



# Gruppi di lavoro dell'Emilia-Romagna alle prese con la teoria: raccomandazioni sull'uso della FDG-PET

Luca Vignatelli

a nome dell'Osservatorio Regionale per Innovazione (ORI)

Luciana Ballini, Susanna Maltoni, Antonella Negro, Fabio Trimaglio

Bologna, 3 Dicembre 2012



## ... problema di fondo

Formulazione di RACCOMANDAZIONI sull'USO APPROPRIATO di TEST DIAGNOSTICI:

strumenti metodologici applicativi con importanti limiti

Accuratezza Diagnostica

Qualità delle Evidenze



raccomandazioni di buona qualità





## Carcinoma mammario

n. 3, maggio-giugno 2010

Follow-up di carcinoma	Mammografia Ecografia RM	Indicate	
	Scintigrafia ossea	Indicata	Consente di valutare la progressione temporale delle lesioni scheletriche ed eventuale loro variazione in relazione all'impiego di farmaci e/o trattamenti radioterapici mirati
	PET/TC	Indicata	La tecnica trova largo impiego nella valutazione della paziente nel corso di trattamenti chemioterapici (valutazione precoce della risposta al trattamento), nella ricerca di malattia in presenza di rialzo dei marcatori con indagini strumentali negative o dubbie, dopo RT nella diagnosi differenziale fra recidiva e fibrosi e nella caratterizzazione di lesioni evidenziate da altre tecniche



## Tesi della presentazione



Possiamo utilizzare strumenti metodologici sufficientemente robusti per raccomandare l'uso appropriato di tecnologie diagnostiche nella pratica clinica tenendo conto degli esiti clinici dei pazienti



