

# L'USO DEI BIOMARCATORI TUMORALI IN MEDICINA GENERALE

CLAUDIO PASQUALE BARBATO, LUIGI CALIANDRO, GIOVANNI COLUCCI, GAETANO D'AMBROSIO, DARIO DE GIORGI, COSIMO DE MOLA, MARIO DOMENICO DELL'ORCO, CHERUBINO INGUSCIO, ORAZIO LIPPOLIS, ANTONIO METRUCCI, CLAUDIO PACI, DOMENICO PASCULLI\*, GIUSEPPE RAUZINO, VINCENZO RISO, MARIO CORREALE\*, ANGELO PARADISO\*\*

Medici di Medicina Generale, SIMG; \* Laboratorio Patologia Clinica, IRCCS "S. De Bellis", Castellana Grotte, Bari;

\*\* Laboratorio Oncologia Sperimentale, Clinica IRCCS, Ospedale Oncologico, Bari

I biomarcatori tumorali (BT) sono molecole biologiche associate con una o più neoplasie, potenzialmente utili nella valutazione del paziente neoplastico.

Il loro dosaggio può essere utilizzato con differenti finalità: a) screening nei soggetti a rischio; b) valutazione diagnostica nei pazienti sintomatici con sospetta neoplasia; c) stadiazione e stratificazione prognostica nei soggetti con neoplasia già diagnosticata; d) follow-up del paziente neoplastico trattato al fine di monitorare la risposta terapeutica o di riconoscere l'eventuale recidiva della malattia.

Nonostante tali potenzialità la loro utilità pratica è spesso fortemente limitata da caratteristiche di sensibilità e specificità non ottimali e dal costo generalmente elevato<sup>1</sup>. Queste caratteristiche determinano una forte dimensione etica nell'utilizzo clinico dei marcatori tumorali sia per i risvolti relativi all'uso ottimale delle risorse economiche destinate alla cura delle malattie neoplastiche, sia per le conseguenze psicologiche connesse con la falsa rassicurazione o, al contrario, l'ingiustificato allarme che possono derivare da un possibile esito dell'esame falsamente negativo o positivo. L'uso inappropriato dei BT nell'assumere decisioni cliniche può determinare esiti peggiori rispetto alla situazione in cui il medico decide in assenza delle informazioni che da essi derivano<sup>2</sup>.

Vi sono dati di letteratura che dimostrano un utilizzo spesso problematico dei BT in ambito ospedaliero<sup>3-5</sup>. Poco è noto in merito al loro utilizzo nel paziente ambulatoriale da parte del Medico di Medicina Generale o dello Specialista.

Sulla base di tali premesse è nato il progetto di uno studio osservazionale prospettico rivolto a valutare l'utilizzo dei BT nel paziente ambulatoriale, attraverso le prescrizioni del Medico di Medicina Generale, con l'obiettivo di studiare:

- la frequenza di utilizzo dei BT nella pratica del Medico di Medicina Generale;
- la quota di prescrizioni del Medico di Medicina Generale che derivano da indicazioni dello Specialista;
- i problemi per i quali ciascun BT viene utilizzato;
- la finalità (screening, diagnosi, prognosi, follow-up) per la quale i BT vengono prescritti.

Obiettivo secondario: stimare eventuali margini di inappropriata prescrizione dei BT e, conseguente-

mente, di valutare i bisogni formativi dei Medici di Medicina Generale in questo ambito.

