

GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Questo giorno lunedì 11 **del mese di** febbraio
dell' anno 2013 **si è riunita nella residenza di** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA
la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

1) Saliera Simonetta	Vicepresidente
2) Bianchi Patrizio	Assessore
3) Bortolazzi Donatella	Assessore
4) Freda Sabrina	Assessore
5) Gazzolo Paola	Assessore
6) Lusenti Carlo	Assessore
7) Marzocchi Teresa	Assessore
8) Muzzarelli Gian Carlo	Assessore

Presiede l'Assessore Saliera Simonetta
attesa l'assenza del Presidente, ai sensi dell'art. 3, comma 2 L.R. 14/89

Funge da Segretario l'Assessore Muzzarelli Gian Carlo

Oggetto: NOMENCLATORE TARIFFARIO REGIONALE DELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE AMBULATORIALI:
INSERIMENTO DELLE PRESTAZIONI HBV- REFLEX, ANA - REFLEX ED INDICAZIONE ALLA
PRESCRIZIONE DEI MARKERS TUMORALI: CEA, CA125, CA 19,9 E ALFA1FETOPROTEINA.

Cod.documento GPG/2012/2278

Num. Reg. Proposta: GPG/2012/2278

LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Premesso che:

- il Decreto Legislativo 30 dicembre 1997 n. 502 e successive modifiche ed integrazioni, all'art. 1 comma 2, vincola l'erogazione delle prestazioni dei livelli essenziali ed uniformi di assistenza al rispetto dei principi della dignità della persona, del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse;
- l'allegato 4 del Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" ritiene indispensabile garantire adeguati interventi sul tema dell'appropriatezza da parte delle Regioni in grado di prevenire e controllare fenomeni di improprio assorbimento di risorse da parte di un livello assistenziale con conseguente scopertura di altri livelli assistenziali, disattendendo in tal modo ai diritti da garantire a tutti i cittadini;

Considerato che il documento del Ministero della Salute, discusso in Commissione Salute della Conferenza delle Regioni nella riunione del 20 marzo 2009, individua alcune prestazioni specialistiche di laboratorio e di diagnostica per immagini, che dovranno essere oggetto di linee guida e prescrizioni per favorirne l'appropriatezza;

Ritenuto pertanto necessario stabilire modalità di applicazione di tali indicazioni nazionali, condivise con i professionisti interessati, sia erogatori che prescrittori;

Considerato che:

- il punto 4.2 dell'allegato 1 della delibera di Giunta Regionale n. 1035/2009 delega, per la declinazione regionale dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) nell'ambito della Medicina di Laboratorio, il Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali a provvedere alla costituzione di gruppi di lavoro regionale;
- con la delibera di Giunta Regionale n. 1779/2010 sono stati implementati in maniera condivisa i primi percorsi diagnostici - della funzione tiroidea e della patologia prostatica - con l'obiettivo di promuovere l'uso appropriato delle indagini di laboratorio;

Richiamata la determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali n. 3273 del 28/03/2011 con la quale è stato rinnovato il Gruppo tecnico regionale che ha già lavorato sul tema dell'Appropriatezza nella prescrizione e nell'erogazione delle prestazioni di medicina di laboratorio;

Tenuto conto che:

- l'inappropriatezza di un esame di laboratorio, tranne nel caso di quelli obsoleti o sostituiti da esami più informativi, non può essere stabilita in termini assoluti, ma dipende dal contesto in cui viene richiesto, rafforzando l'importanza che un esame sia prescritto per rispondere ad un preciso quesito clinico;
- per poter garantire comportamenti prescrittivi virtuosi la costruzione di percorsi diagnostici, deve essere sostenuta da momenti formativi in materia rivolti ai medici prescrittori (MMG/PLS/Specialisti Ambulatoriali), prevedendo anche il ricorso a strumenti informatici più complessi che forniscano sistemi di segnalazione che ricordano al medico prescrittore in quali situazioni la richiesta di esame è appropriata;
- il gruppo di lavoro regionale sopracitato ha deciso di riprendere le attività affrontando gli esami di laboratorio riguardanti i percorsi relativi a: epatite B, indagini sierologiche per le patologie autoimmuni, markers tumorali;

Preso atto delle risultanze del gruppo di lavoro regionale, analiticamente riportate all'interno del documento allegato 1 "Appropriatezza nella erogazione delle prestazioni di medicina di laboratorio - percorsi prescrittivi", parte integrante e sostanziale della presente delibera, con il quale sono stati definiti gli algoritmi del percorso diagnostico necessari per l'appropriata erogazione delle prestazioni relative all'epatite B, alle indagini sierologiche per le patologie autoimmuni nonché le condizioni di erogabilità da indicare nella richiesta dei markers tumorali analizzati;

Considerato inoltre:

- che dal documento citato emerge tra l'altro la necessità di sostenere il processo prescrittivo e l'opportunità di evitare l'esecuzione di esami di approfondimento inutili relativamente ad epatite B ed alle patologie autoimmuni, si è ritenuto, pertanto, corretto individuare un esame di primo livello prevedendo, solo nel caso in cui dovessero emergere dati al di fuori della norma, l'esecuzione automatica, sullo stesso campione, di ulteriori approfondimenti analitici da eseguire a cascata;
- per tale motivo ed in questi casi il gruppo di lavoro regionale ha proposto l'individuazione di due nuove prestazioni di laboratorio che legittimino l'esecuzione o l'esclusione degli eventuali successivi approfondimenti, da inserire nella branca di laboratorio analisi del nomenclatore tariffario della specialistica ambulatoriale, denominati HBV - Reflex cod. 91183R e ANA - Reflex cod. 90524R, definendone le relative tariffe;

Ritenuta, conseguentemente, l'opportunità di individuare per la prestazione cod. 91185R HBV Reflex la tariffa di euro 25,00 e per la prestazione cod. 90524R ANA - Reflex la tariffa di euro 17,50, commisurata al numero di HBSAg e ANA (anticorpi anti nucleo) anomali che attivano l'esecuzione di esami a cascata;

Dato atto che l'erogazione dei markers tumorali, trattati all'interno del presente atto, sarà oggetto di monitoraggio da

parte delle Aziende Sanitarie in relazione alle condizioni individuate dal gruppo di lavoro e riportate nell'allegato documento;

Ritenuto, pertanto, opportuno approvare il documento sopracitato, con l'obiettivo di riaffermare il principio che una prestazione deve essere erogata rispettando le indicazioni cliniche per le quali si è dimostrata efficace;

Richiamata, inoltre, la propria delibera n. 410 del 25 marzo 1997 "Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e relative tariffe" e s.m.i. di cui da ultimo la DGR 90 del 30/01/2012;

Valutato che:

- la tariffa stabilita per le indagini Reflex sono generalmente tali da far ritenere compensato il costo delle eventuali successive indagini a cascata, sulla base delle valutazioni espresse nel documento tecnico allegato;

- comunque, qualora tali successivi approfondimenti diagnostici siano ritenuti necessari, costituiscono il completamento di un unico esame eseguito sul medesimo campione;

- l'attivazione a posteriori del percorso amministrativo necessario per recuperare l'importo del ticket relativo alle eventuali indagini eseguite in fase successiva per HBSAg e ANA anomali comporta l'adozione di procedure maggiormente onerose rispetto all'importo da recuperare, appare opportuno ritenere soddisfatto il pagamento della quota di partecipazione alla spesa attraverso il pagamento del ticket relativo all'esame Reflex inizialmente corrisposto dal cittadino;

Ritenuto inoltre di stabilire che i contenuti del presente atto abbiano effetto con decorrenza dalla data di pubblicazione sul Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna;

Acquisito il parere della Commissione Assembleare "Politiche per la salute e Politiche sociali" espresso nella seduta del 29 gennaio 2013;

