Rassegna

Serie di Ematologia di Laboratorio - *a cura del GdS-E SIMeL*

Appropriatezza in Ematologia di Laboratorio

P. Cappelletti

Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio
Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

Riassunto

Secondo le moderne definizioni un test appropriato è quello il cui risultato fornisce una risposta al quesito clinico che mette in grado di prendere una decisione e di intraprendere un'azione che porta ad un beneficio di salute per il paziente. L'appropriatezza nell'ematologia di laboratorio deve declinarsi nelle specifiche situazioni cliniche che in essa si realizzano, ed in particolare in quelle che costituiscono la cosiddetta "ematologia non ematologica".

Le questioni principali poste dall'applicazione dell'appropriatezza all'ematologia di laboratorio attengono al fondamento della stessa e alla declinazione lungo tutto il processo diagnostico.

Mentre la pratica clinica della "ematologia ematologica" pare ben fondata, molte difficoltà concettuali vi sono per l'ematologia morfologica, mentre per i test diagnostici ematologici esistono evidenze limitate ad alcuni campi specifici.

La pratica dell'appropriatezza nella fase pre-analitica si esplica nella ricerca delle evidenze a supporto della formulazione del quesito clinico, nella selezione dei test e nella definizione di formati di richiesta che guidino ed insegnino. Nella fase analitica i temi principali sono quelli dei percorsi diagnostici proattivi e della definizione delle regole per le verifiche della qualità della risposta alle necessità mediche. Nella fase post-analitica la definizione dei modi più espressivi per comunicare i contenuti diagnostici nel referto e la verifica attraverso feed-back ed audit formalizzati del servizio reso sono gli aspetti dell'appropriatezza che devono essere più curati.

La letteratura riguardante l'ematologia di laboratorio è molto vasta ma l'opera per fondarne adeguatamente l'appropriatezza e per praticarla diffusamente offre un largo campo alle iniziative degli ematologi di laboratorio.

Summary

Appropriateness in Laboratory Hematology

Today an appropriate test is defined as one that will provide an answer to the clinical question, which enables the clinician to make a decision and initiate an action leading to health benefit for the patient. The appropriateness in Laboratory Hematology should consider the specific setting of the so-called "hematologic hematology" and "non-hematologic hematology".

The main issues for the appropriateness in Laboratory Hematology are the base of evidence of the large number of guidelines and recommendations for the best practice, and its application to the several steps of the total testing process.

According to Galloway and Reid the issue whether the practice of hematology is evidence-based may have a positive answer for the therapeutic clinical practice, whereas the morphological diagnosis in hematology appears less evidence-based, for conceptual and cognitive reasons. For the hematological diagnostic testing, although the large bulk of literature, only few fields show up-to-date level-1 evidences.

The practice of appropriateness during the pre-analytical phase approaches the forminG2 of the clinical question, the test selection, and the design of request forms that guide and teach. For the purpose of diagnosis many well-constructed algorithms and solid morphological evidences support the clinical and laboratory practice. Biological data and clinical researches demonstrate that the case finding in hematology is not appropriate. Often the monitoring of hematologic data does not follow the criteria derived from the cell biology and the established critical differences. Several works about request format show a lot of less or more complex ways to induce appropriateness, from the simplex exclusion of a test from the requisition form to a sophisticated reflex test as an "anemia cascade".

In the analytical phase, the main appropriateness applications may be the proactive diagnostic pathways as

Ricevuto: 21-06-2006 Pubblicato on-line: 04-07-2006

Corrispondenza a: Dott. Piero Cappelletti, Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Via Montereale 24, 33170 Pordenone. Tel. 0434-399213, fax 0434-399025, e-mail: piero.cappelletti@aopn.fvg.it

the investigation of a B-cell clonality or the opportunistic case-finding of paraproteins or the "reflective testing" in the identification of patients with haemochromatosis. A very important issue is the definition of clinical and instrumental triggers for further laboratory investigations, as the rules to determine the smear review for CBCs, its efficiency and effectiveness, and its levels of evidence.

For the post-analytical phase, the principal application of appropriateness is the definition of the specific characteristics, relevant data, and correct and expressive comments of the report and the interpretative report. The outcomes of this hematological service should be regularly audited.

The work for establishing an evidence-based laboratory hematology and for disseminate its practice offers a large field to the activity of laboratory hematologists and their organizations.

1. L'evoluzione del concetto di appropriatezza

La definizione originaria di "appropriatezza" è quella stilata da Robert H. Brook[1] per la RAND Corporation - "il beneficio atteso di salute supera le conseguenze negative attese di un margine sufficientemente ampio che la procedura valga la pena di essere praticata, eccetto il costo" – che esprime in termini moderni l'antico precetto ippocratico "primum non nocere" e risente degli studi sull'appropriatezza nell'uso di tecnologie ed interventi invasivi in campo cardiologico negli anni 80 in USA. Nel decennio successivo, il concetto di appropriatezza evolve in una serie di definizioni, proposte in ambito nord americano, che focalizzano l'appropriatezza come "assenza di spreco di risorse". Gli studi degli anni 90 sulle dimensioni dell'inappropriatezza e sui mezzi efficaci per contenerla, in effetti, presuppongono il concetto che "inappropriato è il test che può essere evitato senza detrimento per le cure del paziente". Ma la crescita culturale degli anni 90, legata all'*outcome movement* e all'*evidence-based medicine* (EBM), porta nel nuovo secolo alla definizione di Christopher P. Price[2], per la quale un test appropriato è "quello in cui il risultato fornisce una risposta alla questione che mette in grado di prendere una decisione ed intraprendere un'azione che porta ad un beneficio di salute per il paziente". Questa concezione modifica radicalmente la visione dell'appropriatezza da "assenza di errori medici e spreco di risorse" a "decisione di efficacia clinica e di risorse nella situazione pratica specifica"[3].

Condensando gli aspetti in qualche modo confliggenti della definizione – l'interpretazione dell'appropriatezza in termini positivi e la sua declinazione nella situazione specifica del paziente - Stuart Smellie[4] scrive che l'appropriatezza di un esame di laboratorio dipende dal contesto clinico del singolo paziente, dalla gravità della malattia, da necessità amministrative e da altri molteplici fattori e che quindi l'interpretazione dell'appropriatezza è qualcosa, in qualche modo, di soggettivo. Anche le definizioni di appropriatezza degli organismi internazionali per l'accreditamento e la qualità sottolineano i due corni del dilemma: da un lato "le richieste del cliente", "i bisogni clinici di un individuo" e dall'altra "la miglior pratica clinica", "le conoscenze attuali"[5].