## METODI

Hanno aderito 14 Medici di Medicina Generale operanti

### TABELLA I Codifica della origine della prescrizione.

#### PRIMA CIFRA = ORIGINE DELLA PRESCRIZIONE

- 0 = non so
- 1 = richiesta del paziente
- 2 = medico di medicina generale
- 3 = oncologo
- 4 = chirurgo
- 5 = altro specialista di area medica
- 6 = altro specialista di area chirurgica

### TABELLA II Codifica della finalità della prescrizione.

#### SECONDA CIFRA = FINALITÀ DELLA PRESCRIZIONE

- 0 = non so
- 1 = screening soggetti a rischio
- 2 = diagnosi in soggetti con sospetto di neoplasia
- 3 = stadiazione e/o prognosi
- 4 = monitoraggio della terapia e/o follow-up

*Screening = Prescrizione rivolta a soggetti senza sintomi o segni suggestivi di patologia di possibile natura neoplastica (ad esempio: PSA in soggetti asintomatici); Diagnosi = Prescrizione in pazienti sintomatici per distinguere una possibile neoplasia da una patologia benigna (ad esempio: CEA in soggetto anziano con stipsi di recente insorgenza e dimagrimento); Stadiazione e/o prognosi = BT prescritti in pazienti con diagnosi di neoplasia certa, prima di iniziare il trattamento; Follow-up = BT venivano a pazienti in trattamento o già trattati per neoplasia, per verificare l'efficacia della terapia o diagnosticare l'eventuale ripresa della malattia.*

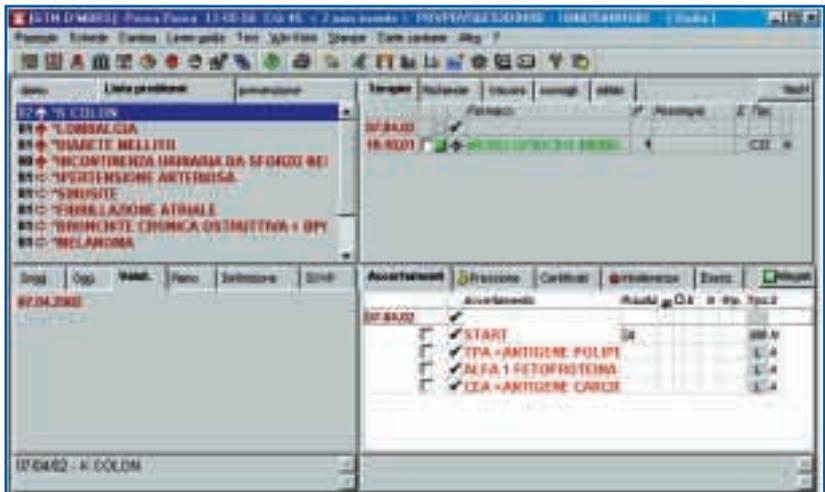
in Puglia, dotati del software Millewin® per la gestione delle cartelle cliniche e aderenti a Health-Search<sup>6</sup>. Nel periodo settembre 2002-gennaio 2003 i medici partecipanti, in occasione di ogni prescrizione relativa a MT, hanno registrato, in forma codificata, i dati relativi all'origine della prescrizione (Tab. I), alla sua finalità (Tab. II) ed al problema clinico correlato.

I codici relativi ad origine e finalità della prescrizione sono stati inseriti nella cartella elettronica mediante la registrazione di un accertamento fittizio, denominato arbitrariamente "START" (Fig. 1) il cui esito veniva indicato con un numero di due cifre delle quali la prima rappresentava il codice dell'origine della prescrizione, la seconda il codice della finalità. Ogni prescrizione di BT e l'accertamento fittizio START sono collegati ad una voce della lista dei problemi del paziente.