Vista la propria delibera n. 2416 del 29 dicembre 2008 e s.m.i., "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007";

Dato atto del parere allegato;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute

A voti unanimi e palesi

Delibera

1. di approvare, sulla base delle motivazioni indicate in premessa e qui integralmente richiamate, il documento allegato n. 1 "Appropriatezza nella erogazione delle prestazioni di medicina di laboratorio - percorsi prescrittivi", parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di apportare le modifiche e le integrazioni al Nomenclatore tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, secondo le denominazioni, i codici e le tariffe analiticamente riportati nel documento sopra citato;
3. di stabilire che gli esami successivi che scaturiscono dall'applicazione dell'algoritmo del Reflex non sono assoggettati al pagamento del ticket in quanto la tariffa dell'esame Reflex HBV - ANA è stata proporzionata per dare copertura ai costi degli eventuali esami aggiuntivi, come meglio specificato nell'allegato tecnico;
4. di stabilire, inoltre, per le patologie croniche invalidanti (D.M. 329/99 e s.m.i.) e per gli altri casi previsti dalla normativa vigente, l'esenzione per gli esami Reflex (HBV - ANA);
5. di implementare un sistema di segnalazione informatica da

inserire negli applicativi dei prescrittori, che consenta di vincolare la prescrizione dei markers tumorali indicati nell'allegato 1 alle condizioni di appropriatezza definite;

6. che compete alle Aziende Sanitarie l'avvio di momenti di formazione all'interno delle Aziende stesse, rivolti ai medici prescrittori (Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta, Specialisti Ambulatoriali) e il monitoraggio dell'applicazione delle indicazioni relative ai Markers Tumorali riportate nell'allegato 1 citato, anche attraverso la valutazione a campione delle prescrizioni;
7. di stabilire che le modificazioni e le integrazioni introdotte dal documento sopracitato decorrano dalla data di pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna;
8. di pubblicare il presente atto, comprensivo dell'allegato n. 1, sul Bollettino Ufficiale Telematico della Regione Emilia-Romagna.

- - - - -

“Adeguatezza nella erogazione delle prestazioni di medicina di laboratorio – percorsi prescrittivi “

Premessa

Premessa

Il documento proposto dal Ministero individua come a rischio di inadeguatezza alcuni esami di laboratorio, fra quelli attualmente più richiesti a livello ambulatoriale.

Con il presente provvedimento sono state portate avanti le attività del gruppo di lavoro regionale, avviate per gli esami reflex (TSH e PSA), con l'obiettivo di migliorare l'adeguatezza prescrittiva e ridurre il ricorso improprio alle prestazioni di laboratorio.

La definizione di raccomandazioni pratiche per la valutazione dei pazienti ha inoltre anche il non secondario scopo di ridurre la variabilità di comportamento molto spesso esistente tra diversi medici nella stessa istituzione.

La razionalizzazione dell'utilizzo di tali esami deve mirare non solo al contenimento della spesa, ma anche all'identificazione di algoritmi che ne permettano un utilizzo più mirato in base all'evidenza scientifica. Pertanto, le azioni volte al contenimento della spesa non devono avere ricadute negative sulla qualità complessiva dei percorsi diagnostici da attuare e conseguentemente sulla salute dei cittadini.

Il documento individua le condizioni in cui il ricorso all'indagine è appropriato ed i requisiti necessari per la corretta formulazione della richiesta sul ricettario SSN.

In questo documento, il gruppo di lavoro, costituito da esperti di medicina di laboratorio e delle discipline di riferimento (infettivologia, reumatologia e oncologia), ha affrontato i percorsi dell'epatite B, dell'autoimmunità e di alcuni tra i più importanti biomarcatori oncologici (CEA, CA125, CA 19,9 e Alfa1fetoproteina), integrando l'esperienza clinica individuale con le evidenze disponibili in letteratura.

Per promuoverne l'uso appropriato delle indagini dovranno essere realizzate, accanto ad azioni amministrative di supporto con nuove regole e nuove modalità prescrittive, momenti di formazione dei prescrittori da realizzarsi all'interno delle aziende sanitarie.

I percorsi individuati dal gruppo di lavoro regionale sono stati i seguenti:

- 1. Percorso diagnostico della epatite B per valutazione situazione immunologica ed analisi riflesse**
- 2. Percorso diagnostico ANA REFLEX**
- 3. Indicazioni alla prescrizione dei biomarcatori tumorali**

1 Percorso diagnostico della Epatite B per valutazione situazione immunologica ed analisi riflesse

Considerata la complessità che la creazione di tali percorsi richiede, il Gruppo di lavoro regionale ha deciso di affrontare il problema dell'utilizzo nella pratica clinica corrente dei marcatori sierologici del virus dell'epatite B

Per la diagnosi e il successivo monitoraggio dell'epatite da virus B sono disponibili oggi diversi marcatori sierologici (HBsAg, HBeAg, HBcAb, HBsAb, HBeAb, IgM antiHBc) che rivestono uno specifico ruolo nei diversi momenti dell'infezione (valutazione immunologica, fase acuta, cronicizzazione o monitoraggio terapeutico).

Nella realtà tuttavia l'ampia offerta diagnostica si riflette spesso in una richiesta non appropriata, in cui sono programmati in maniera simultanea i diversi marcatori disponibili (markers epatite B) perdendo di vista la specifica valenza dei singoli parametri: ad esempio, la determinazione di HBeAg trova indicazione solo nel caso di riscontro di positività di HBsAg mentre l'anticorpo anti-HBe va ricercato solo in pazienti HBsAg positivi in caso di negatività di HBeAg.

Percorso diagnostico della epatite B per valutazione situazione immunologica ed analisi riflesse

In particolare il Gruppo di lavoro regionale ha ritenuto utile procedere all'applicazione di un algoritmo diagnostico riflesso da applicare nell'ampio gruppo di pazienti che accedono a questa diagnostica per la valutazione della situazione immunologica relativa ad HBV.

In considerazione del fatto che in Italia la vaccinazione per epatite B è stata condotta su tutti i cittadini nati dal 1979, le indagini sullo stato immunitario vengono raccomandate in gruppi selezionati di individui:

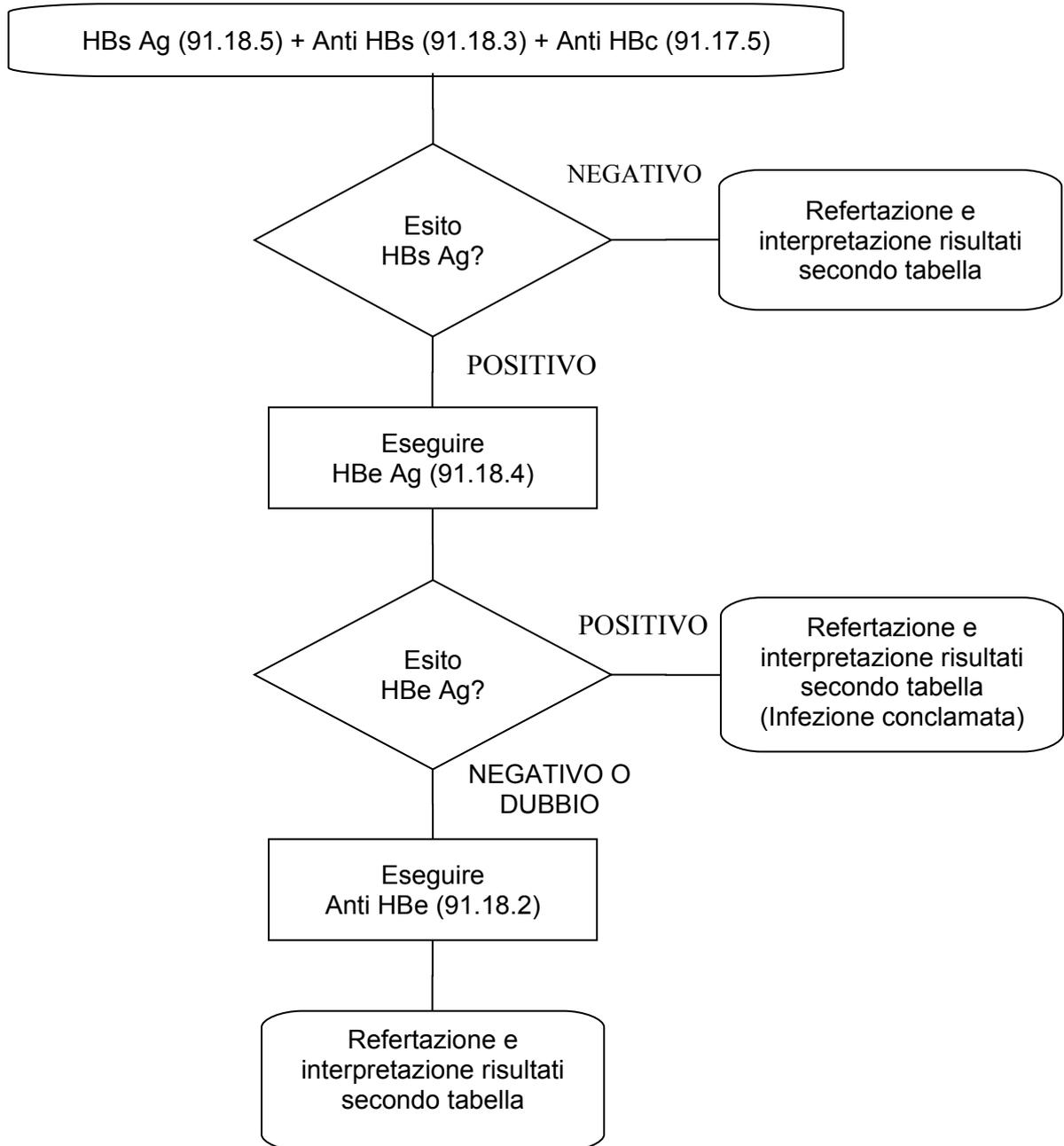
- familiari, conviventi o partner sessuali di soggetti HBsAg-positivi;
- tossicodipendenti attivi o pregressi;
- persone con attività sessuale promiscua o malattie sessualmente trasmissibili;
- carcerati;
- soggetti con persistente alterazione delle transaminasi;
- soggetti con infezione da HCV e HIV;
- pazienti sottoposti a dialisi renale;
- soggetti da sottoporre a chemioterapia o terapie immunosoppressive o a trapianto d'organo;
- donne in gravidanza;
- operatori sanitari;
- donatori di sangue o di organi o tessuti;
- immigrati da aree geografiche ad alta-intermedia endemia per infezione da HBV (*prevalenza intermedia* (2%-7%): Asia centrale e sud-occidentale, Israele, Giappone, Europa Orientale e Meridionale, Russia, Honduras e Guatemala; *alta prevalenza* (>8%): Africa; Sud-Est Asiatico, comprendente Cina, Corea, Indonesia, e Filippine; Medio-Oriente; Isole del Pacifico Meridionale e Occidentale; territorio del Rio delle Amazzoni; alcune aree dei Carabi, come Haiti e la Repubblica Dominicana).

Il quadro sierologico in tali pazienti è interpretabile utilizzando **HBsAg accompagnato da anti-HBs e anti-HBc**.

Il Gruppo di lavoro regionale ha concordato con l'attivazione di un nuovo esame da inserire nel nomenclatore tariffario della specialistica ambulatoriale denominato **HBV - Reflex (comprensivo di HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, Anti-HBe,)** al quale si aggancia il meccanismo a cascata seguente che si attiva in base al risultato di HbsAg:

Il meccanismo della cascata è rappresentato da

HBV-Reflex



L'impiego dell'HBV-Reflex non è indicato qualora:

- precedenti accertamenti abbiano già documentato una condizione di immunità conseguente all'infezione naturale (HbsAg - ; HbsAb +; HbcAb +)
- sia già nota una condizione di positività cronica.

Gli ulteriori approfondimenti diagnostici che si dovessero rendere necessari quali la ricerca dell'HBV-DNA (cod. 91.17.4) saranno richiesti, in fase successiva, dallo specialista che ha in carico il paziente.

La cascata esemplificata nella precedente Flow Chart coinvolge, in fase iniziale, 3 diversi marcatori.

Al fine di una corretta interpretazione dei risultati si fa riferimento alla tabella seguente:

SE HBs Ag POSITIVO	<i>Anti HBs positivo</i> <i>Anti HBc positivo</i>	Di non comune riscontro clinico	
	<i>Anti HBs positivo</i> <i>Anti HBc negativo</i>	Non descritto nella pratica clinica	
	<i>Anti-HBs negativo</i> <i>Anti-HBc positivo</i>	Possibile epatite B acuta, possibile infezione cronica (attiva o inattiva)	Eseguire in reflex HBeAg e in caso di sua negatività eseguire anticorpi anti-HBe
	<i>Anti-HBs negativo</i> <i>Anti-HBc negativo</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Fase molto precoce d'infezione - Falsa Positività (antigenemia transitoria dopo vaccinazione) - Negatività anticorpale in condizione di immunosoppressione 	
<i>Nuovo prelievo per HBV-DNA: richiesta lasciata allo Specialista</i>			
SE HBs Ag NEGATIVO	<i>Anti HBs positivo</i> <i>Anti HBc positivo</i>	Immunità acquisita dopo infezione	STOP
	<i>Anti HBs positivo</i> <i>Anti HBc negativo</i>	Immunità acquisita dopo vaccinazione anti-HBV o più raramente immunità acquisita dopo infezione con perdita di anti-HBc	STOP
	<i>Anti-HBs negativo</i> <i>Anti-HBc positivo</i>	Immunità acquisita dopo infezione da HBV con perdita di anti-HBs – da valutare clinicamente	STOP
	<i>Anti-HBs negativo</i> <i>Anti-HBc negativo</i>	Soggetto suscettibile di infezione	STOP

La prestazione individuata è la seguente:

BRANCA	NOTA	CODICE	DESCRIZIONE	TARIFF A EURO
Laboratorio*	I	91185R	VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBV - Reflex Non associabile a: VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBcAg (cod. 91.17.5), VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBeAg (cod. 91.18.2), VIRUS EPATITE B [HBV] ANTICORPI HBsAg (cod. 91.18.3), VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBeAg (cod. 91.18.4), VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg (cod. 91.18.5)	25,00

*Laboratorio = Lab. analisi chimico cliniche e microbiologiche-microbiologia-virologia-anatomia e istologia patologica-genetica-immunoematologia e s. trasf.

2. Percorso diagnostico ANA REFLEX

Premessa

La ricerca degli anticorpi anti-nucleo (ANA) rappresenta una delle indagini di laboratorio di primo livello per la diagnostica delle malattie autoimmunitarie (AI) non organo specifiche. La metodica di riferimento (ritenuta attualmente il “gold standard”) è l’immunofluorescenza indiretta (IFI) su substrato di cellule Hep2 [1] il cui risultato deve essere espresso in diluizioni crescenti come titolo e contestuale indicazione del pattern di fluorescenza.

Attualmente sono in corso numerose iniziative per la standardizzazione internazionale della determinazione degli ANA. Il problema è attualmente oggetto di un lavoro di revisione congiunta da parte di un comitato internazionale costituito ad hoc (IUS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases) e da una “task force” dell’American College of Rheumatology ed altri organismi [2-5].