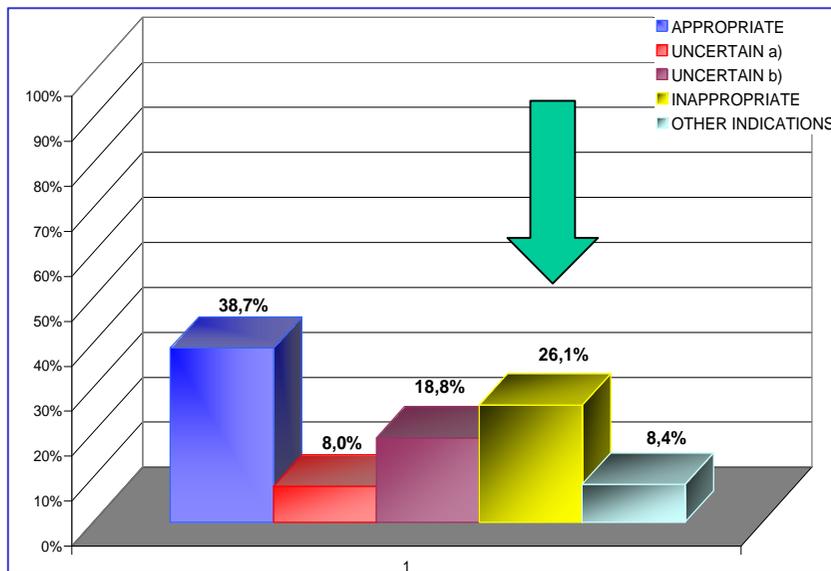
Raccomandazioni per un uso appropriato



# L'utilizzo dei criteri sviluppati dai gruppi regionali

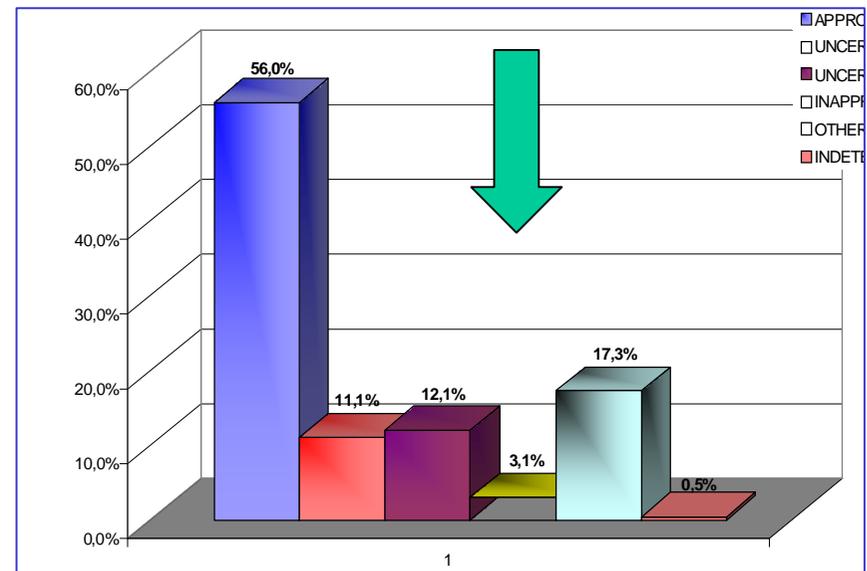
AUDIT 2002

quota inappropriata: 26%



AUDIT 2007

quota inappropriata: 3%



DOSSIER 2002 e 2007  
65 scenari clinici  
22 tipi di tumore



- APPROPRIATE
- UNCERTAIN a)
- UNCERTAIN b)
- INAPPROPRIATE
- OTHER INDICATIONS



# Mandato per l'Osservatorio Regionale per l'Innovazione

3° Aggiornamento delle raccomandazioni sull'uso appropriato della  
FDG-PET con finanziamento Ricerca Finalizzata 2006

## ... ossessione o opportunità?

Mammella

Esofago

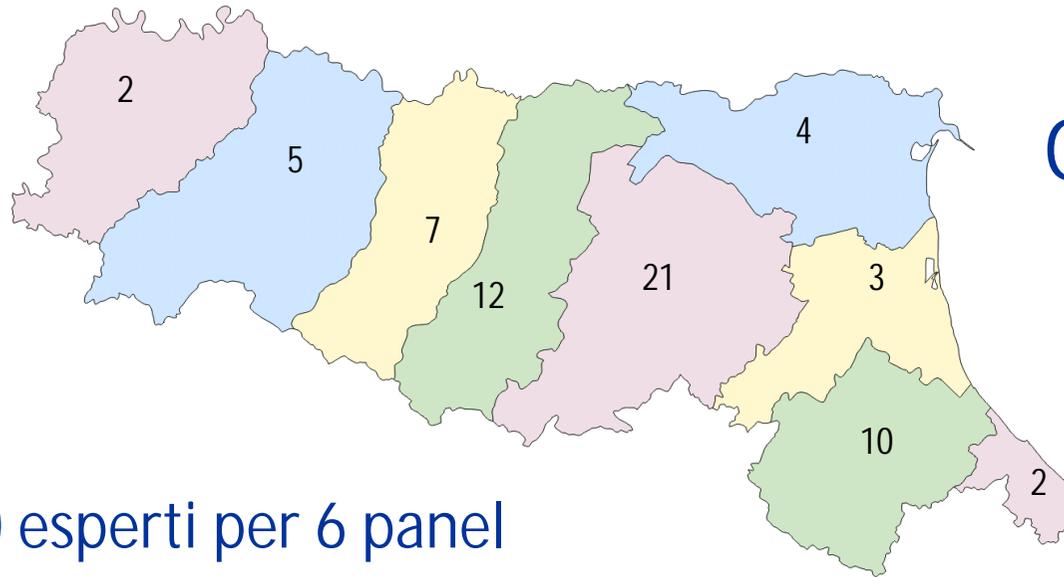
Colon-retto

Polmone

Testa Collo

Linfomi

- per ragionare sulle strategie diagnostico-terapeutiche e non solo sul test diagnostico
- per individuare le aree grigie della ricerca
- per testare un nuovo metodo di lavoro per gruppi multidisciplinari raccolti a formulare raccomandazioni di diagnosi