Oggi[6] per appropriatezza va intesa "la componente della qualità dell'assistenza che fa riferimento a qualità tecnico-scientifica, accettabilità e pertinenza (rispetto a persone, circostanza e luogo, stato corrente delle conoscenze) delle prestazioni sanitarie, raggiungibile attraverso il corretto impiego di strumenti analitici ed in cui confluiscono e si fondono efficienza, efficacia e convenienza".

Questa definizione ha due importanti conseguenze per la Medicina di Laboratorio.

Da un lato ciò significa che l'appropriatezza non è un predicato della sola fase pre-preanalitica (la selezione dei test) ma dell'intero processo diagnostico e apre alla Medicina di Laboratorio uno scenario di azione dalla fase pre-preanalitica fino a farsi carico che la risposta del Laboratorio sia correttamente utilizzata per lo specifico paziente, come esplicitamente previsto dalle norme ISO 15 189 (E 2003).

D'altra parte essa pone il problema del fondamento dell'appropriatezza. Oggi il fondamento dell'appropriatezza appare l'EBM ed in particolare, per la Medicina di Laboratorio, l'*evidence-based laboratory medicine* (EBLM). La EBLM è definita come "informazioni raccolte in modo sistematico e valutate in modo critico, provenienti di preferenza da studi di ricerca primaria ben progettati, per rispondere a quesiti specifici su diagnosi, diagnosi differenziale, screening, monitoraggio e prognosi, che forniscono un contesto esplicito per prendere decisioni mediche informate"[7]. L'intrinseca connessione tra appropriatezza ed EBM è nell'efficacia ed efficienza clinica dalla cui misura (*outcome*) vengono entrambe definite.

Tuttavia, le evidenze in medicina di laboratorio sono meno forti che in campo terapeutico, per la carenza di studi primari RCT (randomized controlled trials) e la debolezza delle ricerche sistematiche e delle meta-analisi. Gli studi di outcome correlati alla diagnostica sono difficili innanzitutto per la "lontananza" dell'*outcome* dal test diagnostico e per una serie di motivi pratici ed etici che portano ad utilizzare outcome surrogati, sui quali vi sono più d'una remora, o a limitarsi a studi di accuratezza diagnostica, peraltro inficiati dalla possibile presenza di bias importanti, quali quelli di spettro e di verifica. Nonostante l'introduzione di regole condivise per il disegno degli studi di accuratezza diagnostica come

lo STARD, recentemente sono state pubblicate segnalazioni assai sconfortanti da questo punto di vista[3].

Non sempre le evidenze di EBLM sono poi trasferite in adeguati metodi di supporto alla diagnosi come linee guida o come percorsi critici e, quando esistono, la scelta di quelli più adatti localmente e la loro implementazione sono attività estremamente impegnative. Inoltre i metodi di disseminazione dell'evidenza non sono stati ancora definitivamente stabiliti[3].

2. Appropriatezza in Ematologia di Laboratorio: i fondamenti

L'appropriatezza nell'ematologia di laboratorio deve declinarsi nelle specifiche situazioni cliniche che in essa si realizzano.

I quadri ematologici che sono più dettagliatamente descritti, ancora dai tempi della nascita dell'ematologia, sono quelli riferibili alle malattie ematologiche neoplastiche. Tuttavia, le alterazioni ematologiche più frequenti sono le anemie, le variazioni leucocitarie nelle malattie infiammatorie ed infettive e nelle immunodeficienze, le alterazioni numeriche delle piastrine, le patologie emorragiche e trombofiliche. Esse rappresentano quella che è stata definita "ematologia non ematologica" e sono il principale campo di attività dell'ematologo di laboratorio[8].

Mentre nella "ematologia ematologica" predominano l'aspetto diagnostico specialistico e il follow-up volto a cogliere quanto prima l'efficacia della terapia e la ripresa della malattia, nella "ematologia non ematologica" il campo d'azione quasi esclusivo è rappresentato dallo "screening" e dal "case finding", dall'interpretazione transpecialistica e dal monitoraggio delle alterazioni ematologiche secondarie[8].

2.1 È la pratica dell'ematologia basata sull'evidenza?

In tre editoriali con questo titolo[9,10,11] sul Journal of Clinical Pathology, Galloway e Reid, ematologi britannici, nel 1998 provano a rispondere al problema del fondamento dell'appropriatezza in ematologia. Essi descrivono la situazione inglese in cui l'Ematologia clinica e di laboratorio rappresenta la sintesi della gestione clinica dei pazienti, della selezione ed interpretazione dei test diagnostici, della lettura morfologica degli strisci di sangue periferico e del midollo osseo.

2.1.1 Ematologia clinica

La appropriatezza terapeutica in ematologia appare simile a quella della Medicina Generale ospedaliera inglese, secondo le ricerche di Ellis et al[12] (82%) e di Gill et al[13] (81%).

Nello specifico della appropriatezza ematologica terapeutica, Galloway e Reid riportano una propria esperienza valutativa[9] effettuata in un *district general hospital* per la durata di un mese (83 pazienti). Il tasso di interventi appropriati è apparso essere del 70%, 22% supportato da RCT (livello 1 di evidenza) e 48% da studi controllati prospettici o retrospettivi ben costruiti ma non randomizzati. Tuttavia dei 18 pazienti la cui terapia è supportata da una evidenza di livello 1, 14 hanno una trombocitemia essenziale curata con idrossiurea. Una meta-analisi[14] sulla qualità dell'evidenza in ematologia oncologica, pubblicata nel 1999 a cura di Autori americani rivedendo la letteratura dell'ematologia oncologica tra il 1966 e il 1996, mostra come per le 14 principali malattie ematologiche neoplastiche (dalle leucemie acute ai linfomi e dalle trombocitemie al Waldestrom) che determinano 154 decisioni/interventi di essenziale importanza terapeutica (dal trattamento iniziale a quello nelle ricadute o nei casi refrattari) il 24% è supportato da evidenze di livello 1 (RCT) e il 21% da evidenze di livello 2 (studi prospettici non controllati) e, quindi, come il 55% delle decisioni non sia supportato da elevati livelli di evidenza. Inoltre, la distribuzione della qualità dell'evidenza non è uniforme nel quadro delle 14 malattie esaminate. Infatti, mentre il 67% delle decisioni nel trattamento del mieloma multiplo era basato su evidenze di livello 1, il 75% delle decisioni per la *hairy cell leukemia* (HCL) era di livello 3 (studi retrospettivi, serie di casi, report aneddotici). Alla ricerca di letteratura, gli Autori affiancano una valutazione empirica su una serie di 255 pazienti consecutivi, per valutare nella pratica clinica la qualità dell'evidenza, cioè per introdurre nella valutazione l'importante elemento della prevalenza. In questa analisi il 48% delle decisioni appare fondato su evidenze di livello 1, mentre il 52% su evidenze di livello 2 o 3. È, però, degno di nota che fondato su evidenze di livello 1 è il 78% delle decisioni iniziali ma solo il 22% di quelle prese durante le ricadute o la progressione della malattia.

