

La determinazione dei biomarcatori di neoplasia su analizzatore Roche Modular consente di rispettare ampiamente gli obiettivi desiderabili di imprecisione

Alberto Dolci, Luisa Scapellato, Mauro Panteghini

Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera 'Luigi Sacco', e Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Università degli Studi, Milano

Caro Editore,

L'imprecisione è un'importante caratteristica di attendibilità analitica e qualità dei metodi di laboratorio, che deve essere conosciuta, sorvegliata e confrontata con adeguati obiettivi analitici, al fine di rendere la misura eseguita pienamente applicabile in campo clinico. Quando esistono informazioni disponibili, gli obiettivi di imprecisione sono derivati dalla variabilità biologica dell'analita (1). In particolare, l'obiettivo di imprecisione desiderabile (CV_D) è pari o inferiore a 0,5 volte la variabilità biologica intraindividuale ($\leq 0,5 CV_I$), mentre l'obiettivo di imprecisione ottimale (CV_O) per l'applicazione clinica della misura è $0,25 CV_I$.

Per ottenere informazioni sull'imprecisione di un metodo è possibile attingere a diverse fonti. Il foglio illustrativo del metodo fornito dal produttore riporta obbligatoriamente la sua imprecisione, di solito ottenuta con classici esperimenti "nella serie" e "tra le serie", ma per forza di cose basati su esperienze pilota e non direttamente derivabili dalla pratica clinica. E' anche spesso possibile trovare in letteratura tali informazioni, che devono essere tuttavia valutate criticamente, potendo essere influenzate da un numero elevato di fattori (tipo del campione utilizzato, numero delle misure effettuate, disegno sperimentale dello studio, ecc.). E' tuttavia solo attraverso l'implementazione di uno specifico programma di CQI, basato sulla determinazione quotidiana di un materiale di controllo commutabile, che si può ottenere una stima reale e robusta dell'imprecisione analitica del metodo (2, 3).

Il raggiungimento ed il mantenimento di un'imprecisione accettabile dal punto di vista clinico è particolarmente rilevante per le indagini di laboratorio il cui significato si basa soprattutto sulla possibilità di monitorarne nel tempo le concentrazioni, come nel caso degli indicatori biochimici di neoplasia (IBN) (4). Infatti, per questi il principale criterio interpretativo dei risultati è rappresentato dalla differenza critica (DC), intesa come la differenza percentuale tra due misure di biomarcatore consecutive in un soggetto che è esclusivamente dovuta alla combinazione di variazione analitica (del metodo di misura) e variazione biologica dello specifico biomarcatore nell'individuo (5).

In questa breve comunicazione riportiamo i dati di imprecisione ottenuti nel corso di un intero anno (2008) nel nostro laboratorio nella misura dei più importanti IBN, eseguita con metodo in elettrochemiluminescenza sull'analizzatore Modular E170 (Roche Diagnostics), derivati dai risultati del programma di CQI, confrontandoli con i rispettivi obiettivi CV_D e CV_O . Il CQI utilizza come materiale un pool di sieri preparato in laboratorio con il residuo di campioni pervenuti con richieste cliniche e resi opportunamente anonimi, avendo cura di ottenere una concentrazione prossima al livello decisionale di ciascun IBN. Tale materiale, suddiviso in opportune aliquote, è conservato a -20°C per tutto il periodo di utilizzo, venendo prima scongelato e poi determinato in ciascuna seduta lavorativa. Per ciascun IBN era ottenuto il CV analitico su base mensile e la media cumulativa dei CV mensili su base annua, espressione quindi di tutte le possibili fonti di variabilità delle condizioni operative (ricalibrizioni, cambio lotti dei reagenti, modificazione della temperatura ambiente, rotazione del personale tecnico, problemi ed interventi tecnici, eventuali aggiornamenti delle metodiche).