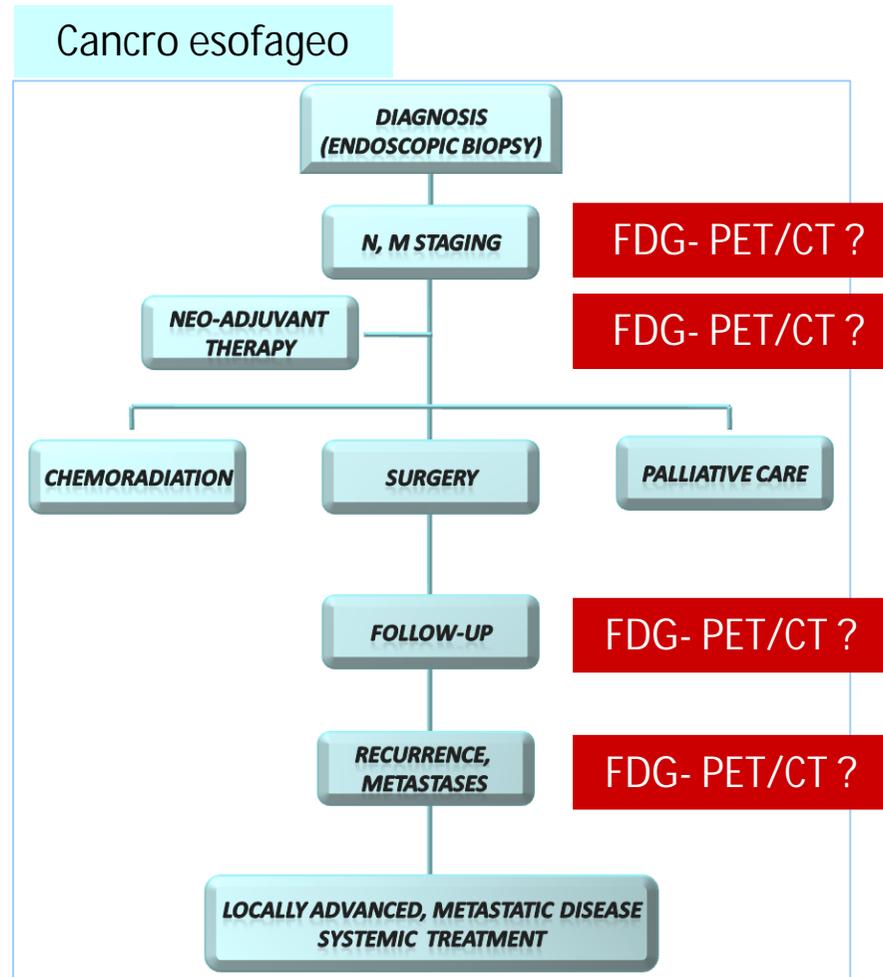
## Gli esperti

Oltre 60 esperti per 6 panel

Luca Fasano Livia Ruffini  
Micaela Piccoli  
Manlio Monti  
Alba Brandes Andrea Moretti Nicola Sciascia  
Barbara Melotti Alberto Ravaioli Stefania Zoboli  
Cinzialotti Maurizio Boaron Luigi Cavanna Francesco Merli  
Nicola Lacava Athos Borghi Giorgio Fagioli Salvatore Bacciu  
Giorgio Baldari Giampaolo Zini Valerio Di Scioscio  
Alessandra Casolo Alberto Merighi Renzo Mazzarotto  
Riccardo Galassi Filippo Bertoni Cristina Nanni  
Moreno Marani Sebastiano Calpona Giovanni Frezza Angelina Filice  
Federica Matteucci Alessandra Bologna Alessandro Volpe Andrea Gardini  
Monica Agostini Maria Cristina Cucchi Maurizio Zompatori Lucia Zanoni  
Elena Zamagni Antonio Frassoldati Patrizia Jacobazzi Roberto De Maria  
Ermanno Emiliani Giuseppe Longo Paolo Campioni Alicia Tosoni  
Enrico Tincani Annibale Versari Valentina Ambrosini Giorgio Mazzi  
Monica Silvotti Claudio Corbelli Luciano Feggi Mario Bertolani  
Maurizio Miselli Andrea Martoni Maura Scarlattei  
Michele Cavo Stefano Fantì Davide Tassinari  
Claudio Vicini Rolando Polico Luigi Cerri  
Silvia Palazzi Stefano Nava  
Francesca Re



# La costruzione del percorso diagnostico-terapeutico



55 quesiti  
complessivi



# Test diagnostico: quando è appropriato?

The value of any medical test is ultimately measured by whether the information it provides affects patient-relevant outcomes

AHRQ. Medical Tests - White Paper Series. 2009

consequentialism

Bossuyt 2010

Diagnosi iniziale

Potenzialità del nuovo test  
nel modificare la condizione diagnostica iniziale

Efficacia del trattamento per la nuova condizione

Accuratezza diagnostica del nuovo test

Esito dato dal nuovo approccio terapeutico indotto dal risultato del test



# 1. Il razionale

Costruito e definito insieme agli esperti sulla base delle linee-guida e i dati della letteratura

Diagnosi iniziale	tumore in stadio precoce (N0)
Potenzialità del nuovo test nel modificare la condizione diagnostica iniziale	tumore con metastasi linfonodali (N+)
Efficacia del trattamento per la nuova condizione	terapia neo-adiuvante



## Il razionale

QUESITO CLINICO 3 Ruolo della PET nella valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante al termine del trattamento in pazienti trattate per tumore della mammella

Razionale: la valutazione della risposta alla chemioterapia neoadiuvante, finalizzata alla scelta del trattamento adiuvante, è effettuata sul pezzo operatorio attraverso esame istopatologico. Non è quindi necessario un test diagnostico alternativo.