Maggiore aderenza all'evidenza scientifica pare emergere dallo studio prospettico sull'utilizzo dei farmaci citotossici in oncologia in una revisione svedese[15] del 2001. Dei 421 pazienti con malattie neoplastiche ematologiche, il 43%, principalmente rappresentato da pazienti con linfoma non Hodgkin (NHL), malattia di Hodgkin (HD) e leucemie mieloidi acute (AML), ha ricevuto un trattamento curativo e il 57%, principalmente rappresentato da pazienti con NHL indolente, leucemia cronica linfocitica (CLL) o mieloide (CML), un trattamento palliativo. 366 pazienti furono sottoposti a trattamenti con farmaci citotossici, il 75% secondo il programma di cure definito da linee guida locali o nazionali, il 7% secondo trial clinici sperimentali e il 18% secondo regimi terapeutici individuali. Nel complesso 348 (95%) pazienti furono curati secondo evidenze di grado A o B e 18 (5%) secondo evidenze minori. Craig e Weeks[16], commentando lo studio americano (ma la considerazione può estendersi anche agli altri studi), parlano di bicchiere mezzo vuoto e mezzo pieno a proposito di evidenza nella pratica terapeutica. Infatti gli Autori sottolineano la discrepanza tra evidenze e linee guida presenti e solide per alcune aree, quali quelle delle terapie di leucemie e linfomi, in con-

trasto con la carenza o debolezza in altre aree, quelle delle malattie più rare o delle progressioni non tipiche e il basso numero di casi su cui si definisce l'adeguatezza all'evidenza della pratica clinica.

Il tema dell'appropriatezza è ben presente agli ematologi clinici e molte organizzazioni si offrono di riferimento per linee guida in ematologia clinica. In ambito italiano dal 2002 la SIE (società Italiana di Ematologia), la SIES (Società Italiana di Ematologia Sperimentale) e il GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di Cellule Staminali) pubblicano regolarmente su Hematologica linee guida condivise sulle principali malattie ematologiche[17].

2.1.2 Ematologia morfologica

Nell'Editoriale[10] sulla "*haematology evidence-based*", dedicato alla diagnosi morfologica, Reid e Galloway utilizzano le leucemie come area esemplificativa, perché rappresentative di quelle non numerosissime alterazioni ematologiche in cui la morfologia offre criteri importanti se non principali di diagnosi.

A quest'area gli Autori applicano i cinque passi della pratica dell'EBM: convertire le informazioni in questioni risolvibili; raggiungere il massimo di efficacia dalla miglior evidenza ottenibile; valutare criticamente le evidenze; applicare i risultati dell'evidenza alla pratica clinica; valutare la propria attività.

I criteri morfologici per la diagnosi delle leucemie sono stabiliti da tempo e continuamente rivisti. Ne è esempio emblematico la storia dei criteri FAB ed oggi WHO o RCP per le AML. Tuttavia i criteri morfologici utilizzati, da soli o integrati con i dati immunofenotipici, citogenetici e clinici, presuppongono la capacità individuale del riconoscimento delle cellule e delle loro caratteristiche. Inoltre, è difficile produrre quesiti clinici verbali a cui poter rispondere, partendo dalla combinazione di aspetti visuali. In pratica, tuttavia, la questione che si pone usualmente è: "questi aspetti morfologici sono simili a quelli di altri casi in cui si è stabilita una precisa diagnosi?" Nonostante gli sforzi per standardizzare la capacità di riconoscimento di caratteristiche morfologiche singole e di quadri più complessi, l'abilità nel misurare le caratteristiche morfologiche è grossolana e, a meno che non esista un gold standard non morfologico incontrovertibile (come il riarrangiamento BCR/ABL per la CML), dubbi interpretativi possono mettere in discussione la diagnosi tentativa.

Il punto relativo alla cattura della miglior evidenza è ancora più complicato. Infatti, le evidenze nel campo della diagnosi morfologica sono fondamentalmente immagini, poche delle quali sono presenti sugli atlanti, talora accompagnate da scarne parole descrittive, e, in numero variabile in base alla casistica e alla competenza, nella nostra memoria individuale e collettiva, anch'essa non sempre accessibile in modo affidabile ed efficiente.

Il passo della valutazione critica dell'evidenza ha a che fare con il modello cognitivo della diagnosi, con la capacità inconscia di allertare *script* mentali e di passare rapidamente dalle caratteristiche morfologiche alla diagnosi tentativa per abduzione.

La fase seguente della comparazione con le evidenze disponibili, per lo più morfologiche, può essere oggettivamente difficile e soggettivamente sottovalutata. Tuttavia esse è fondamentale e l'emergere di gold standard non morfologici e di correlazioni tra morfologia e citogenetica, tra morfologia e successo delle terapie, offre un'occasione finora non disponibile di affinamento della capacità di riconoscimento morfologico del singolo. L'applicabilità dei risultati della valutazione al singolo caso clinico è relativamente più diretta, per l'ematologo clinico. Infatti, la diagnosi morfologica sarà accettata ed utilizzata per il suo impatto terapeutico, assumendo minore (ad esempio la differenziazione tra AML M2 ed M4) o maggiore (ad esempio il riconoscimento di AML M3) efficacia clinica.

Infine, la revisione delle performance non è la regola, nella pratica clinica. Gli Autori britannici[10] citano lo studio UKALL X nel quale la revisione delle diagnosi di leucemia in 1635 bambini mostrò solo 23 casi di diagnosi errata, con una accuratezza diagnostica superiore al 98%. Tuttavia questo lavoro non offre informazioni sull'abilità di riconoscimento morfologico, non consentendo una valutazione della concordanza tra osservatori né una valutazione di accuratezza diagnostica in quanto la diagnosi non è solo microscopica e per lo più su pazienti conosciuti.

Il lavoro per un fondamento EBM della pratica morfologica appare ancora lungo agli Autori[10], i quali sperano in un'espansione del ruolo dello Schema nazionale di assicurazione esterna di qualità (NEQAS) ma temono che lo sforzo di fondare l'evidenza morfologica possa essere realisticamente concentrato a pochi campi isolati e non a tutta la complessità della morfologia ematologica.

2.1.3 Esami diagnostici ematologici

Per quanto riguarda gli esami diagnostici e loro evidenza, Galloway e Reid[11] ricordano la dimostrata relazione tra aumento della diagnostica ed aumento degli interventi terapeutici e la correlata questione dell'appropriatezza, dato che non si tratta sempre della scoperta di malattie non note. Le linee guida sono numerose ed alcune organizzazioni, come il British Committee for Standards in Hematology, ne rilasciano con continuità. Ma quanto di esse sono fondate su evidenze per l'utilizzo dei test ematologici e quanto solide?

