

## Valutazione dell'efficacia di raccomandazioni aziendali sulle strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia ad un anno dalla loro introduzione\*

Alberto Dolci, Luisa Scapellato, Mauro Panteghini

U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ospedale 'Luigi Sacco' e Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi, Milano

### ABSTRACT

**One-year audit of the implementation of recommendations for optimal use of tumor biomarkers in a university hospital.** Tumor biomarkers are increasingly used to make clinical decisions in oncology. It is therefore mandatory to provide evidence-based information both about the optimal use as well as the limitations of these tests to improve appropriateness of their measurement. For this reason we prepared local recommendations for correct tumor biomarker use. According to the oncologists and in agreement with the available international guidelines, we identified the recommended biomarker(s) for any specific clinical goal of different malignancies. As a general rule, we established a maximum of two biomarker requests in the same order except for well documented clinical situations. To evaluate the impact of recommendations, we compared the same one-year period before and after guideline implementation. The total number of tumor biomarker requests decreased from 14,681 to 6,577 (-55.2%), with some differences among clinical departments and available biomarkers. Alpha-fetoprotein showed the highest decrease (-67.9%), followed by neuron-specific enolase (-65.5%) and CA125 (-65%). In terms of reagent costs, the laboratory saved € 38,229 per year. During the evaluated period, 349 orders asking for more than two biomarkers were discussed with the clinicians and all but three were brought back to the recommendations. In conclusion, implementing recommendations on correct use of tumor biomarkers in a teaching hospital largely decrease the number of ordered tests and reagent costs, without any impact on their clinical role.

### PREMESSA

Nell'ottica di ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse e di un miglioramento della qualità delle prestazioni erogate nel campo dei marcatori biochimici in oncologia, è stato elaborato nel nostro ospedale il documento "Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia: raccomandazioni e protocolli operativi", introdotto nella pratica clinica a partire dal giugno 2006 (1). I principali obiettivi di tale documento erano: a) contribuire a rendere omogenea la fruizione dei possibili vantaggi clinici forniti dai biomarcatori di neoplasia; b) ridurre il tasso di utilizzo improprio (es. l'esecuzione di un marcatore a scopo diagnostico o in un paziente con un tipo di neoplasia per la quale non è indicato) e c) ridurre i costi diretti e indiretti, economici e sociali, conseguenti all'utilizzo improprio, con conseguente migliore razionalizzazione delle risorse (2).

A distanza di un anno dalla loro introduzione si è ritenuto di valutare l'impatto delle suddette raccomandazioni per verificarne la reale efficacia.

### METODOLOGIA DI LAVORO

Per valutare l'impatto delle raccomandazioni sono stati utilizzati specifici indicatori, quali il numero totale e la tipologia dei biomarcatori richiesti ed il costo sostenuto per l'acquisto dei reagenti necessari alla loro esecuzione, relativi a due periodi omogenei messi tra loro a confronto: giugno 2005→maggio 2006 (periodo precedente all'introduzione delle raccomandazioni) e giugno 2006→maggio 2007 (periodo di applicazione delle nuove raccomandazioni).

È stata inoltre valutata l'appropriatezza delle richieste pervenute, ricordando che, come regola generale, era stata introdotta la raccomandazione di non utilizzare più di due biomarcatori per richiesta, considerando che: a) questi esami (con pochissime eccezioni) non sono in grado di fare diagnosi di neoplasia e quindi non possono generalmente essere usati a questo scopo; b) in generale, un singolo marcatore è sufficiente per il monitoraggio della malattia; c) in un contesto di metastasi di origine sconosciuta, solo pochi marcatori dotati di elevata specificità tissutale risultano utili nel definire la neo-

\*Questo lavoro è stato in parte presentato al 39° Congresso Nazionale SIBioC, 2-5 ottobre 2007, Rimini (Biochim Clin 2007;31:478).

plasia di origine delle metastasi e d) è inappropriato richiederli per screening di popolazione (1, 3, 4).

## RISULTATI E DISCUSSIONE\*\*

### Numero e costo dei biomarcatori eseguiti

La Tabella 1 riporta il numero di richieste per specifico biomarcatore nei due periodi temporali considerati. Il numero totale dei dosaggi eseguiti si è ridotto da 14.681 nel periodo giugno 2005 - maggio 2006 a 6.577 nello stesso periodo degli anni 2006-2007, con una riduzione percentuale complessiva pari a più del 55%.