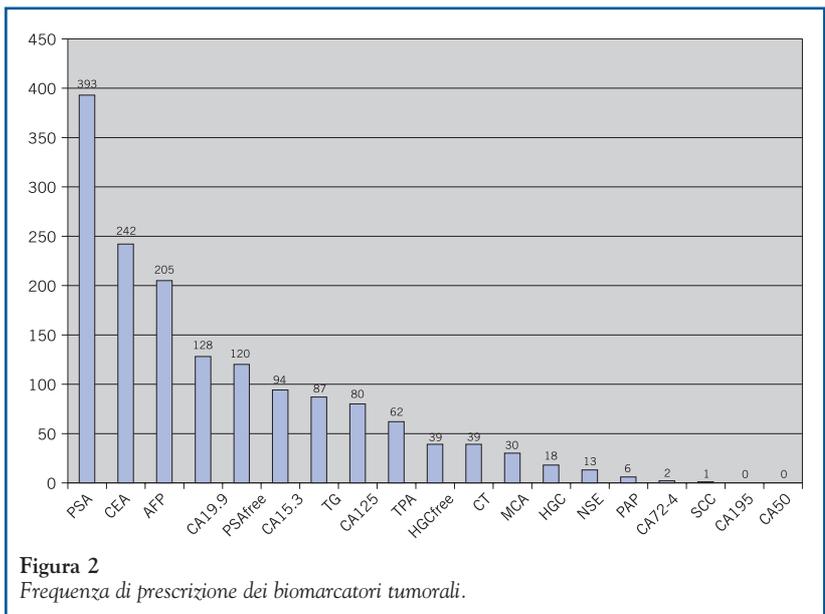
Al termine del periodo di osservazione i dati sono stati estratti lanciando una query sui singoli database dei ricercatori. La struttura dell'interrogazione garantiva, secondo le procedure già testate in Health Search, il più totale anonimato. Nel report utilizzato per le valutazioni, infatti, ciascun paziente era indicato da un codice alfanumerico univoco la cui corrispondenza con le generalità del paziente era nota esclusivamente al suo medico curante.

Sulla base dei dati raccolti è stata effettuata una stima dell'appropriatezza di ciascuna prescrizione considerando: il tipo di marcatore, la patologia per la quale era stato prescritto, l'obiettivo della prescrizione ed utilizzando come riferimento le raccomandazioni recentemente pubblicate da Gion<sup>7</sup>. La valutazione è stata effettuata ricercando l'accordo tra due osservatori che hanno esaminato i dati in modo indipendente. Dal confronto di ciascuna prescrizione con i criteri di Gion sono emerse le seguenti possibili condizioni:

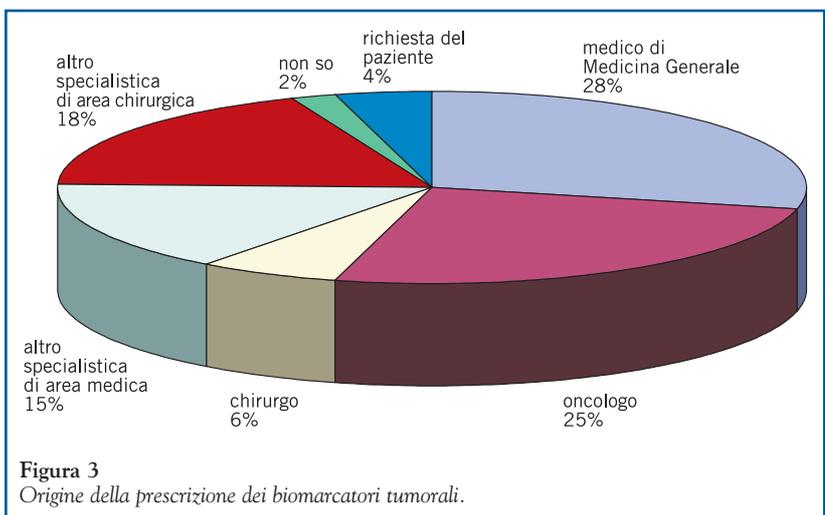
- criteri di appropriatezza rispettati: la prescrizione appare appropriata in ordine all'utilizzo dello specifico marcatore nella patologia e per l'obiettivo indicati (ad esempio: dosaggio del PSA totale nel follow-up di paziente con K della prostata);



**Figura 1**  
Codifica delle informazioni relative alla prescrizione dei biomarcatori tumorali nel software "Millewin". Schermata principale della cartella "Millewin" di un paziente neoplastico a cui vengono prescritti, in data 7.4.2002, CEA, Alfa 1fetoproteina e TPA; prescrizione associata al problema "K colon" (vedi Tabelle I e II).