Sulla base delle evidenze disponibili è emerso che i test di screening per ANA in fase solida possono non essere appropriati e non devono sostituire la metodica in IFI utilizzata come test di screening per la rilevazione degli ANA. Allo stato attuale delle conoscenze, in accordo con le raccomandazioni dell’American College of Rheumatology (2007) la metodica di scelta per la rilevazione degli ANA deve pertanto essere l’immunofluorescenza indiretta (substrato Hep-2)

Interpretazione dei risultati

Titolo

Una positività a basso titolo (diluizione 1 : 80) è stata riportata fino al 13.3 % di soggetti sani [6-13] che solitamente hanno una positività ANA a titolo più basso rispetto ai soggetti con malattie AI [14].

Una più elevata prevalenza di ANA positivi si riscontra nei soggetti anziani [18-19]. Il potere discriminante della positività degli ANA tra soggetti con e senza patologie autoimmuni è quindi limitato e deve essere clinicamente contestualizzato.

La identificazione del “cut off” più appropriato per la definizione della significatività del titolo anticorpale rappresenta un aspetto ancora controverso.

In uno studio recente condotto su 918 soggetti sani e 153 pazienti con malattie autoimmuni, l’analisi delle curve ROC ha dimostrato una buona performance del Test ANA per la discriminazione dei soggetti sani da quelli con patologie autoimmuni con un’area sotto la curva di 0.923 ed una performance diversificata sulla base del livello selezionato di cut off [15].

Alla diluizione di 1:80, l’ANA test (Hep2) ha mostrato una sensibilità del 90.2% ed una specificità dell’87% con un valore predittivo negativo (NPV) pari a 98.1%. Alla diluizione di 1:160 (raccomandata dall’ANA Subcommittee of the International Union of Immunological Societies Standardization Committee [16]) sensibilità e specificità sono risultate pari a 83.7% e 93.0%, rispettivamente.

In una serie di 1010 campioni consecutivi sottoposti a ANA test in IFI (Hep-2) Slater et al. hanno osservato che un risultato negativo alla diluizione di 1:80 era altamente improbabile

in pazienti con malattie AI, specialmente nei soggetti con LES, S. Sjogren e Sclerodermia [17]. D'altro canto, la presenza di ANA positivi (Hep-2) a titolo 1:160 è risultata relativamente frequente tra individui sani, in accordo con quanto da altri già riportato [18, 4-6].

La percentuale di soggetti sani, o meglio senza malattie autoimmuni, con ANA positivi si riduce in modo consistente all'aumentare del titolo. Sebbene titoli pari a 1:320 e 1:640 siano osservabili anche tra soggetti sani, tale percentuale si riduce in modo rilevante a titoli superiori (1:1280).

Secondo le raccomandazioni del German Group of the European Autoimmunity Standardization Initiative (EASI)[19] una diluizione 1:80 deve essere utilizzata per l'ANA screening iniziale. In caso di risultato positivo si procede con diluizioni crescenti al raddoppio. Titoli pari ad almeno 1:160 sono considerati clinicamente rilevanti [20]. Un titolo di 1:80 viene considerato come borderline dal momento che nella maggioranza dei casi a questa titolazione non vengono riscontrate specificità ANA diagnosticamente rilevanti.

Nel 2007, è stato condotto – in regione - uno studio multicentrico volto a migliorare l'appropriatezza prescrittiva della ricerca autoanticorpi attraverso la condivisione di un algoritmo decisionale che riportiamo.

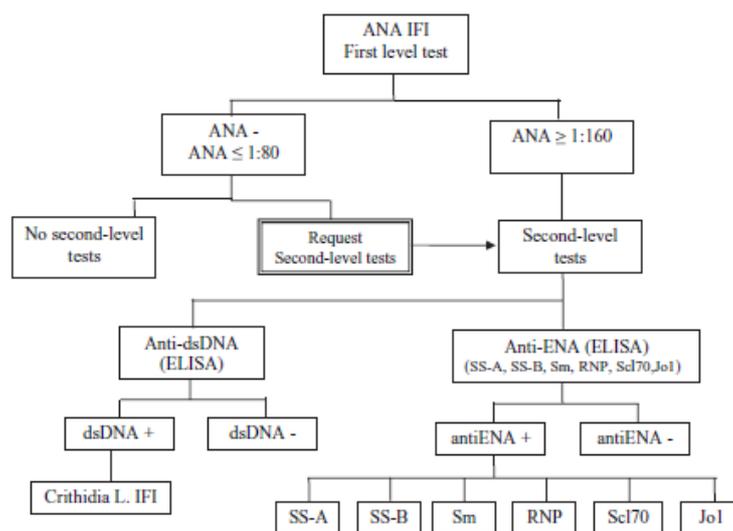


Figure 3. The flowchart of the diagnostic algorithm for autoantibody testing in autoimmune rheumatic disease.

La flow-chart implica che :

- Il test ANA sia effettuato utilizzando IFI su substrato Hep-2
- La diluizione di screening sia 1:80
- La richiesta di ANA test sia effettuata solo in contesti clinici sospetti per malattia AI
- Se ANA test è negativo o < 1:160 non sono richiesti ulteriori accertamenti
- Se ANA test è ≥ 1:160 vengono eseguiti (anche se non richiesti) ricerca ENA e anti-dsDNA
- La ricerca ENA può essere effettuata su specifica richiesta anche in caso di ANA negativi

Pattern di fluorescenza

Nella determinazione degli ANA un aspetto rilevante riguarda il **pattern di fluorescenza** (IFI) che riflette la distribuzione degli auto-antigeni nucleari e può fornire informazioni aggiuntive in merito alla loro natura. Alcuni pattern di IIF sono infatti maggiormente associati ad alcune specificità autoanticorpali [15, 21-29]. In particolare, patterns come

“coarse speckled”, “omogeneo”, “centromerico” si osservano solitamente solo nei soggetti con malattie AI, probabilmente perché sono associati ad autoanticorpi diretti contro auto-antigeni strettamente correlati a malattie AI [30-33]. Al contrario altre tipologia di pattern sono state osservate anche in campioni di soggetti sani [34-36].

Significato prognostico

Nello studio di Mariz et al, nessuno dei 41 soggetti sani ANA positivo ha sviluppato segni o sintomi di malattia AI al follow-up (media 4 anni). In questi casi un basso titolo è risultato un buon predittore di successiva normalizzazione del test. Questo dato è stato confermato anche da altri autori [36, 37].

Nel caso di ANA test positivo a titolo significativo (con pattern associato a malattie AI) in soggetti asintomatici, un attento follow-up è raccomandato dal momento che la comparsa di una patologia autoimmune può verificarsi anche a distanza di molti anni [38].