La distribuzione della riduzione delle richieste di biomarcatori è stata piuttosto omogenea, sia per quanto riguarda i reparti richiedenti che, seppur con qualche rilevante eccezione, per la tipologia dei biomarcatori. La diminuzione maggiore in termini assoluti era a carico delle Divisioni più strettamente coinvolte nella cura delle neoplasie e nell'impiego dei biomarcatori (Figura 1). In particolare, le tre Unità di Medicina, nel loro complesso, hanno ridotto le richieste di biomarcatori di neoplasia da 2864 a 791 (-73%), probabilmente ben comprendendo l'indicazione contenuta nelle raccomandazioni riguardante la scarsa efficacia dell'utilizzo dei biomarcatori a fini diagnostici.

Tra i marcatori più frequentemente richiesti, la maggiore riduzione si è verificata a carico dell'AFP (-68%), seguita dalla NSE (-65,5%) e dal CA125 (-65%). La tendenza alla riduzione era presente anche per marcatori meno utilizzati, come Her2 e hCG (-29% e -11%, rispettivamente). L'inferiore entità della loro diminuzione è probabilmente imputabile alla particolare specificità del loro utilizzo che ne limita il numero di richieste in termini assoluti. Si discostavano da questa generale tendenza

alla diminuzione, la CgA, marcatore richiesto solo in situazioni cliniche molto specifiche (neoplasie neuroendocrine), che mostrava una sostanziale stabilità della domanda, ma soprattutto il PSA libero, le cui richieste sono quasi raddoppiate (+81%).

Dopo aver definito il costo delle indagini, limitatamente all'acquisto dei reagenti necessari per la loro esecuzione, è stato calcolato l'impatto economico dell'introduzione delle nuove raccomandazioni indotto dalle modificazioni del numero di richieste di biomarcatori illustrate in precedenza. Complessivamente si è verificato un risparmio pari a € 38.229 nel primo anno di applicazione delle raccomandazioni, equivalente al 52% della spesa sostenuta nel periodo precedente all'intervento.

### Appropriatezza delle richieste di biomarcatori

Come era lecito aspettarsi, la compliance mostrata verso le raccomandazioni da parte degli utilizzatori non sempre è stata ottimale, nonostante queste fossero state originalmente sottoposte al giudizio e ai commenti di tutti i reparti clinici prima della loro introduzione. In alcuni casi sono state riscontrate richieste palesemente inappropriate, sia in senso quantitativo che qualitativo.

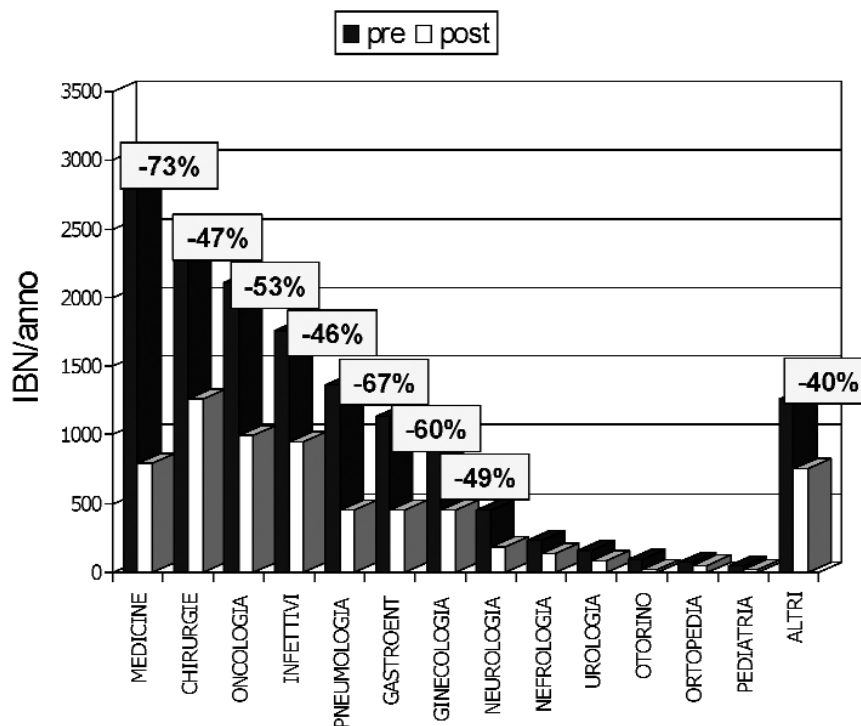
Per quanto riguarda gli aspetti quantitativi, si è valutato in quanti casi erano richiesti più di due biomarcatori per richiesta/paziente, rilevandone una significativa diminuzione durante il primo anno dall'introduzione delle raccomandazioni (Figura 2). Ciò è in linea con l'indicazione fornita che, in generale, la misura di un singolo marcatore è sufficiente per la valutazione ed il monitoraggio di una specifica neoplasia (5). Nei 349 casi che si associavano alla richiesta di più di due biomarcatori per richiesta/paziente, è stata verificata con il reparto richiedente