**Figura 2**  
Frequenza di prescrizione dei biomarcatori tumorali.



**Figura 3**  
Origine della prescrizione dei biomarcatori tumorali.

- criteri rispettati come seconda scelta: il marcatore è considerato di seconda scelta in una determinata malattia e per un determinato obiettivo (ad esempio: dosaggio del CEA nell'adenocarcinoma dell'utero);
- condizione dubbia o difficilmente determinabile: si riferisce a situazioni in cui i sono necessarie maggiori informazioni per valutare l'appropriatezza della prescrizione;
- condizione di non appropriatezza: la prescrizione non appare tra quelle indicate come appropriate nella patologia e per l'obiettivo indicati (ad esempio: alfa-FP nella diagnosi di melanoma);
- caso non determinabile: i dati a disposizione sono errati, incompleti e comunque non sufficienti per una valutazione.

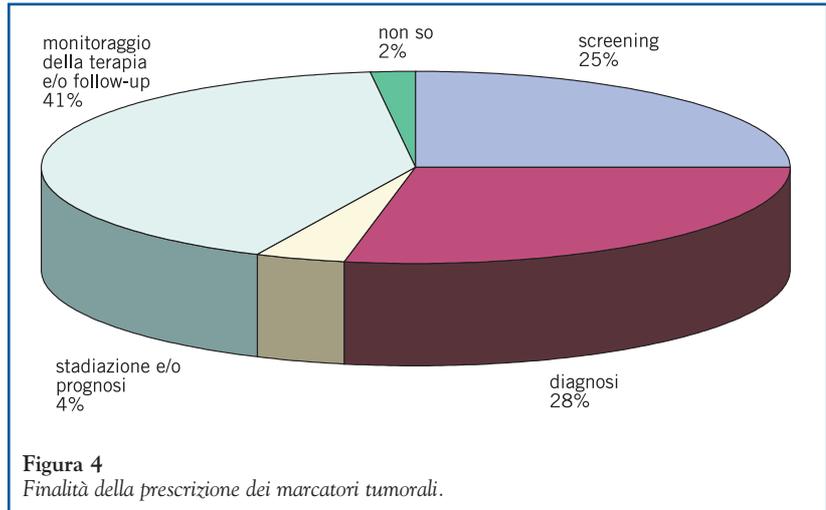
## RISULTATI

Nel periodo di osservazione sono state effettuate 703 prescrizioni per un totale di 1.555 marcatori (in media 2,2 per prescrizione, 1-2 prescrizioni alla settimana per medico). In Figura 2 i BT più prescritti. In Figura 3 l'origine della prescrizione; gli specialisti più frequentemente coinvolti nella prescrizione di BT sono risultati l'oncologo (26%) e gli specialisti di area chirurgica (18%). In Figura 4 le finalità della prescrizione.

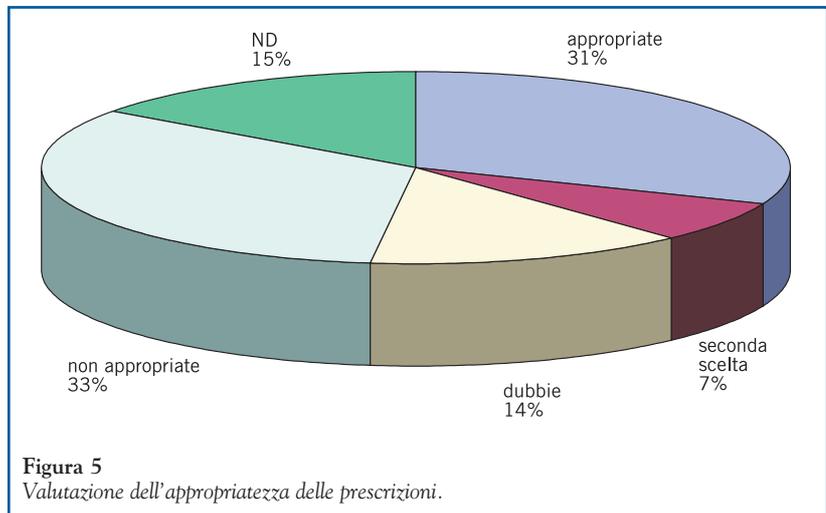
Nelle Tabelle III, IV e V i problemi collegati alla prescrizione dei tre marcatori tumorali più frequentemente utilizzati (PSA, CEA e alfa-FP).

