2003 - aggiornamento 2007.
- Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20(suppl 4):147-9.
- Oberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20(suppl 4):150-3.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine tumors. Version 2.2009. Washington, PA: NCCN, 2009.

CHIAVE DI LETTURA DELLE TAVOLE DI SINTESI

La Guida 2010 schematizza usando un formato tabulare le informazioni relative alle singole patologie e ai marcatori in due diversi capitoli: nel primo sono riportate le sintesi delle LG selezionate e il livello di qualità delle stesse valutato con lo strumento AGREE; il secondo riassume le caratteristiche principali dei marcatori citati[1].

Sintesi delle linee guida selezionate

Le tavole di sintesi delle raccomandazioni sintetizzano in modo molto schematico le informazioni essenziali per l'utilizzo clinico dei marcatori nelle diverse neoplasie ricavate dalle LG selezionate. In esse vengono considerati separatamene i diversi scenari clinici, per ciascuno dei quali vengono indicati i marcatori eventualmente raccomandati o consigliati. Nella colonna successiva sono riassunte le raccomandazioni, mentre subito dopo sono indicate le LG selezionate dalle quali le raccomandazioni sono state estratte. A volte una raccomandazione rappresenta una sintesi di quanto estratto da più LG. Segue poi nella tabulazione una colonna dove sono riportate come note eventuali modulazioni della raccomandazione, osservazioni o commenti relativi all'applicazione clinica.

[1] *La parte relativa a questo secondo aspetto è stata pubblicata su Biochim Clin 2011;35:97-106 (NdEd).*

Per quanto riguarda gli scenari, sono considerate separatamene diverse situazioni cliniche, non necessariamente riscontrabili in tutte le neoplasie. Si distinguono: lo screening di popolazione generale e lo screening spontaneo, considerando con il secondo termine la diagnosi individuale su persona asintomatica; lo screening di gruppi a rischio aumentato di contrarre la malattia; la diagnosi differenziale con malattia benigna dello stesso organo; il bilancio di base a diagnosi nota prima di ogni intervento terapeutico (in particolare si riferisce se i marcatori danno indicazioni sull'estensione della malattia o sulla prognosi); la risposta al trattamento primario, in relazione alla valutazione della radicalità del trattamento del tumore primitivo, distinguendo, ove opportuno, fra chirurgia radicale e radioterapia con intenti curativi; il riconoscimento precoce della progressione durante il monitoraggio dopo il trattamento del tumore primitivo con intenti curativi; il monitoraggio della terapia per la malattia avanzata finalizzato a valutare e monitorare l'efficacia delle terapie per la malattia metastatica.

Per alcune neoplasie (prostata, colon, testicolo) sono state aggiunte alcune tavole addizionali per completare la sintesi delle raccomandazioni selezionate in alcuni scenari particolarmente articolati.

Valutazioni con lo strumento AGREE delle linee guida selezionate

Le tabelle che seguono ciascuna delle tavole di sintesi delle raccomandazioni riportano i punteggi standardizzati AGREE raggiunti da ciascuna LG selezionata, espressi come percentuale del massimo punteggio ottenibile in ciascuna delle aree valutate. Tali tabelle hanno lo scopo di aiutare il lettore ad avere un quadro sintetico di valutazione critica delle caratteristiche di validità e trasferibilità delle diverse LG analizzate, così da poter costituire una guida nel decidere se adottare o meno una specifica LG.

Lo strumento AGREE consta di 23 quesiti raggruppati in 6 aree tematiche - rappresentate in colonne successive nelle tabelle - che prendono in considerazione:

- area 1 (quesiti 1-3): gli obiettivi generali e la motivazione della LG, i quesiti clinici affrontati e la popolazione cui si rivolge;
- area 2 (quesiti 4-7): il coinvolgimento delle parti in causa, cioè la misura in cui la LG rappresenta le opinioni dei suoi potenziali utilizzatori;
- area 3 (quesiti 8-14): il rigore dell'elaborazione, cioè il processo utilizzato per identificare e sintetizzare le informazioni scientifiche, per formulare le raccomandazioni e per mantenerle aggiornate;
- area 4 (quesiti 15-18): la chiarezza e la presentazione inerente la formulazione e il formato della LG;
- area 5 (quesiti 19-21): l'applicabilità, riferentesi alle possibili implicazioni organizzative, economiche e sui comportamenti professionali attesi dalla applicazione della LG;
- area 6 (quesiti 22-23): l'indipendenza editoriale, cioè l'indipendenza delle raccomandazioni e l'esplicito riconoscimento di possibili conflitti di interesse da parte del gruppo che ha elaborato la LG.

Il computo del punteggio per area si ottiene associando a ogni quesito un numero su una scala di punteggio che va da 1 ("completo disaccordo") a 4 ("completo accordo") con due valori intermedi (3, "accordo", e 2, "disaccordo"). Ciascun valutatore quindi assegna a ogni quesito un punteggio che può variare da 1 a 4. Per assicurare l'attendibilità della valutazione, ogni LG è stata valutata da almeno 3 valutatori (da 3 a 7). Il punteggio dei quesiti di ogni area viene poi sommato per ottenere il punteggio totale della singola area e quindi standardizzato come percentuale del massimo punteggio ottenibile. I punteggi totali ottenuti per ciascuna area sono stati qui espressi in quartili secondo intervalli di riferimento sviluppati dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità e vanno da un minimo di 0 (nessun quesito dell'area è soddisfatto dalla LG) a un massimo di 100 (tutti i quesiti dell'area sono soddisfatti). Alla scala numerica degli intervalli di riferimento è associata una scala cromatica (scala dei grigi o scala dei blu) (Figura 2). Le sei dimensioni sono tra loro indipendenti e i relativi punteggi non possono essere aggregati in un punteggio complessivo di qualità, così come non è possibile identificare un valore soglia di punteggio area-specifico che distingua le LG "buone" da quelle "cattive".



Figura 2
Legenda tabelle AGREE: punteggio AGREE espresso in quartili. Adattato dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG).

APPENDICE

APPROFONDIMENTI SULLE TEMATICHE METODOLOGICHE UTILIZZATE PER AGGIORNARE LA GUIDA

- AGREE Collaboration. Checklist per la valutazione della qualità delle linee guida per la pratica clinica. Area di programma Governo Clinico, Agenzia Sanitaria Regionale Emilia- Romagna. Bologna: AGREE Collaboration, 2011.
- Evans I, Thornton H, Chalmers I. Testing treatments: better research for better healthcare. London: Pinter & Martin, 2010.
- Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I. Assessing the quality of research. Br Med J 2004;328:39-41.
- GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. Br Med J 2004;328:1490-8.
- Pregno S, Liberati A. Nuovi metodi per produrre raccomandazioni cliniche e sintetizzare le prove di efficacia. In AA. VV. L'innovazione nell'assistenza. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009.
- Sistema Nazionale Linee Guida. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica - Manuale metodologico. Roma, 2002.