**Tabella 1**

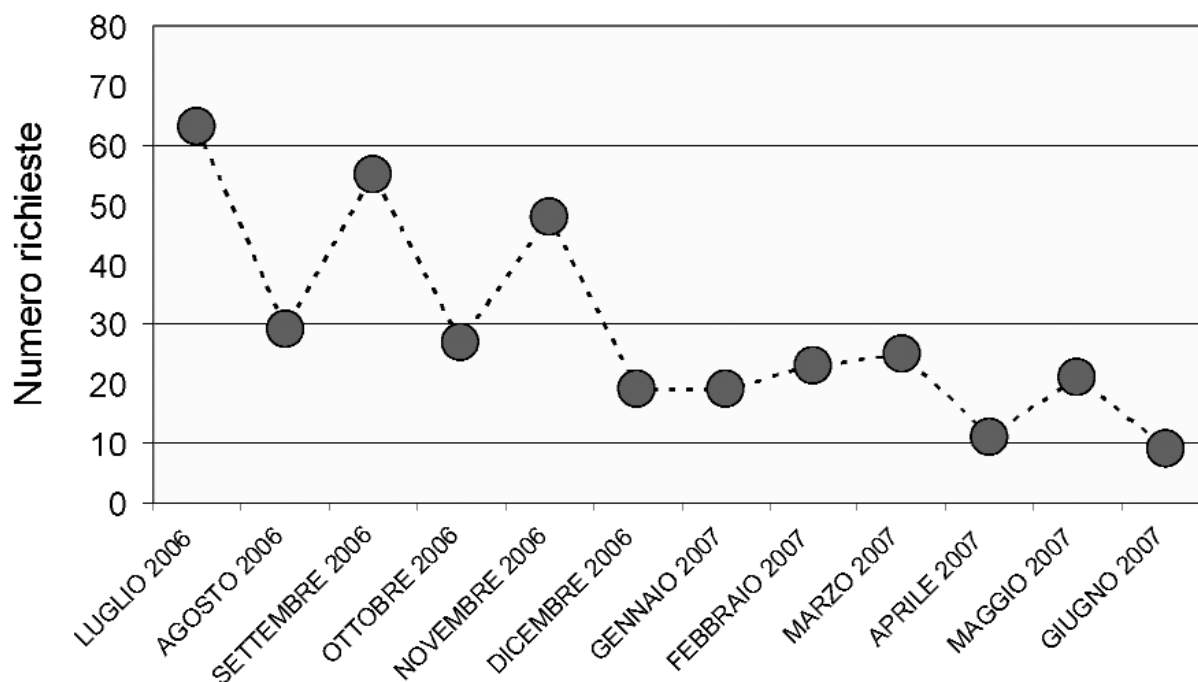
Numero di richieste di biomarcatori in oncologia (BMO) nell'anno precedente all'introduzione delle raccomandazioni (P1) e nell'anno successivo alla loro introduzione (P2)

	BMO periodo P1	BMO periodo P2	Variazione	Variazione (%)
AFP	2670	856	-1814	-67,9
CEA	3284	1872	-1412	-43,0
PSA totale	1538	766	-772	-50,2
PSA libero	131	237	+106	+80,9
CA125	1736	608	-1128	-65,0
CA15.3	1113	449	-664	-59,7
CA19.9	2913	1146	-1767	-60,7
NSE	937	323	-614	-65,5
hCG	96	85	-11	-11,5
Her2	143	102	-41	-28,7
CgA	120	133	+13	+10,8
Totale	14.681	6.577	-8.104	-55,2

\*\*Abbreviazioni dei singoli biomarcatori usate nel testo: AFP,  $\alpha$ -fetoproteina; CEA, antigene carcinoembrionario; CgA, cromogranina A; hCG, gonadotropina corionica umana; Her2, recettore-2 per il fattore di crescita epidermico; LDH, lattato deidrogenasi; NSE, enolasi neuron-specifica; PSA, antigene prostatico specifico; SCC, squamous cell carcinoma-associated antigen.