Alla prima domanda si può rispondere, seppur induttivamente, analizzando il database delle evidenze presentato dalla Commissione per EBLM dell'IFCC[18]. Di 816 evidenze in diagnostica di laboratorio, 88 (10.75%) sono di argomento ematologico. Di queste 46 (53% delle evidenze ematologiche; 5.6% delle evi-

denze totali) riguardano argomenti di emostasi, prevalentemente per la diagnosi del tromboembolismo (26) e per il monitoraggio della terapia antitrombotica (14); 19 evidenze (22% delle ematologiche; 2.3% del totale) riguardano i leucociti, equamente divise tra quelle che attengono ai neutrofili ed altri indicatori di infiammazione ed infezione - particolarmente nelle sepsi neonatale (4) - e quelle che attengono l'identificazione di subset linfocitari con l'uso di citofluorimetria (8); 17 (19%; 2%) riguardano la serie rossa con quasi totale prevalenza per l'anemia (14) e l'uso di EPO (4); solo 5 (6%; 0.6%) riguardano le piastrine, pressoché totalmente la trombocitopenia indotta da eparina.

Se focalizziamo l'attenzione sulla più comune malattia ematologica, l'anemia, appare interessante notare come un'unica evidenza compaia circa il potere diagnostico di ferritina in anemia ferropriva, un'unica per il significato di MCV in anemia da carenza di vitamina B_{12}, e un'unica per il valore dell'ematocrito nella valutazione di pazienti critici. In effetti, anche in ambito anglosassone[19] viene notato come, mentre le linee guida per investigare l'anemia megaloblastica o l'anemia dovuta ad emoglobinopatie sono ben stabilite, i disturbi del metabolismo del ferro sono spesso assai più difficili da classificare, ed in particolare nelle aree dell'anemia da malattia cronica (ACD), dell'anemia in gravidanza e dell'anemia nell'insufficienza renale. Per garantire un appropriata applicazione di protocolli al singolo caso è essenziale una valutazione della biologia cellulare, della patologia e della fisiopatologia dell'eritropoiesi. Ma in questo ambito, non sono molti i test analizzati in letteratura secondo i precetti EBLM e in cui l'evidenza appare solida. Nella recente serie "*Best Practice in Primary Care Pathology*" in corso di pubblicazione a cura di William Stuart A Smellie sul *Journal of Clinical Pathology*, nella sezione dedicata all'IDA[20] si sottolinea come la base di linee guida sia relativamente limitata, anche se esiste un ragionevole consenso sull'offerta di test da parte dei laboratori, e le indicazioni offerte sono ristrette ai classici lavori sulla ferritina. Nella diagnostica della anemia da carenza di ferro (IDA), infatti, la capacità diagnostica della ferritina nel paziente anziano è dimostrata da uno studio[21] su 259 pazienti definiti diagnosticamene dall'esame del ferro midollare in cui la ferritina appare funzionare da *rule in* al di sotto di 18 ng/mL e da *rule out* oltre i 100 ng/mL e con LR diversi nei valori 19-45 (LR 3.12) e 16-100 (LR 0.46) e da una revisione sistematica[22] di 55 studi che mostrano come il medesimo valore di ferritina acquisti significati diversi a seconda della situazione clinica overossia della probabilità pre-test. Valori di ferritina con LR di 4 (35 ng/mL) danno una probabilità post-test di 31 in un anziano con astenia e artrite reumatoide (probabilità pre-test 10), di 73 in un anziano italiano con astenia (pre-test 40), di 94 in un anziano con astenia e storia di polipo intestinale e anamnesi familiare di cancro al colon (pre-test 80). Dei molti nuovi test suggeriti per la diagnosi delle aree difficili, ed in particolare la percentuale degli eritrociti ipocromici, i parametri reticolocitari e i recettori solubili della transferrina (sTRF), non esistono studi di elevato livello di evidenza, anche per la limitazione indotta dalle caratteristiche strumento-dipendenti di buona parte di essi. Nell'*Abstract* della *Best Practice in Primary Care Pathology: review 3* [20] che si occupa della "diagnosi e monitoraggio di IDA", quando si definisce il ruolo delle raccomandazioni (non standard ma una guida da applicare nel contesto clinico) e la loro costruzione (dalla ricerca standardizzata di guide, *consensus statements*, documenti di politica sanitaria, revisioni EBM e da ricerche su MEDLINE EMBASE per l'identificazione di rilevanti documenti primari) si ammette che "*Most are consensus rather than evidence-based*".

3. Appropriatezza in Ematologia di Laboratorio: la pratica

La pratica dell'appropriatezza si svolge lungo l'intero processo diagnostico dalla formulazione del quesito clinico alla verifica della corretta utilizzazione della risposta del Laboratorio nel singolo paziente.

3.1 La fase pre-analitica

La fase pre-analitica viene oggi suddivisa in una fase pre-preanalitica ed una più strettamente pre-analitica, focalizzata al trattamento del campione fuori e dentro il laboratorio. Nella fase pre-pre-analitica si individuano i passaggi della formulazione del quesito clinico, della selezione del test e della preparazione della richiesta che sono particolarmente importanti per l'appropriatezza[3].

Tradizionalmente, il quesito clinico può essere declinato in ampie categorie, riassuntive della molteplicità degli specifici quesiti clinici dei singoli pazienti, definite come screening o più correttamente case-finding, diagnosi e monitoraggio[3].

L'utilizzo dei test ematologici per il case-finding non appare di norma appropriato. Per il più comune esame ematologico, l'esame emocromocitometrico completo (CBC), è sufficiente osservare l'indice di individualità (II) dei parametri emocromocitometrico, per notare come solo i neutrofili con 0.65 superino la soglia (0.6) per la quale gli intervalli di riferimento sono utili nello scoprire situazioni patologiche, mentre i linfociti con 0.55 e i leucociti (WBC) con 0.54 ci si avvicinino appena[23]. I dati di letteratura lo confermano sul campo da molto tempo. Per quanto riguarda CBC, in 595 pazienti ambulatoriali, Ruttimann et al[24] nel 1992 mostrarono che valori anormali erano presenti nel 7.6% dei CBC a carico di WBC; nel 5.8% a carico dell'emoglobina (Hb); nel 7.9% a carico di MCV; nel 4.5% a carico delle piastrine (Plts). In soli 3 pazienti (0.5%) fu posta una nuova diagnosi (IDA) che condusse ad un trattamento e non fu scoperta nessuna nuova malattia in un follow-up di 15 mesi. Analoghi dati furono prodotti da Boland et al[25] nel 1996 su 531 pazienti, in cui il raccolto utile per il trattamento (therapeutic yield) del