Positività citoplasmatica

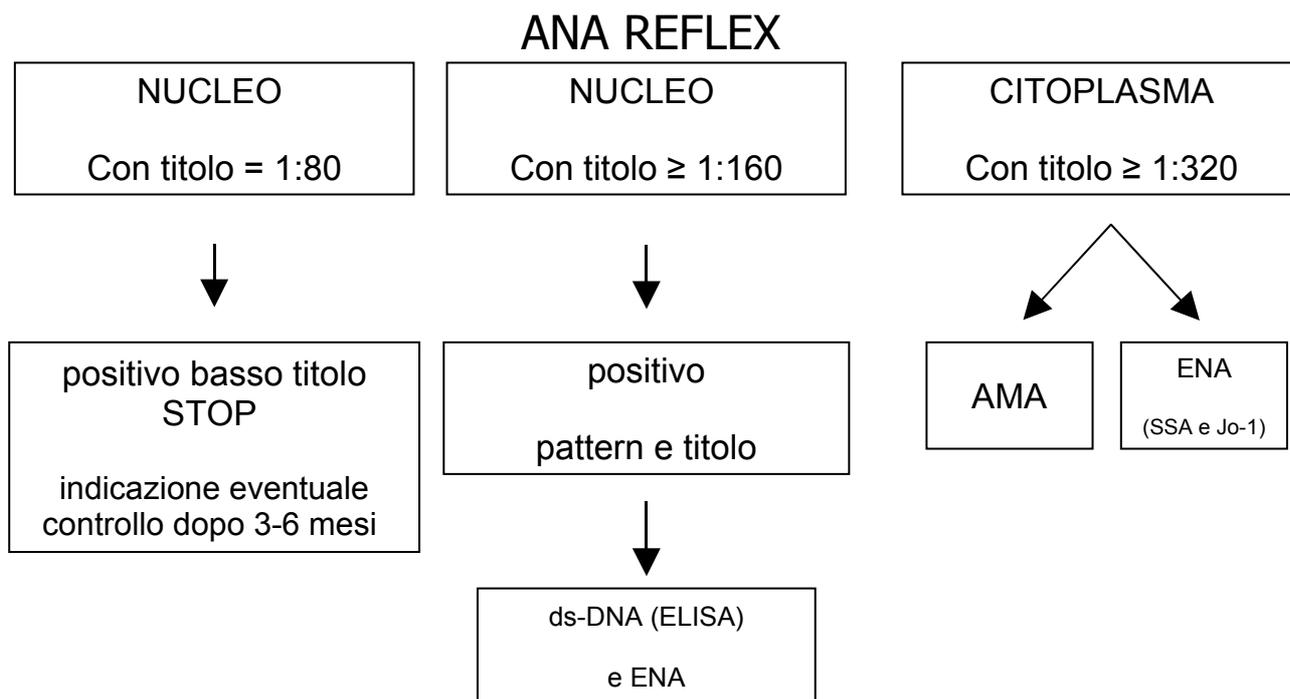
Non esistono indicazioni relative all'atteggiamento più appropriato da tenere nei confronti delle positività citoplasmatiche con la metodica IFI (immunofluorescenza indiretta), osservabili nel corso di un ANA test.

Le linee guida elaborate nel 2002 dal Gruppo di Studio per la Diagnosi delle Malattie Autoimmuni della Società Italiana di Medicina di Laboratorio [39] forniscono – al riguardo - le seguenti indicazioni:

La determinazione di specifici autoanticorpi anti-nucleari va effettuata solo in caso di ANA test positivo. In caso di ANA test negativo o di positività esclusiva di anticorpi anti-citoplasmatici la ricerca di autoanticorpi anti-nucleo specifici è indicata solo se il paziente presenta chiari segni di una patologia autoimmune.

Nessuna indicazione in merito alla significatività del titolo anticorpale anti-citoplasma è stata reperita in letteratura. Il consenso del panel di esperti della regione Emilia Romagna ritiene tuttavia utile che in caso di significativa positività citoplasmatica (1 : 320) riferibile ad antigeni significativi per AI sia opportuno eseguire gli approfondimenti del caso.

Sulla base delle informazioni disponibili il panel di esperti ha elaborato la seguente flow-chart:



Il panel di esperti concorda sui seguenti statements:

- lo screening per ANA deve essere effettuato in IFI su Hep-2 come substrato
- la valutazione va iniziata a titolazioni pari a 1:80.
- In caso di positività si procederà a titolazioni successive (1:160, 1:320, 1:640 ecc.).
- In caso di positività $\geq 1:160$, il panel concorda che il risultato sarà refertato come positivo e si procederà (in automatico) alla determinazione degli Ac. anti-ds DNA ed ENA,
- La positività solo citoplasmatica (con ANA negativo) a titolo $\leq 1:160$ non viene segnalata
- In caso di positività citoplasmatica $\geq 1:320$ si procede in automatico a determinazione AMA ed ENA

Il Gruppo di lavoro regionale ha concordato con l'attivazione di un nuovo esame da inserire nel nomenclatore tariffario della specialistica ambulatoriale denominato **ANA reflex (comprensivo di ANA, anticorpi anti DNA, AMA e ENA)** al quale si aggancia il meccanismo a cascata

La prestazione individuata è la seguente:

BRANCA	NOTA	CODICE	DESCRIZIONE	TARIFFA EURO
Laboratorio *	I	90524R	ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA) - Reflex Non associabile a: ANTICORPI ANTI NUCLEO (ANA) (cod. 90.52.4), ANTICORPI ANTI MITOCONDRI (AMA) (cod. 90.52.1), ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI ESTRAIBILI (ENA) (cod.90.47.3), ANTICORPI ANTI DNA NATIVO, (cod. 90.48.3),	17,50

*Laboratorio = Lab. analisi chimico cliniche e microbiologiche-microbiologia-virologia-anatomia e istologia patologica-genetica-immunoematologia e s. trasf.

Bibliografia

1. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, and the American Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic immunologic tests: antinuclear antibody testing *Arthritis Rheum* 2002;47:434–44.
2. Bossuyt X, Louche C, Wiik A. Standardisation in clinical laboratory medicine: an ethical reflection. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1061–3.
3. Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M, *et al.* EASI – The European Autoimmunity Standardisation Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:138–44.
4. Savige J, Gillis D, Benson E, *et al.* International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111:507–13.
5. Andreoli L, Rizzini S, Allegri F, *et al.* Are the current attempts at standardization of antiphospholipid antibodies still useful? Emerging technologies signal a shift in direction. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:356–60.
6. Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjogren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;36:120–8.
7. Vrethem M, Skogh T, Berlin G, Ernerudh J. Autoantibodies versus clinical symptoms in blood donors. *J Rheumatol* 1992;19:1919–21.
8. De Vlam K, De Keyser F, Verbruggen M, Vandebossche M, Vanneuville B, D'Haese D, *et al.* Detection and identification of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:393–7.
9. Forslid J, Heigl Z, Jonsson J, Scheynius A. The prevalence of antinuclear antibodies in healthy young persons and adults, comparing rat liver tissue sections with HEp-2 cells as antigen substrate. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:137–41.
10. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, *et al.* Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601–11.
11. Fernandez SA, Lobo AZ, Prado de Oliveira ZN, Fukumori LM, Perigo AM, Rivitti EA. Prevalence of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58:315–9.
12. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, *et al.* Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum* 2004;50:892–900.
13. Al Jabri AA, Al Buloshi MS. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in the adult healthy Omani individuals. *Saudi Med J* 2004;25:313–7.
14. Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Mouthon L, Ayoub A, Malanchere E, Coutinho A, *et al.* Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals. *J Immunol Methods* 1998; 216:117–37.
15. Andrade LE, Chan EK, Peebles CL, Tan EM. Two major autoantigen–antibody systems of the mitotic spindle apparatus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1643–53.
16. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, and Andrade LEC. Pattern on the Antinuclear Antibody–HEp-2 Test Is a Critical Parameter for Discriminating Antinuclear Antibody–Positive Healthy Individuals and Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 191–200
17. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing: a study of clinical utility. *Arch Intern Med* 1996;156:1421–5.
18. Fritzler MJ, Fritzler ML. The emergence of multiplexed technologies as diagnostic platforms in systemic autoimmune diseases. *Curr Med Chem* 2006;13:2503–12.
19. Sack U, K. Conrad, E. Csernok, *et al.* 2007. Standardization of Autoimmune Diagnostics in Germany: Activities of the German Group in the European Autoimmune Standardization Initiative. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1109: 31–36.
20. Kang, I., R. Siperstein, *et al.* 2004. Utility of age, gender, ANA titer and pattern as predictors of anti-ENA and –dsDNA antibodies. *Clin. Rheumatol.* 23: 509–515
21. Takasaki Y, Fishwild D, Tan EM. Characterization of proliferating cell nuclear antigen recognized by autoantibodies in lupus sera. *J Exp Med* 1984;159:981–92.
22. Andrade LE, Chan EK, Raska I, Peebles CL, Roos G, Tan EM. Human autoantibody to a novel protein of the nuclear coiled body: immunological characterization and cDNA cloning of p80-coilin. *J Exp Med* 1991;173:1407–19.
23. Whitehead CM, Winkfein RJ, Fritzler MJ, Rattner JB. The spindle kinesin-like protein HsEg5 is an autoantigen in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1635–42.
24. Casiano CA, Humbel RL, Peebles C, Covini G, Tan EM. Autoimmunity to the cell cycle-dependent centromere protein p330d/CENP-F in disorders associated with cell proliferation. *J Autoimmun* 1995;8:575–86.
25. Ochs RL, Stein TW Jr, Peebles CL, Gittes RF, Tan EM. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol* 1994;151:587–92.
26. Dellavance A, Viana VS, Leon EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol* 2005;32:2144–9.
27. Dellavance A, Gallindo C, Soares MG, da Silva NP, Mortara RA, Andrade LE. Redefining the Scl-70 indirect immunofluorescence pattern: autoantibodies to DNA topoisomerase I yield a specific compound immunofluorescence pattern. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:632–7.
28. Ayaki M, Ohoguro N, Azuma N, Majima Y, Yata K, Ibaraki N, *et al.* Detection of cytotoxic anti-LEDGF autoantibodies in atopic dermatitis. *Autoimmunity* 2002;35:319–27.