**Figura 1**  
 Richieste di indicatori biochimici di neoplasia (IBN), suddivise per reparto di provenienza, pervenute nel periodo giugno 2005 - maggio 2006, precedente l'introduzione delle raccomandazioni aziendali (pre), e nel periodo giugno 2006 - maggio 2007, successivo alla loro introduzione (post).



**Figura 2**  
 Numero di richieste/paziente con più di due biomarcatori di neoplasia ricevute nel primo anno di applicazione delle raccomandazioni aziendali.

l'eventuale presenza di particolari esigenze cliniche che giustificassero tali richieste. Solo in tre casi (meno del 1%) si è identificata una reale necessità clinica: in due pazienti per la presenza contemporanea di due neoplasie e nel terzo perché alla richiesta di due biomarcatori per la valutazione della neoplasia in atto (carcinoma del colon) si aggiungeva la richiesta di PSA totale dovuta al sospetto di carcinoma prostatico.

Riguardo agli aspetti qualitativi dell'appropriatezza delle richieste, l'aumento delle richieste di PSA libero, segnalato in precedenza, non sembra giustificato da alcuna evidente ragione clinica. Infatti, tale indagine, che andrebbe eseguita solamente quando il valore di PSA totale è compreso tra 4 e 10 µg/L (e l'esplorazione rettale è negativa) (Tabella 2), è stata invece richiesta nel 79% dei casi in maniera non appropriata (vale a dire con valori di PSA totale al di fuori di tale intervallo) (6). In realtà la percentuale di inappropriata potrebbe anche essere maggiore se si considera che non è stato possibile verificare le caratteristiche cliniche del paziente a cui era richiesto questo esame ed il suo stato di malattia, per cui alcune richieste di PSA libero, coerenti per quanto concerne la concentrazione di PSA totale, potrebbero essere invece inappropriate perché richieste in pazienti con carcinoma prostatico già diagnosticato e/o in trattamento e, più in generale, con obiettivi clinici diversi dalla diagnosi differenziale tra patologia prostatica benigna e maligna. Questa preoccupante tendenza all'inappropriata richiesta del PSA libero rappresenta l'unico aspetto attualmente fuori controllo nell'impiego dei biomarcatori di neoplasia nel nostro ospedale, che si può, almeno in parte, far risalire ad una scarsa conoscenza del significato clinico di questo esame, al di fuori dei medici professionalmente più competenti (oncologi ed urologi). Infatti, i maggiori aumenti delle richieste erano rilevabili a carico di reparti di degenza che poco dovrebbero avere a che fare con la diagnosi differenziale tra patologia prostatica benigna e maligna (es. Cardiologia, Malattie Infettive, Cardiochirurgia, Angiologia). Inoltre, il problema sembra coinvolgere pesantemente anche l'attività ambulatoriale dove, in base ad una nostra precedente indagine, solo una quota del 15% delle richieste di PSA libero che pervengono ai nostri ambulatori ospedalieri da parte dei medici di medicina generale è pertinente, mentre la maggioranza degli esami di PSA libero eseguiti, pari ad un esborso annuo calcolato da parte del Sistema Sanitario Nazionale di circa € 50.000 (tariffa per esame, € 13,63), è da ritenersi inappropriata (7). Un meccanismo automatico di controllo di questo esame, che potrebbe risiedere nella esecuzione del PSA libero come "reflex test" solo sui campioni che l'abbiano richiesto e che mostrino una concentrazione di PSA totale compresa nell'ambito 4-10 µg/L, potrebbe contribuire a ridurre notevolmente l'incidenza di questa problematica.

### Ulteriori considerazioni

Durante l'anno trascorso dall'introduzione delle raccomandazioni sull'utilizzo dei biomarcatori in oncologia, il nostro laboratorio ha introdotto alcune importanti modifiche organizzative, finalizzate a migliorare l'efficacia cli-

nica delle determinazioni eseguite e ad allinearsi completamente alle raccomandazioni prodotte.

Innanzitutto, l'introduzione di un nuovo sistema analitico ha permesso di eseguire in completa automazione tutti i biomarcatori utilizzati (ad eccezione della determinazione di CgA e SCC), con conseguente drastica riduzione della frequenza di esecuzione delle analisi ora eseguite e refertate in giornata. E' stata inoltre significativamente aumentata la sensibilità della misura

**Tabella 2**

*Impiego e significato clinico del rapporto percentuale PSA libero/PSA totale (mod. da rif. 6)*

L'uso del rapporto PSA libero/PSA totale, espresso in percentuale, è raccomandato come ausilio diagnostico per distinguere un carcinoma della prostata da una malattia prostatica benigna (ipertrofia prostatica), quando la concentrazione sierica del PSA totale è compresa nell'intervallo tra 4 e 10 µg/L e l'esito dell'esplorazione rettale è negativo.