case-finding con CBC fu dello 0.9%. Per quanto riguarda i pazienti ricoverati, l'utilizzo del CBC all'ingresso per il case-finding, secondo Mozes et al[26], che nel 1989 analizzarono 282 casi, portò alla scoperta di 16.7% anormalità a carico di Hb; 16.1% a carico di WBC; e 4.6% a carico di Plts ma solo nello 0.14% dei casi influenzò la gestione del paziente. Concludono gli Autori che l'utilità dello screening d'ingresso con CBC nei pazienti medici è trascurabile. Takemura et al[27], in ambito giapponese, nel 2000, mostrarono che lo screening base (ELT1) conduceva in 540 pazienti ambulatoriali sintomatici a 276 diagnosi tentative (TID) di cui 33 ematologiche (0.06% dei pazienti; 0.11% delle TID) con un rapporto malattia occulta scoperta / pazienti dello 0.17. Migliore, ma con un rapporto di case-finding sempre insufficiente (0.50), appariva uno screening più ampio (ELT2), dove l'incremento era legato all'utilizzo della elettroforesi delle sieroproteine (ETF), della conta delle piastrine e della formula leucocitaria (Diff), in rapporto tra loro 6:2:1.

Per quanto riguarda WBC, per i quali gli II appaiono seppur di poco utili, ancora nel 1983 Rich et al[28], in 475 pazienti ambulatoriali sottoposti a WBC con formula leucocitaria, rilevarono anormalità nel 13.3% a carico di Diff (nel 10.5% solo Diff e nel 2.8% a carico di Diff e WBC). La percentuale di anomalie non è significativamente differente da quella attesa nella popolazione sana per un semplice calcolo statistico. Moyer e Grimes[29] nel 1990 mostrarono che furono rilevate anormalità nella formula leucocitaria nel 74.7% dei nei bambini senza segni e sintomi di malattia ma che non furono evidenziate malattie in un follow-up di 1 anno. Infine, Connelly et al[30], ancora nel 1982, in 287 pazienti ricoverati acclararono che in nessun caso una formula leucocitaria di screening dimostrò avere un qualche significato clinico. Nonostante ciò, Mates et al[31], autori israeliani, nel 1995 vedono "*The hematologists as watchdog of community health by full blood count*", sulla scorta della loro indagine che vede effettuati su una popolazione di circa 350.000 abitanti 22.454 CBC nell'arco di 2 mesi e la scoperta di 572 anomalie ematologiche (pari al 2.55% degli esami), di cui lo 0.24% di importanza significativa e cioè una nuova diagnosi ematologica al giorno.

Per quanto riguarda il quesito clinico "diagnosi", vale la lunga discussione intorno alle linee guida e al fondamento evidence-based delle stesse. Le finalità diagnostiche dei singoli test e la progressione con cui chiederli a scopo di diagnosi sono parte essenziale dei manuali di ematologia e sono spesso riproposti nelle letteratura corrente, in modo sintetico ed articolato[32]. Per quanto riguarda il potere diagnostico della morfologia, Barbara Bain[33] ne ha recentemente riassunto le indicazioni e la portata. La declinazione nel singolo caso clinico è l'aspetto topico della professione medica.

La base dell'utilizzo degli esami ematologici nel monitoraggio sta nella fisiopatologia delle cellule ematologiche e nel metabolismo delle macromolecole coinvolte, che ci da notizie certe sui tempi di produzione e consumo degli stessi, e nella differenza critica (DC), che può essere stabilità scientificamente. Per le classi cellulari sappiamo, per esempio, che l'emivita dei globuli rossi (RBC) è estremamente lunga se paragonata a quella dei leucociti (WBC) e che quella dei neutrofili è 4-5 volte più lunga di quella dei monociti, e, d'altra parte, che la DC dei RBC è estremamente contenuta (6.15%), mentre quella dei WBC è molto più grande (31.4%) e quella dei neutrofili ancora di più (51.4%). Tuttavia non pare che nell'applicazione del monitoraggio questi elementi vengano tenuti in adeguata considerazione. In un lavoro americano[34], i parametri per definire "precoce" un esame WBC e Diff di monitoraggio veniva usato il criterio delle 36 ore, mentre per definire il secondo risultato "ridondante" si utilizzavano i criteri di cambiamenti < 15% per i neutrofili, <10% per i linfociti o la nuova presenza di eosinofilia, basofilia, elevato numero di neutrofila non segmentati o di altre cellule (eritroblasti, blasti). Nonostante la discrepanza tra i criteri e le basi fisiopatologiche, in 2410 pazienti per un totale di 7379 CBC, il 45% apparve "precoce" e il 61% "ridondante".

Talora anche le evidenze sono meno solide di quanto appaiano. Il monitoraggio delle gammapatie di incerto significato (MGUS) e la loro tempistica riposano sull'assunto dell'elevata percentuale di MGUS che trasformano in malattia neoplastica conclamata. L'assioma si base fondamentalmente sugli studi di Robert A Kyle della Mayo Clinic, che ha seguito nel tempo e pubblicato i dati provenienti da 241 pazienti con MGUS, selezionati negli anni 70[35]. Nella seconda metà degli anni 90, con un follow-up di 25-30 anni, il 24 % dei pazienti mostrava[36] una trasformazione neoplastica, il 10% un raddoppio del picco, il 47% era morto per altra causa e solo il 19% era rimasto invariato. Nel 2002 Kyle et al[37] pubblicano i dati di 1384 pazienti con MGUS seguiti per 0-35 anni, in cui 8% aveva trasformato in neoplasia. La conclusione è che il tasso di trasformazione neoplastica è dell'1%/anno e che quindi in 25 anni il 25% delle MGUS trasformerà in mieloma o Waldestrom. In realtà il rischio é circa la metà. Infatti se si escludono dai 1384 pazienti del 2002 i 241 pazienti degli anni 70, che hanno un doppio bias e cioè quello di essere stati individuati con metodi di laboratorio molto meno sensibili degli odierni (acetato di cellulosa vs agarosio) e di essere pazienti selezionati, in quanto afferenti al centro di riferimento oncologico del Minnesota, la percentuale di trasformazione scende al 4.4%.