Inappropriato per mancanza di razionale

Giudizio del panel:  
**ASSENZA di RAZIONALE CLINICO**

**FDG-PET INAPPROPRIATA**





# Il razionale

**QUESITO CLINICO 3: Ruolo della FDG-PET nella valutazione della risposta precoce alla chemio/radioterapia preoperatoria dei pazienti trattati per tumore dell'esofago localmente avanzato**

**Razionale:** Poichè la chemio/radioterapia preoperatoria può aumentare il rischio di mortalità postoperatoria (ESMO 2010), la selezione di coloro che rispondono alla chemio/radioterapia dopo i primi cicli di trattamento potrebbe evitare a coloro che non rispondono il rischio di un inutile trattamento completo e – ipoteticamente – migliorarne la sopravvivenza

**Efficacia del trattamento:** le evidenze riportano che nei pazienti con tumore localmente avanzato, la chemio/radioterapia preoperatoria migliora la sopravvivenza a 2 anni del 13 % (differenza assoluta) rispetto al solo trattamento chirurgico (Gebbski Lancet Oncology 2007). Tuttavia la chemio/radioterapia preoperatoria può aumentare il rischio di mortalità postoperatoria (ESMO 2010).

**Probabilità Pre-test:** nel 43% dei pazienti è rilevata una risposta istopatologica alla chemioterapia neoadiuvante (Ngamruengphong 2010, Lorenz 2007).

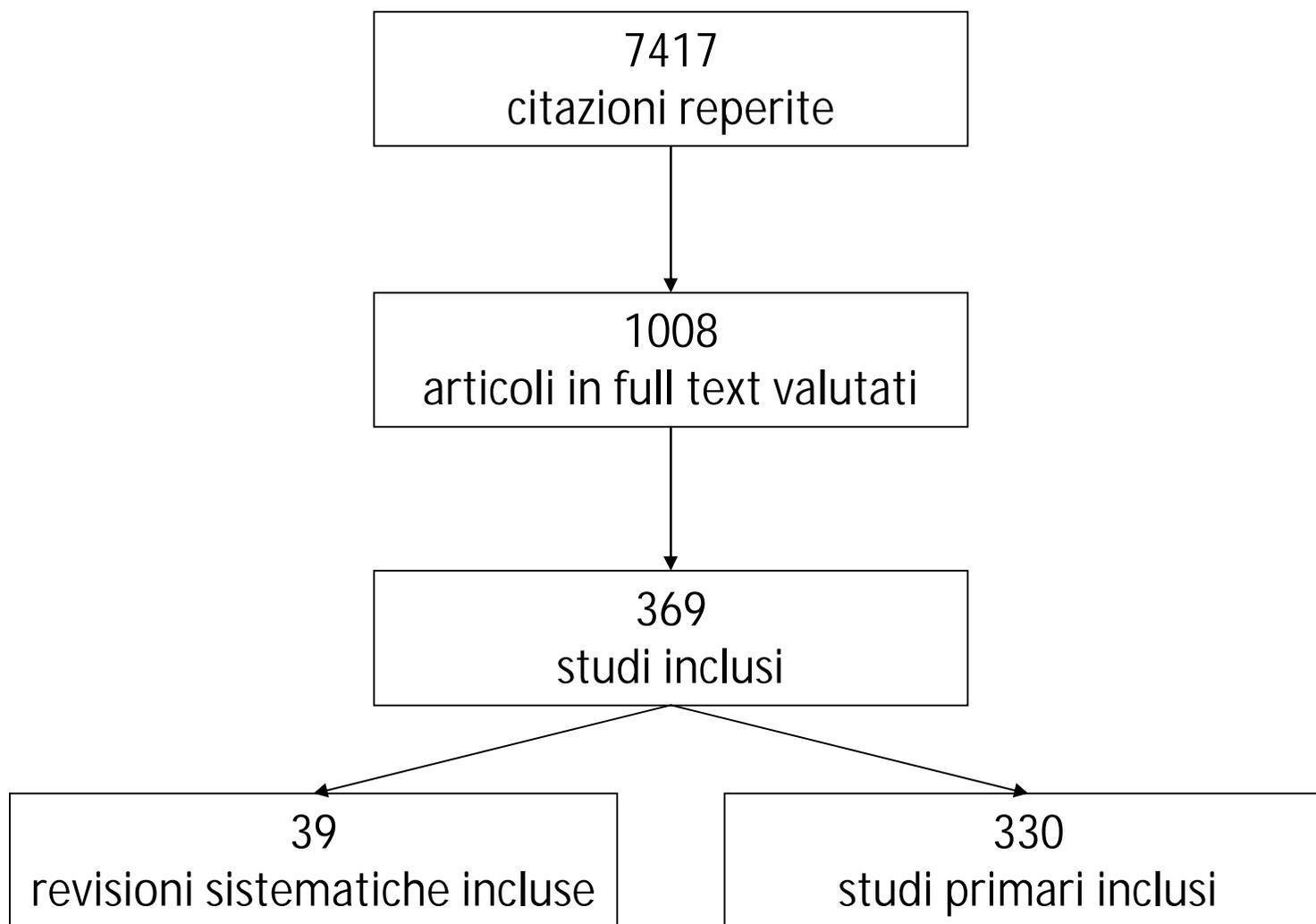
Giudizio del panel:  
si procede alla valutazione delle evidenze