Questa raccomandazione è subordinata alla necessità di validare in maniera appropriata il livello decisionale utilizzabile per il rapporto, che può essere dipendente dalla metodologia di misura impiegata in ciascuna istituzione sanitaria.

**Tabella 3**

*Differenze critiche medie per i principali biomarcatori in oncologia. Per "differenza critica" si intende la differenza percentuale tra due misure di biomarcatore consecutive in un soggetto [col medesimo metodo - possibilmente nel medesimo laboratorio] che è esclusivamente dovuta alla combinazione di variazione analitica (del metodo) e variazione biologica dello specifico biomarcatore nell'individuo. Qualsiasi accadimento esterno (es. progressione del tumore o un suo specifico trattamento) che voglia essere monitorato con la misura di uno specifico biomarcatore, per essere considerato efficace, deve causare una variazione delle concentrazioni del biomarcatore che è superiore alla differenza critica*

	Differenza critica*
AFP	40%
CA125	80%
CA15.3	20%
CA19.9	45%
CEA	40%
CYFRA 21.1	60%
LDH	25%
PSA totale	50%
CgA	45%
NSE	ND
Her2	ND
SCC	ND
Proteina S-100	ND

*\*le differenze critiche qui riportate sono state calcolate sulla base dei dati di variabilità analitica media ottenuti nel Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche dell'Ospedale L. Sacco nel corso del 2007 e dei dati di variabilità biologica intraindividuale media riportati nel database consultabile su [www.westgard.com/guest26.htm](http://www.westgard.com/guest26.htm).*

*ND, dato non disponibile per mancanza di dati relativi alla variabilità biologica del marcatore.*

del PSA totale, il cui limite di rivelabilità è passato da 0,03 µg/L a 0,01 µg/L, migliorando quindi l'informazione sull'eventuale radicalità chirurgica del trattamento del carcinoma della prostata. Infine, il cambiamento delle metodologie con, in alcuni casi, il miglioramento della loro imprecisione, ha impattato significativamente su alcune differenze critiche dei biomarcatori, da applicare come criterio interpretativo in molti casi di loro utilizzo (8, 9). Ciò ha reso necessario un aggiornamento delle stesse (Tabella 3).

## CONCLUSIONI

Dalle valutazioni riportate complessivamente emerge che un più appropriato uso dei biomarcatori in campo oncologico, ottenuto mediante l'implementazione di raccomandazioni e protocolli operativi aziendali, ha determinato un'importante riduzione (pari a più della metà del totale) del numero di analisi eseguite, associata ad una significativa compressione della spesa per reagenti, quantificata in più di 38.000 €/anno. Non avendo ricevuto per tutto il periodo di applicazione dei protocolli alcuna segnalazione negativa relativa all'insorgenza di possibili problematiche assistenziali, possiamo anche affermare che tali risultati (riduzione del numero di analisi e contenimento dei costi) non sono avvenuti a discapito della qualità assistenziale, che anzi nell'applicazione delle raccomandazioni prodotte ha trovato un essenziale strumento di miglioramento della cura e del trattamento dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Panteghini M, Piazza E, Dolci A, et al. Strategie per l'impiego ottimale dei biomarcatori in oncologia: raccomandazioni e protocolli operativi. *Biochim Clin* 2006;30:210-23.
2. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002;48:1151-9.
3. Gion M, ed. Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia. Milano: Biomedica Editore, 2002.
4. McGinley PJ, Kilpatrick ES. Tumor markers: their use and their misuse by clinicians. *Ann Clin Biochem* 2003;40:643-7.
5. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry practice guidelines and recommendations for the use of tumor markers in the clinic. Washington: AACCC press, 2003.
6. Lilja H, Semjonow A, Sibley P, et al. National Academy of Clinical Biochemistry guidelines for the use of tumor markers in prostate cancer. 2006 [http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/0615B574-61E9-4F31-B331-430944E7C73F/0/chp3b\\_prostate.pdf](http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/0615B574-61E9-4F31-B331-430944E7C73F/0/chp3b_prostate.pdf)
7. Dolci A, Scapellato L, Panteghini M. Appropriatelyzza delle richieste di PSA libero in un Servizio di Medicina di Laboratorio ospedaliero. *Biochim Clin* 2006;30:362.
8. 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.
9. Ricos C, Cava F, Garcia-Lario JV, et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64:175-84.