**TABELLA III**  
Problemi connessi alla prescrizione del PSA.

	N	%
K prostata	53	13
IPB	184	47
Sintomi e altre patologie urologiche	67	17
Altre neoplasie	7	2
Prevenzione	9	2
Sintomi aspecifici	5	1
Varie o non classificabili	68	17
<b>Totale</b>	<b>393</b>	<b>100</b>



**Figura 4**  
Finalità della prescrizione dei marcatori tumorali.



**Figura 5**  
Valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni.

**TABELLA IV**  
Problemi connessi alla prescrizione del CEA.

	N	%
Neoplasie del colon retto	69	29
Neoplasie dello stomaco	8	3
Neoplasie polmonari	13	5
Neoplasie mammarie	49	20
Neoformazioni ovariche	11	5
Cancro dell'utero	7	3
Nodulo tiroideo	10	4
Altre neoplasie	14	6
Sintomi aspecifici	8	3
Varie e non classificabili	53	22
<b>Totale</b>	<b>242</b>	<b>100</b>

**TABELLA V**  
**Problemi connessi alla prescrizione dell'alfa-FP.**

	N	%
Epatite cronica virale B o C	56	27,3
Cirrosi epatica	38	18,5
K colon-retto	19	9,3
K mammella	16	7,8
Sintomi e patologie benigne app digerente	7	3,4
Neoplasie app. genitale femminile	6	2,9
K testicolo	6	2,9
Sintomi aspecifici	7	3,4
K stomaco	5	2,4
Sintomi o patologie benigne app. genitale femminile	4	2,0
Epatocarcinoma	3	1,5
K rene	2	1,0
Melanoma	2	1,0
Sintomi mammella	1	0,5
Sintomi o patologie benigne app. genitale maschile	1	0,5
Sintomi o patologie benigne tiroide	1	0,5
Varie	18	8,8
Gravidanza	13	6,3
	205	100

A differenza degli altri BT, il PSA è stato prescritto in prevalenza (55%) dal Medico di Medicina Generale piuttosto che dallo specialista (37%) e in una significativa percentuale di casi (8%) è stato richiesto dal paziente stesso.

La valutazione di appropriatezza è riportata in Figura 5.

## DISCUSSIONE

Attualmente i BT possono essere dosati in tutti i laboratori e sono quindi disponibili a tutti i medici (di Medicina Generale e Specialisti) che si occupano di pazienti oncologici; il loro uso clinico, tuttavia, presenta non poche difficoltà derivanti da sensibilità e specificità diagnostiche limitate, scarsa specificità di organo o di neoplasia, controllo di qualità delle procedure talora insufficiente<sup>8</sup>, livello di evidenza non elevato cui sono giunti la maggior parte degli studi finora pubblicati<sup>9</sup>. A ciò si aggiungono un costo non irrilevante ed un impatto significativo sulla relazione medico-paziente che ne connotano fortemente in senso etico l'utilizzo.

Ciò è particolarmente vero nel contesto della Medicina Generale caratterizzato da un livello di consapevolezza elevato da parte del paziente nei confronti di tutti gli stru-

menti diagnostici e nella valutazione degli esiti che, nella maggior parte dei casi, è il paziente stesso a recapitare al medico.