*Quesito di ricerca: FDG-PET introdotto come nuovo esame*

*Qual è l'accuratezza diagnostica della FDG-PET nel valutare la risposta precoce alla chemio/radioterapia neoadiuvante di pazienti trattati per tumore dell'esofago localmente avanzato ?*



## 2. Ricerca delle evidenze: la revisione sistematica





### 3. Accuratezza diagnostica

- Valutazione della qualità degli studi secondo QUADAS
- Giudizio complessivo della Qualità delle Evidenze secondo GRADE

**Stime di accuratezza diagnostica:**

**Livello di evidenza: basso**

FDG-PET :

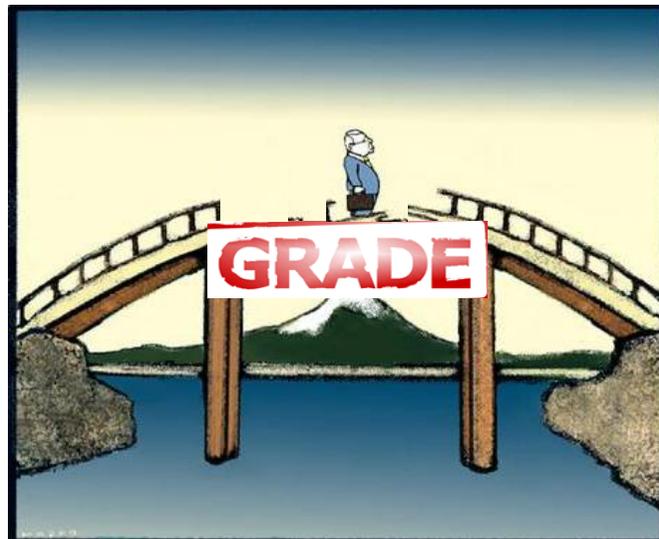
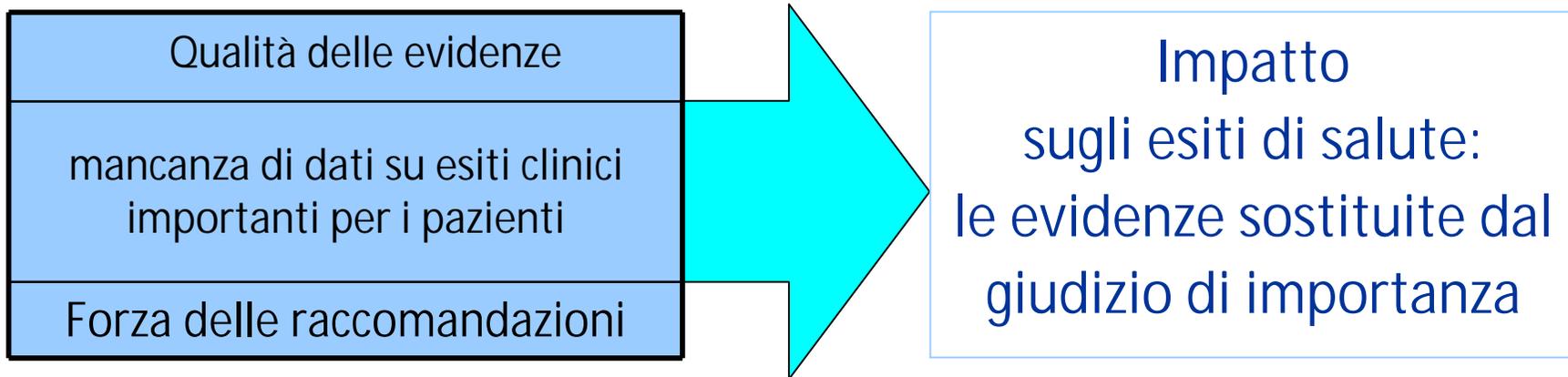
sensibilità (eterogenea) range: 44-100% specificità (mediana) 74%

Confronto: pratica clinica corrente tutti i pazienti completano il trattamento preoperatorio