29. Ochs RL, Muro Y, Si Y, Ge H, Chan EK, Tan EM. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1211–20.
30. Tan EM, Chan EK. Molecular biology of autoantigens and new insights into autoimmunity. *Clin Investig* 1993;71:327–30.
31. Humbel RL. Detection of antinuclear antibodies by immunofluorescence. In: van Venrooij WJ, Maini RN, editors. *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht (The Netherlands): Kluwer Academic Publishers; 1993. A2: p. 1–16.
32. Wiik AS. Anti-nuclear autoantibodies: clinical utility for diagnosis, prognosis, monitoring, and planning of treatment strategy in systemic immunoinflammatory diseases. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:260–8.
33. Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:217–28.
34. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP, Pange PJ, Goudevenos J, Moutsopoulos HM. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987;69:557–65.
35. Ruffati A, Rossi L, Calligaro A, Del Ross T, Lagni M, Marson P, et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. *Gerontology* 1990;36:104–11.
36. Xavier RM, Yamauchi Y, Nakamura M, Tanigawa Y, Ishikura H, Tsunematsu T, et al. Antinuclear antibodies in healthy aging people: a prospective study. *Mech Ageing Dev* 1995;78:145–54.
37. Dinser R, Braun A, Jendro MC, Engel A. Increased titres of anti-nuclear antibodies do not predict the development of associated disease in the absence of initial suggestive signs and symptoms. *Scand J Rheumatol* 2007;36:448–51.
38. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
39. Tozzoli R, Bizzarri N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F, Piazza A, Pradella M, Rizzotti P. Guidelines for the Laboratory Use of Autoantibody Tests in the Diagnosis and Monitoring of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Am J Clin Pathol* 2002;117:316-324

3. Indicazioni alla prescrizione dei biomarcatori tumorali

Sono stati valutati i biomarcatori oncologici di più frequente utilizzo nella Regione Emilia Romagna per definirne le indicazioni all'utilizzo appropriato quando utilizzati nel percorso clinico a scopo diagnostico, tali marcatori sono il CEA, antigene carcino embrionario, il CA 125, antigene carboidratico 125, il CA 19.9, antigene carboidratico 19.9 e l'alfa 1 fetoproteina.

Caratteristiche chiave di tali biomarcatori sono la non tumore-specificità e la relazione diretta dei livelli misurabili nel sangue con la quantità di tessuto neoplastico quando esistente. La non tumore specificità, dovuta al fatto che tutti i marcatori classici sono molecole normalmente presenti nei tessuti normali che possono essere rilasciate in maggiore quantità in molte condizioni così determina una relativa specificità diagnostica del marcatore, la provata relazione costante fra massa tissutale e valore misurato del biomarcatore compromette in genere la sensibilità di tali esami per la corretta diagnosi di tumore iniziale.

Per favorire un corretto utilizzo nella pratica clinica degli esami prima elencati sono state individuate le condizioni patologiche utili al loro impiego e le condizioni che ne sconsigliano l'uso. Si sono utilizzate le indicazioni presenti nella recente Guida all'Uso Clinico dei Biomarcatori in Oncologia, sintesi del lavoro di oltre 60 esperti rappresentativi di diverse discipline e Società Scientifiche che hanno valutato rigorosamente le principali linee guida nazionali ed internazionali sul tema (Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia 2010, a cura di M. Gion, C. Trevisol, S. Pregno, A.S.C. Fabricio, Biomedica Milano 2010). Si riportano in sintesi e come Tabelle le indicazioni per i biomarcatori oncologici esaminati.

L'implementazione delle raccomandazioni può essere utilmente trasferita alla pratica clinica sia con la tradizionale formazione ai medici prescrittori sia utilizzando le modalità di prescrizione mediante programmi informatici utilizzando warnings e regole utili a guidare la corretta identificazione prescrizione dei test diagnostici appropriati.

A. Determinazione ematica di **CEA antigene carcino embrionario** ¹ Codifica DM 96 90.56.33

Appropriata prescrizione in pazienti con diagnosi già nota di patologia oncologica per **carcinoma midollare della Tiroide** (per bilancio di base, riconoscimento precoce della progressione, monitoraggio terapia avanzata), **carcinoma delle Vie Biliari** (per bilancio di base), **carcinoma del Pancreas** (bilancio di base, riconoscimento precoce della progressione (ogni 3-6 mesi per 2 anni), **carcinoma del Colon retto** (per bilancio di base, riconoscimento precoce della progressione (ogni 3-4 mesi per 3 anni poi ogni 6 mesi per 2 anni), monitoraggio terapia nella malattia avanzata (all'inizio della terapia e ogni 1-3 cicli).

Raccomandazione negativa per screening e diagnosi differenziale, ovvero quando non vi è evidenza di diagnosi di patologia oncologica.

In assenza di dati robusti e definitivi, si ritiene accettabile, allo stato attuale, l'utilizzo del CEA quale biomarcatore per il monitoraggio del trattamento chemioterapico in pazienti con NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) in fase avanzata di progressione della patologia polmonare.

B. Determinazione ematica **Antigene carboidratico 125 (CA 125)** ²
Codifica DM 96 90.55.1

Appropriata prescrizione in pazienti con diagnosi già nota di patologia oncologica per **Carcinoma endometrio** per bilancio di base, riconoscimento precoce della progressione, monitoraggio terapia nella malattia avanzata e **carcinoma ovaio** per diagnosi differenziale in associazione a ecografia (NACB e NICE 122)*, bilancio di base, riconoscimento precoce della progressione (ogni 3 o 4 mesi per 1° anno, 4-5 mesi per 2° anno, 6 mesi per 3-5 anni), monitoraggio terapia nella malattia avanzata (misurare prima di ogni ciclo).

Raccomandazione negativa per screening e diagnosi differenziale, ovvero quando non vi è evidenza di diagnosi di patologia oncologica, unica eccezione da prendersi in considerazione è nella diagnosi di carcinoma ovarico in associazione ad ecografia (NACB e NICE 122). Nel maschio solo per monitoraggio mesotelioma.