La selezione dei test più appropriati nel singolo caso clinico appare il principale obiettivo delle linee guida diagnostiche presenti in letteratura, che spesso presentano algoritmi diagnostici a più passaggi. Tuttavia la disponibilità contemporanea di molti test, legata all'automazione e all'adozioni di pannelli mette a dura prova la diagnosi per algoritmi. Come sottolineano Waters e Seal[19] per l'approccio alla valutazione dell'eritro-

poiesi, questo ha degli aspetti favorevoli da un punto di vista delle attese del paziente e del medico ma distrugge l'abito mentale della sequenzialità delle indagini, produce una caterva di dati non necessari, rischia di oscurare i dati significativi dispersi nella marea di dati irrilevanti e ha dei costi quantificabili. Il tema è presente in molti attuali tendenze della diagnostica industriale ed è particolarmente delicato rispetto alle nuove metodologie diagnostiche di biologia molecolare e di genetica applicata all'ematologia[38].

In effetti il tasso di inappropriatezza in campo ematologico è diversificato a secondo delle sub-discipline. Nel classico lavoro "*Do we know what inappropriate Laboratory utilization is?*" di Carl van Walraven e David Naylor[39] la media dell'inappropriatezza della richiesta sale da valori piuttosto bassi per i test di base ematologici e di chimica clinica (15%) a valori più elevati per esami specialistici (30-50%). In realtà degli 11 lavori con criteri impliciti selezionati, 2 descrivono l'inappropriatezza in campo ematologico in un Dipartimento di Emergenza e in ambito pediatrico, con tassi riferiti del 26 e 29%. Tra i 34 lavori con criteri espliciti 2 si riferiscono ad esami generali anche ematologici in ambiente ospedaliero ed ambulatoriale, con tassi di inappropriatezza rispettivamente del 10 e 16%, e 1 ad esami coagulativi, in cui l'inappropriatezza appare essere del 70%. Nel seguente lavoro di van Walraven et al[40] sugli effetti di interventi di appropriatezza in una popolazione ben individuata come quella dell'Ontario, mentre la richiesta di emoglobina restava stabile negli anni tra il 91 e il 97, l'uso della VES diminuì del 58% a seguito della disseminazione ed implementazione di linee guida e della rimozione del test dalla richiesta e quello della sideremia dell'80% a seguito dell'implementazione di linee guida e dell'adozione di una politica per la quale, nel caso di richiesta contemporanea di sideremia e ferritina, veniva eseguita solo la ferritina. Quest'ultima, infatti, incrementò nel periodo del 34%.

Nello stesso numero di JAMA, Solomon et al[41] confermavano che le operazioni di appropriatezza devono essere multifattoriali comprendendo linee guida, modifica della richiesta ed audit. Ancora nel 1983 George Lundberg[42] sottolineava l'importanza del formato della richiesta nel guidare l'appropriato quesito. L'uso del computer ha facilitato enormemente l'impresa. La sola rimozione di test dai pannelli preconfezionati fa crollare drammaticamente le richieste, come Bailey et al mostrano per la lattico deidrogenasi ridotta con questo metodo al 21% del volume di richiesta precedente. In modo più articolato è possibile definire dei test di accesso ad un algoritmo automatico mirato ad uno specifico quesito clinico, un cosiddetto "*reflex test*", come Emerson ed Emerson[43] hanno applicato nella "*anemia cascade*", sperimentata a Seattle con un significativo decremento (~10%) dei CBC richiesti. L'efficacia dell'adozione di linee guida associate agli interventi amministrativi nella richiesta di test in ematologia è mostrata dalla ricerca di van Wijk et al[44], nella quale la media di test per paziente per anno è 1.14 nelle "*practice*" in cui fu applicata la restrizione della richiesta contro 0.89 nelle "*practice*" dove fu adottata la linea guida, con diminuzioni percentuali tra prima e dopo l'intervento variabili tra il 18% per l'emoglobina, il 26% per WBC e il 30% per la VES.

3.2 La fase analitica

L'appropriatezza in ematologia di laboratorio che riguarda la fase analitica può comprendere almeno due tipologie di interventi: la pratica dei percorsi proattivi, come quello della ricerca e definizione delle monoclonalità proteiche o cellulari oppure dei "test riflessivi" e la definizione dei *trigger* per gli approfondimenti diagnostici, come emblematicamente per l'esame microscopico del sangue periferico nella richiesta di CBC.

Nella pratica della ematologia di laboratorio molti Laboratori proseguono autonomamente nella definizione delle monoclonalità cellulari dei linfociti, quando in presenza di una linfocitosi dell'adulto, con la ricerca delle caratteristiche T o B della popolazione monoclonale, per offrire una prima indicazione al medico richiedente. Spesso si tratta di un risultato inatteso. Il punto di discussione è la soglia per la definizione di linfocitosi, che nelle diverse esperienze oscilla tra i 4000 e i 5000 linfociti/μL (Dati non pubblicati. GdS Ematologia SIMeL. 2003)

La letteratura e la pratica sono molto più consistenti per quanto attiene le monoclonalità proteiche. Una recente *survey* inglese[45] mostra che circa l'80% dei laboratori intervistati dall'ACB Audit Committee aggiungono una elettroforesi sieroproteica (ETF) discrezionale nel caso di proteine totali (TP) o di globuline oltre i limiti decisionali localmente stabiliti. La ricerca "opportunistica" della monoclonalità è di solito in 2 stadi. Prima di attivare una ETF discrezionale, si utilizzano dei "modulatori negativi", si esaminano cioè i risultati complessivi del paziente selezionato e le notizie cliniche relative per stabilire se indagare ulteriormente o meno. Gli Autori schematizzano gli elementi favorevoli (la possibilità di trattamento dei NHL e l'emergere di nuovi approcci terapeutici anche nelle MGUS, la necessità di un adeguato follow-up delle MGUS, la segnalata possibilità di ritardo diagnostico di monoclonalità e l'opportunità frequente dei test nelle patologie di base citate o in caso di elevazione della VES) e contrari (l'assenza di evidenze per un trattamento precoce del mieloma, l'etichettatura dei pazienti MGUS come portatori di cancro, la non giustificata aggiunta di test inutili per le patologie di base, i costi della pratica). Inoltre, il *case-finding* di monoclonalità risponderebbe ad alcuni criteri (a) e (c) per lo screening e cioè che la malattia ricercata (mieloma) è importante (1% di tutte le neoplasie in UK) e che la popolazione studiata (TP>80g/L) ha un elevato rischio, non risponderebbe al criterio (e) che prevede la possibilità di un efficace trattamento, mentre non si hanno dati relativamente ai criteri (b), (d) ed (f) e cioè che la rilevazione precoce

della fase pre-maligna migliori la prognosi, che il test di screening sia affidabile e che il test sia stato valutato in termini di beneficio per il paziente e di *cost-effectiveness*.

Le raccomandazioni finali comprendono la necessità che i laboratori che si dedicano al case-finding di monoclonalità esplicitino gli outcome della pratica, che concordino con gli utilizzatori la procedura e che definiscano precisi protocolli interni per la gestione dei casi e la trasmissione dei risultati. La *survey* mostra, infatti, che i 64 laboratori inglesi hanno concordato la procedura con gli ematologi (44) ma solo 6 con i medici generali e 12 non hanno condiviso l'iniziativa. Solo il 55% possiede protocolli interni definiti.