I dati da noi raccolti dimostrano che la prescrizione dei BT è relativamente infrequente per il Medico di Medicina Generale, conseguendo spesso all'indicazione di uno Specialista e in qualche caso all'esplicita richiesta da parte del paziente.

PSA, CEA, alfa-FP da soli coprono più del 50% di tutte le richieste.

Il PSA è risultato di gran lunga il marcatore più utilizzato, prescritto più spesso direttamente dal Medico di Medicina Generale ma in una quota non trascurabile di casi (8%) richiesto dal paziente, prevalentemente a scopo di screening. Il suo corretto uso è problema molto rilevante e di grande attualità per il Medico di Medicina Generale: le pressioni dell'opinione pubblica, sollecitate da campagne mediatiche non sempre corrette o correttamente intese, si scontrano con i forti dubbi che tuttora sussistono sull'utilità della determinazione periodica del PSA a scopo di screening<sup>9</sup> e determinano la necessità che i Medici di Medicina Generale assumano un ruolo attivo nella corretta informazione dei soggetti che ne richiedono la determinazione.

Il CEA, proprio per le sue caratteristiche di marker ad ampio spettro, è stato utilizzato prevalentemente in rapporto a patologie neoplastiche già definite, in particolare nel cancro del colon retto e della mammella, neoplasie per le quali esistono indicazioni da linee guida internazionali<sup>2,9</sup>. Al contrario, l'alfa-FP è stata prescritta in una varietà molto ampia di situazioni cliniche, di tipo neoplastico e non neoplastico, che ne configurano una tipologia di utilizzo "ad ampio spettro": insieme ad altri BT è stata usata per la valutazione di sintomi aspecifici e nel sospetto generico di malattia neoplastica, condizione per la quale non esistono evidenze scientifiche a favore dell'utilizzo dei BT<sup>7</sup>. La sua prescrizione è stata correlata alla diagnosi di epatopatia cronica (epatite cronica B e C, cirrosi epatica) in > 45% dei casi. Probabilmente questo è uno dei motivi che può averne sovradimensionato l'utilizzo in una regione come la Puglia con alta prevalenza di epatiti virali croniche e cirrosi. Il dosaggio periodico dell'alfa-FP per la diagnosi precoce dell'epatocarcinoma in soggetti con epatopatia cronica è risultata, quindi, una pratica molto diffusa nonostante non vi siano evidenze sufficienti che essa comporti una riduzione della mortalità da carcinoma epatocellulare<sup>10</sup>.

In riferimento a questa e ad altre situazioni cliniche, l'analisi dei nostri dati sembra indicare che l'utilizzo dei BT nei pazienti ambulatoriali spesso è dettato più dalla pratica clinica consolidata che dal riferimento a linee guida basate sull'evidenza scientifica.

Per questo abbiamo tentato un'analisi dell'appropriatezza prescrittiva, confrontando motivazioni, finalità e indicazioni delle singole prescrizioni con le raccomandazioni pubblicate da Gion<sup>7</sup>.

La valutazione è stata effettuata nella piena consapevolezza del fatto che un giudizio di appropriatezza richiederebbe un'analisi molto più approfondita di ciascuna prescrizione e delle condizioni cliniche del paziente per il quale essa è stata formulata. Tuttavia, i dati a nostra disposizione hanno consentito di individuare alcune condizioni in cui la prescrizione è certamente non appropriata: ad esempio il Ca-125 nel follow-up del cancro della mammella o l'alfa-fetoproteina nel follow-up del cancro del colon.

Abbiamo riscontrato che almeno il 33% delle prescrizioni è sicuramente non appropriata. Un'interessante analisi preliminare per sottogruppi, indica che questa percentuale di inappropriata non risulta significativamente diversa per le richieste provenienti direttamente dal Medico di Medicina Generale rispetto a quelle indicate dagli Specialisti. D'altro canto l'analisi delle motivazioni delle prescrizioni ha mostrato un prevalente (53%) utilizzo dei BT con finalità di diagnosi o di screening, generalmente ritenute meno appropriate rispetto alla stadiazione e al follow-up. Queste percentuali di inappropriata di utilizzo clinico del BT, benché elevate, non si discostano dalla stima cumulativa di utilizzo inappropriato di vari tests di laboratorio riportata nel 1998 da van Walraven <sup>11</sup>.