C. Determinazione ematica **Antigene carboidratico 15.3 (CA 15.3)** ³
Codifica DM 96 90.55.2

Appropriata prescrizione in pazienti con diagnosi già nota di patologia oncologica per **Carcinoma della mammella** per bilancio di base per pazienti ad alto rischio di recidiva o sospetti per localizzazioni secondarie, riconoscimento precoce della progressione (nelle pazienti ad alto rischio di recidiva al momento della visita programmata secondo la St Gallen Consensus Conference).

Raccomandazione negativa per screening e diagnosi differenziale, ovvero quando non vi è evidenza di diagnosi di patologia oncologica.

D. Determinazione ematica di **Antigene carboidratico 19.9 (CA 19.9)** ⁴
Codifica DM 96 90.55.3

Appropriata prescrizione in pazienti con diagnosi già nota di patologia oncologica per **carcinoma delle Vie Biliari** per bilancio di base, per **carcinoma del Pancreas** per bilancio di base, risposta al trattamento primario, monitoraggio della terapia nella malattia avanzata.

Raccomandazione negativa per screening e diagnosi differenziale, ovvero quando non vi è evidenza di diagnosi di patologia oncologica, raccomandazione negativa per diagnosi nel carcinoma del retto.

E. Determinazione ematica di **Alfa 1 Fetoproteina** ⁵
Codifica DM 96 90.05.5

Appropriata prescrizione in pazienti per diagnosi di **epatocarcinoma** in soggetti ad alto rischio, come pazienti con epatite B o C e/o cirrosi epatica, emocromatosi etc. in associazione ad ecografia, in pazienti con diagnosi già nota di epatocarcinoma per diagnosi differenziale, bilancio di base, riconoscimento precoce della progressione, monitoraggio della terapia nella malattia avanzata.

Raccomandazione negativa per screening e diagnosi differenziale in soggetti non a rischio.

Appropriata prescrizione in pazienti per diagnosi di **carcinoma del testicolo e ovaio non epiteliale** in soggetti per diagnosi differenziale, bilancio di base (testicolo: deve essere misurato prima di qualsiasi trattamento), riconoscimento precoce della progressione, risposta al trattamento primario (ovaio: prima di ogni ciclo; testicolo: prima e sette giorni dopo il trattamento), riconoscimento precoce della progressione (ovaio: ogni 2-4 mesi per 2 anni poi ogni 6 mesi per gli anni 3-5 se inizialmente elevato), monitoraggio della terapia nella malattia avanzata (ovaio: ogni 2-4 mesi per 2 anni se inizialmente elevato; testicolo: prima, durante e dopo la terapia).

Raccomandazione negativa per screening e diagnosi differenziale in soggetti non a rischio.

PRESTAZIONE CEA	Patologia	CODIFICA DM.96	Indicazioni da riportare sulla prescrizione con la patologia di riferimento	NOTE
<p>Determinazione ematica del CEA antigene carcino embrionario</p>	<p>Carcinoma midollare della tiroide Carcinoma delle vie biliari Carcinoma del pancreas Carcinoma del colon retto Carcinoma del polmone NSCLC</p>	<p>90.56.3</p>	<p>Prescrizione <u>in pazienti con diagnosi già nota di patologia oncologica per:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma midollare della Tiroide <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base, - riconoscimento precoce della progressione, - monitoraggio terapia avanzata • carcinoma delle Vie Biliari <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base • carcinoma del Pancreas <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base, - riconoscimento precoce della progressione (ogni 3-6 mesi per 2 anni) • carcinoma del Colon retto <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base - riconoscimento precoce della progressione (ogni 3-4 mesi per 3 anni poi ogni 6 mesi per 2 anni) • carcinoma del Polmone NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) <ul style="list-style-type: none"> - in fase avanzata della patologia per il monitoraggio della terapia 	<p><u>RACCOMANDAZIONE</u> <u>NEGATIVA PER</u> <u>SCREENING</u> <u>E DIAGNOSI</u> <u>DIFFERENZIALE</u></p>

PRESTAZIONE CA 125	Patologia	CODIFICA DM.96	Indicazioni da riportare sulla prescrizione Con la patologia di riferimento	NOTE
<p>Determinazione ematica di Antigene carboidratico 125 (CA 125)</p>	<p>Carcinoma endometrio Carcinoma ovaio</p>	<p>90.55.1</p>	<p><u>Prescrizione in pazienti per diagnosi di patologia oncologica per:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma Endometrio <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base, - riconoscimento precoce della progressione, - monitoraggio nella malattia avanzata • carcinoma Ovaio <ul style="list-style-type: none"> - diagnosi differenziale in associazione a ecografia*, - bilancio di base, - riconoscimento precoce della progressione (ogni 3 o 4 mesi per 1° anno, 4-5 mesi per 2° anno, 6 mesi per 3-5 anni), - monitoraggio nella malattia avanzata (ogni 2-4 mesi) 	<p><u>RACCOMANADAZIONE</u></p> <p><u>NEGATIVA PER</u></p> <p><u>SCREENING</u></p> <p><u>E DIAGNOSI</u></p> <p><u>DIFFERENZIALE</u></p> <p><u>SE NON PER CA OVARICO *</u></p> <p><u>NEL MASCHIO SOLO PER</u></p> <p><u>MONITORAGGIO MESOTELIOMA</u></p>

PRESTAZIONE CA 15.3	Patologia	CODIFICA DM.96	Indicazioni da riportare sulla prescrizione Con la patologia di riferimento	NOTE
<p>Determinazione ematica di Antigene carboidratico 15.3(CA 15.3)</p>	<p>Carcinoma della mammella</p>	<p>90.55.2</p>	<p>Prescrizione in pazienti <u>con diagnosi nota</u> di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma della Mammella <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base per pazienti ad alto rischio di recidiva o sospetti per localizzazioni secondarie, - riconoscimento precoce della progressione, - monitoraggio della malattia avanzata 	<p><u>RACCOMANDAZIONE</u> <u>NEGATIVA PER</u> <u>SCREENING</u> <u>E DIAGNOSI</u> <u>DIFFERENZIALE</u></p>

PRESTAZIONE CA 19.9	Patologia	CODIFICA DM.96	Indicazioni da riportare sulla prescrizione Con la patologia di riferimento	NOTE
<p>Determinazione ematica di Antigene carboidratico 19.9 (CA 19.9)</p>	<p>Carcinoma delle vie biliari Carcinoma del pancreas</p>	<p>90.55.3</p>	<p>Prescrizione <u>in pazienti con diagnosi nota di patologia oncologica</u> per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma delle Vie Biliari <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base • carcinoma del Pancreas <ul style="list-style-type: none"> - bilancio di base, risposta al trattamento primario, - monitoraggio della terapia nella malattia avanzata 	<p><u>RACCOMANDAZIONE</u> <u>NEGATIVA PER</u> <u>SCREENING</u> <u>O DIAGNOSI DIFFERENZIALE</u> <u>RACCOMANDAZIONE</u> <u>NEGATIVA PER DIAGNOSI</u> <u>NEL CARCINOMA DEL RETTO</u> <u>SEMPRE</u></p>

PRESTAZIONE Alfa 1 fetoproteina	Patologia	CODIFICA DM.96	Indicazioni da riportare sulla prescrizione Con la patologia di riferimento	NOTE
<p>Determinazione ematica di ALFA 1 FETOPROTEINA</p>	<p>Epatocarcinoma</p>	<p>90.05.5</p>	<p>Prescrizione <u>in pazienti per diagnosi di:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Epatocarcinoma:</u> <ul style="list-style-type: none"> - in pazienti ad alto rischio, come pazienti con epatite C in associazione ad ecografia, - diagnosi differenziale, - bilancio di base, - riconoscimento precoce della progressione, - monitoraggio della terapia nella malattia avanzata 	<p><u>NON PER SCREENING IN PAZIENTI NON A RISCHIO O PAZIENTI ASINTOMATICI</u></p>