Una proposta similare è quella dei "*reflective testing*" di Paterson e Paterson[46], che definiscono test "*riflessivo*", in contrapposizione a "riflesso" (*reflex*), il test aggiunto alla richiesta del clinico dal medico di laboratorio sulla base delle proprie conoscenze ed esperienze al fine di completare la diagnosi. L'esempio riguarda l'aggiunta, al momento della refertazione, di test per lo studio del metabolismo del ferro per individuare un'emocromatosi, sulla base dei risultati di laboratorio (compresi i precedenti), dei dati anagrafici e dei dati clinici presenti sulla richiesta. In un anno, su 16.798 referti rilevanti per lo studio del ferro i test aggiunti sono 150 (0.89%). Il *number of tests needed for one diagnosis* (NDD) fu pari a 28 (18.7% dei test aggiunti). Per contro in uno studio in cui si era utilizzato la TIBC come test "riflesso" da aumento di ALT, NND fu 124.2. Il valore del test "riflessivo", dunque, è quello di aiutare ad escludere una diagnosi, renderla più veloce se è probabile, e confermarla, se i risultati iniziali sono equivoci.

Come si è visto la definizione dei trigger per i percorsi diagnostici proattivi è uno dei punti delicati dell'appropriatezza in fase analitica.

Per quanto attiene CBC, il problema si connette al dibattito sulla sensibilità e specificità strumentale. Mentre per molto tempo agli strumenti si è chiesto fondamentalmente di funzionare da screening di patologia, distribuzionale o qualitativa, da verificare con i metodi tradizionali, un recente obiettivo dell'ISLH[47] è la implementazione strumentale della conta differenziale estesa (*extended differential count*, EDC), comprendente come parte integrale della conta elettronica i granulociti immaturi e gli eritroblasti, i linfociti varianti, i blasti e le cellule progenitrici ematopoietiche. Ci si aspetta che ciò sostituisca gradatamente la gran parte della routine ematologica, riservando l'esame morfologico a casi del tutto particolari.

Relativamente a questa tendenza si devono fare almeno due considerazioni: la morfologia rimane ancora oggi il riferimento e la performance degli allarmi strumentali (*flag*) non è per molti di essi ancora adeguata alla bisogna. Una recente analisi[48] riguardante i flag per *atypical lymphocyte* e *band cell* ha mostrato limiti e bias non trascurabili, inducendo Hoffman[49] a commentare che il quesito clinico piuttosto che un mal definito allarme strumentale dovrebbe essere il determinante della revisione dello striscio da parte di un esperto morfologo. Sappiamo peraltro che nella pratica dell'ematologia di laboratorio è un mix di questi elementi che attiva il controllo microscopico e che in questo mix la consistenza del quesito clinico varia molto tra laboratorio e laboratorio e tra paziente e paziente. I database disponibili su HIS, LIS o su *middleware* dedicati possono aiutare grandemente.

Tuttavia permangono numerose questioni. La prima attiene alle regole per la revisione dello striscio. Da questo punto di vista esiste una evidenza[50] consistente originata dal lavoro di 15 laboratori di 6 diversi Paesi sotto il coordinamento del *International Consensus Group for Hematology Review* di ISLH: sono state stabilite e validate su 13.298 campioni 41 regole che includono quelle per i campioni di pazienti che giungono alla osservazione per la prima volta e quelle per le ripetizioni entro le 72 ore, comprendenti il delta check, nonché quelle per pazienti particolari come il neonato. Le regole prevedono la revisione morfologica oppure altre azioni per individuare le cause della violazione dei limiti od allarmi stabiliti.

La seconda questione è la efficienza sul campo di tali regole. La quantità degli strisci da controllare oscilla tra il 5% e il 30%, nella realtà americana[51], mentre nella realtà italiana è tra il 2 e il 20% (Dati non pubblicati. GdS Ematologia SIMeL. 2003), a seconda delle dimensioni dell'ospedale, del mix di pazienti esterni/interni e della prevalenza delle patologie ematologiche. La recente valutazione di ISLH[50] in 13.298 pazienti esaminati ha messo in evidenza un tasso di falsi positivi del 18.60% e un tasso di falsi negativi pari al 2.86%. Di questi falsi negativi il 33% si riferisce a morfologia eritrocitaria e piastrinica, il 52% a forme immature granulocitarie, il 6.6% ad eritroblasti e solo 1.3% (4 casi) a blasti. Per comprendere l'impatto di questi falsi negativi è necessario considerare la prevalenza di patologia (11.20%) ed i criteri usati per definire uno striscio come "positivo": morfologia eritrocitaria e piastrinica ≥2+, meta>2 e mielo/promielocito≥1, NRBC≥1, blasti≥1). Infatti, limiti strumentali permangono ancora, almeno, per il riconoscimento del "*left shift*" e la distinzione tra blasti linfoidi, linfociti varianti (*atypical*), cellule linfomatose circolanti e linfociti normali.

La terza questione è la fondatezza delle regole di revisione. Ad esempio le regole ISLH[50] per le Plts indicano i valori di <100 o >1000 plts/μ/L come limiti per la revisione morfologica al primo contatto con il paziente e la violazione del delta check nei contatti successivi. Nella *Best practice Pathology review* anglosassone di Smellie et al[20], i limiti di azione sono diversi: <150 o <110 plts/μ/L per un controllo a 2 o 3 mesi (regola non evidence-based); <70 plts/μ/L per un approfondimento ematologico, se il paziente non è conosciuto; <30 nei pazienti asintomatici o <70 in pazienti sintomatici per un esame morfologico per escludere artefatti (aggregati, satellitismo piastrinico) e per la ricerca di mielodisplasia o di altra neoplasia midollare oppure

di porpora trombotica trombocitopenica. Gli Autori citano le evidenze per le quali è scelto il limite di 70 plts/μ/L negli asintomatici e di 30 plts/μ/L. le regole dei percorsi diagnostici proattivi sono ancora spesso legate alle esperienze personali e necessitano di un più ampio dibattito tra gli ematologi di laboratorio.

3.3 La fase post-analitica

L'appropriatezza in ematologia di laboratorio coinvolge principalmente la definizione dei contenuti da trasmettere al clinico e dei corretti strumenti interpretativi, da un lato, e la verifica continua del servizio prestato, dall'altro.