## CONCLUSIONI

La prescrizione dei BT in Medicina Generale appare caratterizzata da notevole influenza dello specialista, prevalente uso in fase diagnostica piuttosto che di stadiazione e follow-up, netta prevalenza del PSA, ampio margine di inappropriata prescrittiva.

Sono necessari ulteriori indagini per verificare la validità di queste osservazioni su di un campione di medici più ampio e rappresentativo anche di altre realtà regionali. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili in letteratura e dei dati ottenuti nella presente limitata esperienza, alcune considerazioni risultano opportune.

Esperienze condotte in altri paesi hanno dimostrato come sia possibile modificare i comportamenti clinici inappropriati relativi alla richiesta di test laboratoristici <sup>12 13</sup>, con risultati notevoli anche in termini di risparmio di risorse. Fra i vari interventi correttivi adottati, l'audit e strategie multifattoriali comprendenti formazione, audit e feed-

back sono risultati i più efficaci. Tuttavia, anche l'ulteriore implementazione di linee guida, modifiche ai moduli di richiesta e disposizioni di politica sanitaria hanno sortito effetti positivi.

Nell'esperienza pugliese ci sembra possa essere utile un'ulteriore diffusione di linee guida, a patto di coinvolgere direttamente il Medico di Medicina Generale. Interventi di audit, formazione ad hoc e di feedback sono ipotizzabili, quindi, solo partendo dalla premessa del ruolo cruciale che il Medico di Medicina Generale riveste nella gestione di quella malattia cronica come è attualmente considerata la malattia neoplastica.

## Bibliografia

- 1 Paradiso A. *Quale controllo qualità per i nuovi biomarcatori tumorali?* Tutto Sanità 2001;50:28-9.
- 2 ASCO – American Society of Clinical Oncology. *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer.* J Clin Oncol 1996;14:2843-77.
- 3 Gion M, Barioli P, Ponti A, Torri V, Mione R, Dittadi R. *How tumor markers are used in the routine follow-up of breast and colorectal cancer. A survey of 29 Italian hospitals.* Int J Biol Markers 1998;13:124-38.
- 4 Gion M, Barioli P, Ponti A, Torri V, Mione R, Dittadi R. *How CA 125 is used in the routine follow-up of ovarian cancer: a survey of 29 Italian hospitals.* Tumour Biol 1998;19:269-74 Related Articles, Links.
- 5 Petignat P, Joris F, Obrist R. *How CA 125 is used in routine clinical practice.* Eur J Cancer 2000;36:1933-7.
- 6 <http://www.healthsearch.it/>
- 7 Gion M. *Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2002.* Biomedica Souce Books – 2002.
- 8 Paradiso A, Volpe S, Iacobacci A, Marubini E, Verderio P, Costa A, et al.; Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers. *Quality control for biomarker determination in oncology: the experience of the Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers (INQAT).* Int J Biol Markers 2002;17:201-14.
- 9 EGTM - European Group on Tumour Markers. *Consensus Recommendations.* <http://egtm.web.med.uni-muenchen.de/>
- 10 National Cancer Institute. *Screening for hepatocellular cancer.* <http://www.cancer.gov/5-7.2003.update>.
- 11 Van Walraven C, Naylor CD. *Do we know inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits.* JAMA 1998;280:550-8.
- 12 Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. *Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests: a new conceptual framework.* JAMA 1998;280:2020-7.
- 13 van Walraven C, Goel V, Chan B. *Effect of population-based interventions on laboratory utilization: a time-series analysis.* JAMA 1998;280:2028-33.