# Raccomandazioni per i test diagnostici:

il metodo **GRADE**





## 4. Esiti del test: attribuzione di importanza

Conseguenze del TEST per		Livello di importanza * (1-9)
Pazienti che rispondono alla terapia	Veri Responders: Pazienti che <u>rispondono alla terapia e portano a termine un trattamento preoperatorio clinicamente efficace</u> , che potrebbe migliorare la sopravvivenza ma comporta un certo rischio di mortalità postoperatoria	7
	Falsi Non Responders: Pazienti che <u>rispondono alla terapia, ma che interrompono un trattamento preoperatorio clinicamente efficace</u> , che avrebbe potuto migliorare la sopravvivenza, e procedono direttamente all'intervento chirurgico.	8
Pazienti che non rispondono alla terapia	Veri Non Responders: Pazienti che <u>non rispondono alla terapia</u> e che interrompono un trattamento preoperatorio clinicamente inefficace, che non avrebbe migliorato la sopravvivenza, e <u>procedono direttamente alla chirurgia</u> con un minore rischio di mortalità postoperatoria	7
	Falsi Responders: Pazienti che <u>non rispondono alla terapia, ma che portano a termine un trattamento preoperatorio clinicamente inefficace</u> , senza un possibile guadagno in sopravvivenza ma con un certo rischio di mortalità postoperatoria	5



## 5. Strategie diagnostiche alternative: confronto degli esiti

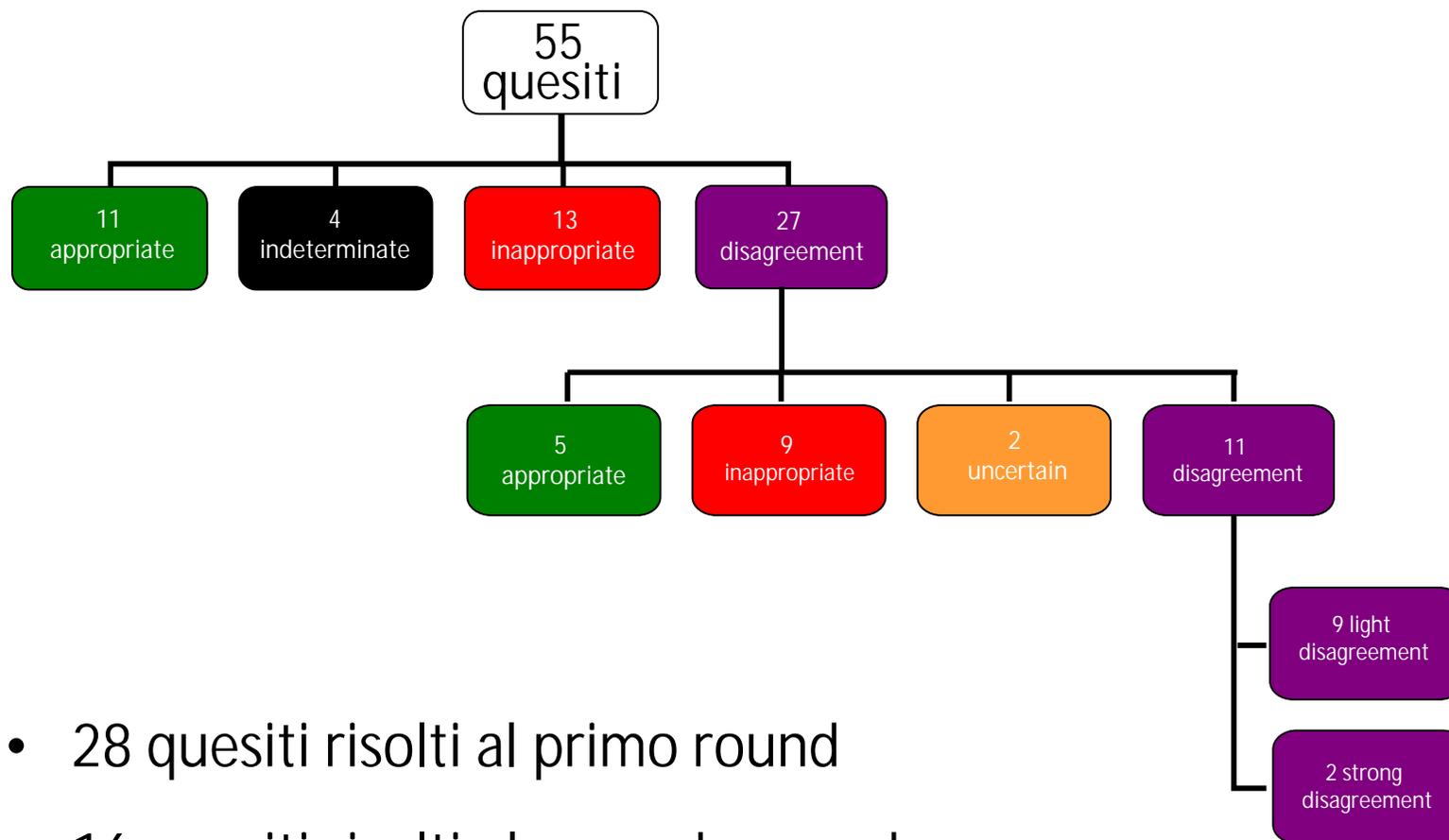
Matrice delle frequenze naturali				Livello di importanza *(1-9)
		Secondo PET	Secondo pratica clinica standard	
		N di pazienti su 100 sottoposti ad esame		
Pazienti che rispondono alla terapia	Veri Responders	19 - 43	43	7
	Falsi Non-responders	24 - 0	0	8
Pazienti che non rispondono alla terapia	Veri Non-responders	42	0	7
	Falsi Responders	15	57	5
		100	100	