Come riportato nella Tabella 1, tutti gli IBN misurati, ad esclusione del CA15.3, mostravano un CV marcatamente inferiore al CV_D . La determinazione del CA15.3 mostrava un CV medio uguale all'obiettivo desiderabile, peraltro molto stringente se considerato in valore assoluto (3,1%). Per quattro biomarcatori (antigene prostatico-specifico, CA125, CA19.9 e CYFRA 21.1) l'imprecisione ottenuta era addirittura simile o migliore del CV_O . Queste soddisfacenti prestazioni si traducevano in DC da applicare per l'interpretazione degli IBN il più possibile contenute, cosa che dovrebbe senz'altro favorire un loro migliore impiego in campo oncologico.

In conclusione, i dati raccolti dopo l'introduzione del sistema Roche Modular nella nostra operatività, mediante un approccio di valutazione che tiene conto il più possibile di tutte le fonti di variabilità analitica, permettono di dimostrare che l'imprecisione analitica di tale analizzatore nella determinazione degli IBN è tale da influenzare solo minimamente la variabilità totale dei risultati, consentendo un loro efficace impiego clinico. Il raggiungimento di questo difficile, ma irrinunciabile requisito dovrebbe ora consentire alla comunità scientifica ed alle ditte coinvolte di concentrarsi maggiormente sulla standardizzazione delle misure al fine di ottenere una migliore comparabilità dei risultati ottenuti con metodi differenti (6).

Tabella 1

Imprecisione media rilevata (CV) nella determinazione degli indicatori biochimici di neoplasia su analizzatore Roche Modular E170 nell'anno 2008 in confronto al traguardo desiderabile (CV_D) e ottimale (CV_O) di imprecisione e differenze critiche (DC) derivate¹.

Indicatore	No. determinazioni eseguite (sedute analitiche)	Concentrazione media	CV	CV _D	CV _O	DC
Ferritina	461	64,5 µg/L	4,0%	7,1%	3,6%	40%
PSA totale	461	4,1 µg/L	4,3%	9,1%	4,5%	52%
CEA	236	7,7 µg/L	4,3%	6,4%	3,2%	37%
CA15.3	236	32,7 kU/L	3,1%	3,1%	1,6%	19%
CA19.9	236	35,1 kU/L	2,8%	8,0%	4,0%	45%
CA125	234	41,2 kU/L	2,8%	12,4%	6,2%	69%
α-fetoproteina	234	9,6 µg/L	3,9%	6,0%	3,0%	35%
CYFRA 21.1	21	2,4 µg/L	5,7%	11,3%	5,7%	64%

¹I dati di variabilità biologica intraindividuale media (CV_I) utilizzati per derivare CV_D, CV_O e DC sono stati ottenuti dal database consultabile in <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
PSA, antigene prostatico-specifico; CEA, antigene carcinoembrionario.

BIBLIOGRAFIA

1. Franzini C. Variabilità biologica e interpretazione degli esami di laboratorio. In: Panteghini M, ed. Interpretazione degli esami di laboratorio. Trattato Italiano di Medicina di Laboratorio. Vol VII. Padova: Piccin, 2008:13-24.
2. Infusino I, Luraschi P, Valente C, et al. Miglioramento dell'accuratezza della determinazione della creatinina mediante l'impiego di metodica enzimatica. *Biochim Clin* 2007;31:349-52.
3. Infusino I, Mozzi R, Panteghini M. Imprecisione di alcuni metodi di misura dell'albumina derivata dai dati di un Controllo di Qualità Interno. *Biochim Clin* 2008;32:217-8.
4. Panteghini M, Piazza O, Dolci A, et al. Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia: raccomandazioni e protocolli operative. *Biochim Clin* 2006;30:210-23.
5. Dolci A, Scapellato L, Panteghini M. Valutazione dell'efficacia di raccomandazioni aziendali sulle strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia ad un anno dalla loro introduzione. *Biochim Clin* 2008;32:181-5.
6. Meany DL, Chan DW. Comparability of tumor marker immunoassays: still an important issue for clinical diagnostics? *Clin Chem Lab Med* 2008;46:575-6.