PRESTAZIONE Alfa 1 fetoproteina	Patologia	CODIFICA DM.96	Indicazioni da riportare sulla prescrizione Con la patologia di riferimento	NOTE
<p>Determinazione ematica di ALFA 1 FETOPROTEINA</p>	<p>Testicolo Ovaio non epiteliale</p>	<p>90.05.5</p>	<p>Prescrizione <u>in pazienti per:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Testicolo:</u> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosi differenziale, - bilancio di base, - risposta al trattamento primario, - riconoscimento precoce della progressione, - monitoraggio della terapia nella malattia avanzata • <u>Ovaio non epiteliale:</u> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosi differenziale, - bilancio di base, - risposta al trattamento primario, - riconoscimento precoce della progressione, - monitoraggio della terapia nella malattia avanzata 	<p><u>NON PER SCREENING IN PAZIENTI NON A RISCHIO O PAZIENTI ASINTOMATICI</u></p>

Note:

¹ Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **carcinoma midollare della Tiroide: ATA 2009** American Thyroid Association (ATA) Guidelines Task Force, Kloos RT et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19(6):565-612, **ESMO 2010** Pacini F. et al. ESMO Guidelines Working Group, Differential thyroid cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. *Ann. Oncol.* 21 (Supplement 5): v214–v219, 2010, **NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma. Version 2.2012.

Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **carcinoma delle Vie Biliari: NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary cancer. Version 2.2012.

Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **carcinoma del Pancreas: AIOM 2009** Linee Guida Associazione Oncologia Medica Carcinoma del pancreas esocrino 2009, **ASCO 2006**, Locker GY et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer *J Clin Oncol* 2006;24(33):5313-27, **ESMO 2010** ESMO Guidelines Working Group, Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. *Ann. Oncol.* 2010;21 (S5):55-58, **NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2012.

Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **carcinoma del Colon Retto: AIOM 2009** Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Medica Tumori del Colon Retto, 2009, **ASCO 2006** Locker GY et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer *J Clin Oncol* 2006;24 (33):5313-27, **ESMO 2010** Labianca R et al., ESMO Guidelines Working Group Rectal cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol. Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v70–v77, 2010, **NACB 2008** Sturton CM et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin. Chem.* 2008; 54(12):e11-79, **NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon cancer version 2.2012 **SIGN 2003-2007** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of colon rectal cancer. A national clinical guidelines. Guideline n. 67, 2003 aggiornamento 2007.

² Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **Carcinoma endometrio: ACOG 2005** American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(1):210-14, **NCCN 2009** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine neoplasm.1.2010.

Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **carcinoma ovaio: NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian cancer version 2.2012, **ESMO 2010** ESMO Guidelines Working Group Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v23–v30, 2010, **ACOG 2005** American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(1):210-14, **NACB** National Academy of Clinical Biochemistry laboratory practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin. Chem.* 2008; 54(12):e11-79, **AIOM 2008** Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Medica Carcinoma dell'ovaio.2008, **SIGN 2003-7** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Epithelial ovarian cancer. A national clinical guidelines. Guideline n. 75, 2003 aggiornamento 2007.

³ Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **Carcinoma della mammella: AIOM 2009** Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Medica Neoplasie della mammella. 2009 **ASCO 2007** Harris L. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-312 **ESMO 2011** Guidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi12–vi24, 2011. **NACB 2008** National Academy of Clinical Biochemistry laboratory practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin. Chem.* 2008; 54(12):e11-79.

Carcinoma mammario a basso rischio: linfonodi negativi e tutte le seguenti caratteristiche: pT ≤ 2 cm , G1, età ≥ 35 anni, assenza di invasione vascolare, assenza di iperespressione di HER-2

Carcinoma mammario a intermedio rischio: Linfonodi negativi e almeno una delle seguenti caratteristiche pT > 2 cm, G2-3, età < 35 anni, presenza di invasione vascolare, iperespressione di HER-2, oppure Linfonodi positivi (1-3) in assenza di iperespressione o amplificazione di HER-2

Carcinoma mammario alto rischio: linfonodi positivi (1-3) e iperespressione di HER-2 oppure linfonodi positivi > 3
Glick JH et al *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1479-85.

⁴ Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **carcinoma delle Vie Biliari: NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary cancer. Version 2.2012.

Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni **carcinoma del Pancreas: AIOM 2009** Linee Guida Associazione Oncologia Medica Carcinoma del pancreas esocrino 2009, **ASCO 2006**, Locker GY et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer *J Clin Oncol* 2006;24(33):5313-27, **E ESMO**

2010 ESMO Guidelines Working Group, Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. Ann. Oncol. 2010;21 (S5):55-58, **NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2012.

⁵ Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni per **epatocarcinoma**: **ESMO 2010** Jelic S. et. al. ESMO Guidelines working group: Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v59–v64, 2010, **NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary cancer. Version 2.2012.

Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni per ovaio: **ESMO 2010** ESMO Guidelines working group: Testicular seminoma: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v140–v146, 2010, **NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian cancer version 2.2012, **NACB** National Academy of Clinical Biochemistry laboratory practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin. Chem.2008; 54(12):e11-79.

Linee Guida di riferimento per le raccomandazioni per testicolo: **ESMO 2010** ESMO Guidelines working group Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v31–v36, 2010 **NCCN 2012** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular cancer version 2.2011, **NACB** National Academy of Clinical Biochemistry laboratory practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin. Chem.2008; 54(12):e11-79.

La Prescrizione

La prescrizione degli esami, oggetto del presente documento, dovrà avvenire per il tramite della Ricetta del SSN nella quale dovrà essere indicato il quesito clinico e l'eventuale esenzione prevista dalla normativa vigente.

Trattandosi il Reflex di una modalità erogativa delle prestazioni di laboratorio - HBsAg e ANA - e non un vero e proprio esame aggiuntivo, al paziente esente dal pagamento del ticket per queste prestazioni ai sensi del D.M. 329/99¹ e ssm, deve essere riconosciuta l'esenzione anche per l'esame i reflex.

Quale esempio di esenzione per patologia cronica invalidante si citano EPATITE CRONICA (ATTIVA) COD. Esenzione 16, MALATTIA DI SJORGEN COD. Esenzione 30.

Il gruppo di lavoro regionale ha proceduto, sulla base dei dati disponibili presso alcune delle Aziende, alla valutazione delle prestazioni specialistiche rientranti nei percorsi sopra descritti.

Per il percorso della patologia Reumatica sono stati presi in considerazione il numero di esami (ANA – Anticorpi anti DNA - ENA. - AMA) ed i relativi volumi tariffari eseguiti in un periodo temporale definito. Successivamente è stata fatta una valutazione circa la riduzione degli esami osservata applicando l'algoritmo dell'ANA Reflex.

Analoga procedura è stata applicata per l'HBsAg.

I volumi tariffari derivanti dal totale degli esami ANA ed esami a cascata (e per il HBsAg ed esame a cascata) sul totale dei ANA (o sul totale dei HBsAg) ha permesso di individuare la tariffa media dell'indagine reflex in grado di ricomprendere anche i costi degli esami a cascata giustificando il mancato recupero del ticket in fase successiva.

¹ Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Tiziano Carradori, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008, parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta GPG/2012/2278

data 20/12/2012

IN FEDE

Tiziano Carradori

omissis

L'assessore Segretario: Muzzarelli Gian Carlo

Il Responsabile del Servizio
Segreteria e AA.GG. della Giunta
Affari Generali della Presidenza
Pari Opportunita'