Not good enough

**PET INAPPROPRIATA**



# Risultato delle votazioni



- 28 quesiti risolti al primo round
- 16 quesiti risolti al secondo round
- 11 quesiti con disaccordo finale

# Appropriatezza per singolo scenario

Question Tumour	Diagnosis	N Staging	M Staging	TV Definition	During treatment response	End of treatment response	Follow-up	Staging of recurrence
Breast	inappropriate	inappropriate	disagreement	N/A	uncertain	inappropriate	inappropriate	disagreement
Esophageal	N/A	uncertain	appropriate	inappropriate	inappropriate	disagreement	inappropriate	disagreement
Colorectal	inappropriate	inappropriate	appropriate	inappropriate	indeterminate	inappropriate (rectal)	inappropriate	appropriate
						disagreement (colon)		
Head & Neck	appropriate (unknown primary H&N)	appropriate	appropriate	disagreement	Indeterminate	disagreement	inappropriate	appropriate
Lung	appropriate (SPN)	appropriate (NSCLC)		disagreement	Inappropriate	disagreement (NSCLC)	inappropriate	disagreement
		disagreement (SCLC)				inappropriate (SCLC)		
		inappropriate (BAC)						
Hodgkin's Lymphoma	N/A	appropriate		indeterminate	appropriate	appropriate	inappropriate	appropriate
Non-Hodgkin Lymphoma	N/A	appropriate		indeterminate	inappropriate	appropriate	inappropriate	appropriate





# Calendario lavori e redazione dei dossier

2010				2011				2012
								

Mammella

Esofago

Polmone

Colon-retto

Testa Collo

Linfomi (Hodgkin e non Hodgkin)





## Conclusioni



- L'approccio utilizzato è funzionale alla formulazione di raccomandazioni sull'appropriatezza dei test diagnostici
  - garantisce trasparenza e tempi relativamente rapidi
  - in caso di scarsità di evidenze permette l'individuazione di aree grigie per la ricerca
- Da definire il ruolo dei pazienti/associazioni di pazienti
- Il lavoro va "accompagnato" nella pratica:  
lo sviluppo criteri non è sinonimo di uso appropriato dei test



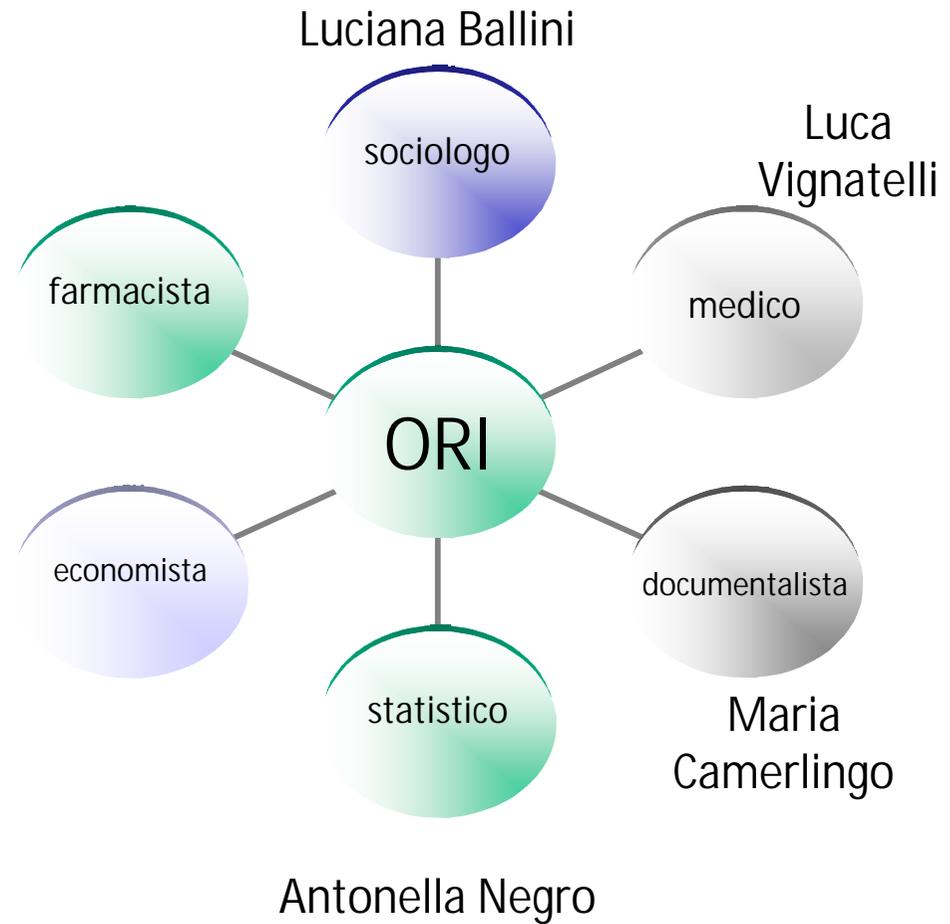
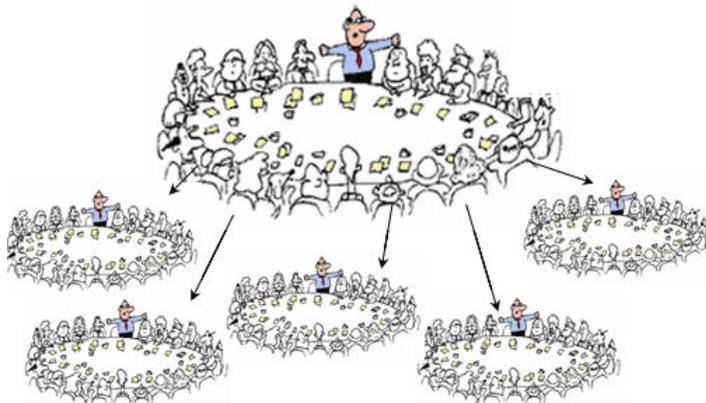
# ORI - Osservatorio regionale per l'innovazione: chi siamo



Susanna Maltoni

Supporto alle Aziende e  
Assessorato  
nell'attività di governo  
dell'innovazione

Fabio Mingaglio



# Un ringraziamento

agli esperti

Luca Fasano Livia Ruffini  
Micaela Piccoli  
Manlio Monti  
Alba Brandes  
Barbara Melotti  
Cinzialotti Maurizio Boaron  
Nicola Lacava Athos Borghi  
Giorgio Baldari  
Alessandra Casolo  
Riccardo Galassi  
Moreno Marani Sebastiano Calpona  
Federica Matteucci Alessandra Bologna  
Monica Agostini Maria Cristina Cucchi  
Elena Zamagni Antonio Frassoldati  
Ermanno Emiliani  
Enrico Tincani Annibale Versari  
Monica Silvotti Claudio Corbelli  
Maurizio Miselli Andrea Martoni  
Michele Cavo Stefano Fanti  
Claudio Vicini Rolando Polico  
Silvia Palazzi Francesca Re  
Andrea Moretti Nicola Sciascia  
Alberto Ravaioli Stefania Zoboli  
Luigi Cavanna Francesco Merli  
Giorgio Fagioli Salvatore Bacciu  
Gianpaolo Zini Valerio Di Scioscio  
Renzo Mazzarotto  
Filippo Bertoni Cristina Nanni  
Giovanni Frezza Angelina Filice  
Alessandro Volpe Andrea Gardini  
Maurizio Zompatori Lucia Zanoni  
Patrizia Jacobazzi Roberto De Maria  
Giuseppe Longo Paolo Campioni Alicia Tosoni  
Valentina Ambrosini Giorgio Mazzi  
Luciano Feggi Mario Bertolani  
Maura Scarlattei  
Davide Tassinari  
Stefano Nava  
Luigi Cerri

ai revisori

Barry Siegel  
Andrea Gallamini  
Patrick Bossuyt  
Eduardo Rosenblatt  
Bruce D Cheson  
Dirk Hellwig  
Jan Brozeck  
Branislav Jeremic  
Tarec Christoffer El-Galaly  
Maurizio Dondi  
Tom Jefferson  
Norbert Avril