Le Linee Guida per la costruzione del Referto Ematologico del GdS-E SIMeL, il cui draft è stato pubblicato alla fine del 2002[52], poggiano sui principi del riferimento alla clinica, dell'integrazione dei dati, degli approfondimenti proattivi e, soprattutto, insistono sulla selezione dei risultati sicuramente diagnostici, sull'espressione in commento dei dati aggiuntivi, della standardizzazione dei risultati e della terminologia. La necessità della standardizzazione e condivisione del dizionario dei commenti è stata mostrata da Hookey et al[53]: il termine "presente" relativo alla quantità di anomalie eritrocitarie veniva percepito dai clinici in modo assai difforme (da "più di nessuno" a "quasi tutti"). La opportunità di referti "espressivi" è stata sottolineata dalla ricerca di Linda Sandhaus e Pamela Meyer[54] che hanno analizzato i parametri ematologici effettivamente utilizzati dai clinici: emoglobina, ematocrito, piastrine, leucociti e la descrizione morfologica delle anomalie eritrocitarie.

Gli intervalli di riferimento non sono adeguati alle finalità diagnostiche sia per quanto riguarda CBC che i più comuni test biochimici ematologici, dato che, definiti statisticamente, lasciano aperte numerose questioni inerenti la frazione della gaussiana che resta esclusa dal 95% centrale e la presenza di popolazioni non gaussiane. Galloway e Reid[11] focalizzano l'attenzione sugli aspetti interpretativi della ferritina in IDA, discutendo altri approcci di presentazione dei risultati come il LR (*likelihood ratio*) e il NND. Benché LR sia molto utile nel trasformare una probabilità pre-test nella probabilità post-test, la scala delle informazioni richieste per generare la probabilità pre-test rappresenta una significativa barriera alla diffusione di questo approccio. Il NDD è il numero di test che è richiesto per ottenere una diagnosi positiva. Uno dei vantaggi proposti per il NDD è la possibilità di comparare l'efficienza e i costi dei test. Tuttavia, quando LR è inferiore ad 1, NDD ha un valore negativo e quindi il suo limite è quello di non essere di aiuto quando il test diagnostico funziona male. Questo modo di esprimere il valore diagnostico dei test appare limitato ad alcune aree dell'ematologia: è ad esempio difficile trovarne corretta applicazione ad esami come quello emocromocitometrico utilizzato sia nel case-finding che nel monitoraggio. Infine ritornano di moda presentazioni grafiche come il plot proposto da Christian e Lothar Thomas[55,56], definito dal contenuto in emoglobina dei reticolociti e dal rapporto tra sTfR e logaritmo della concentrazione di ferritina, che consente di individuare situazioni ferrocarenziali normali, situazioni di carente apporto di ferro, situazioni di carenza funzionale e situazioni di IDA classica ed, inoltre, di definire l'opportuna terapia. L'uso di *reference changes values* (RCV), sicuramente fruttuoso nel follow up, potrebbe probabilmente essere utile nel singolo paziente, se si utilizzassero linee di base individuali. In ogni caso l'ematologo deve farsi carico del formato più efficace per la presentazione dei risultati.

Un secondo aspetto, non meno importante anche se non molto frequentato in Italia, dell'appropriatezza in ematologia di laboratorio è l'audit clinico. In realtà la disciplina si offre ad un interscambio attivo tra clinica e laboratorio, testimoniata dalla richiesta di notizie cliniche, dalla co-presenza nelle manovre di prelievo midollare e di diagnosi morfologica in molte realtà. Tuttavia audit formalizzati sono piuttosto scarsi nella letteratura italiana, mentre sono regolari in quella anglosassone ed americana.

Gli Autori[45] della *survey* di ACB sulla ricerca discrezionale di monoclonalità riportano che il 15% laboratori che la praticano hanno effettuato un audit. Dei 2 audit pubblicati, uno mostra con grande evidenza il potere dei "modulatori negativi": su 1419 pazienti in 6 mesi con TP>80 g/L solo 10 sono stati sottoposti ad ETF con la scoperta di 2 mielomi. Viceversa, in un'altra esperienza nell'arco di 1 anno con un livello decisionale di GLOB<38 g/L sono state eseguite 620 ETF discrezionali, con la scoperta di 49 monoclonalità fra le quali 6 neoplasie B-linfocitarie (3 NHL, 3 mielomi).

In ambito americano sono ormai universalmente conosciuti gli audit che il gruppo di Michel Laposata effettua, soprattutto in relazione alla pratica dei "referti narrativi"[57].

Le poche segnalazioni italiane evidenziano la necessità della verifica e il gradimento dei medici clinici (96.8%) rispetto al servizio diagnostico in ematologia di laboratorio[58].

4. Conclusioni

In questa revisione piuttosto aneddotica dell'appropriatezza in ematologia di laboratorio, si è cercato di mostrare come, alla luce dell'evoluzione del concetto di appropriatezza, siano due i principali temi di dibattito: il fondamento *evidence-based* dell'appropriatezza in ematologia di laboratorio e la sua pratica lungo tutto il percorso diagnostico.

I dati di evidenza relativamente all'ematologia di laboratorio sono molto variegati in relazione ai temi specifici, ma non sono così diffusi come si potrebbe pensare. Molte sono le indicazioni e gli spunti in letteratura riguardanti pratiche appropriate in fase pre-analitica (utilità dei test ematologici; algoritmi diagnostici; formati di richiesta), in fase analitica (percorsi proattivi e

test riflessivi; regole per le verifiche interne) ed in fase post-analitica (caratteristiche specifiche del referto; audit clinici). Tuttavia, nonostante la vastità della letteratura riguardante l'ematologia di laboratorio, la sensazione è che l'opera per fondarne adeguatamente l'appropriatezza e per praticarla diffusamente offra ancora un largo campo alle iniziative degli ematologi di laboratorio e delle loro organizzazioni istituzionali.

Bibliografia

1. Brook RH. Appropriateness: the next frontier. BMJ 1994;308:218-9.
2. Price CP. Application of the principles of evidence-based medicine to laboratory medicine. Clin Chim Acta 2003;333:147-54.
3. Cappelletti P. Utilità diagnostica: la fase pre-preanalitica. RIMeL/IJLaM 2006;1:5-19.
4. Smellie WSA. Appropriateness of test use in pathology: a new era or reinventing the wheel? Ann Clin Biochem 2003;40:585-92.
5. Plebani M. Appropriateness in programs for continuous quality improvement in clinical laboratories. Clin Chim Acta 2003;333:131-9.
6. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia dei trattamenti. Riv Med Lab – JLM 2004;2:147-63.
7. Horvath AR. Quale evidenza abbiamo degli esami di laboratorio? Riv Med Lab – JLM 2004;4:274-82.
8. Cappelletti P. L'Ematologia di Laboratorio. RIMeL/IJLaM 2005;4:247-58.
9. Galloway MJ, Reid MM. Is the practice of hematology evidence based? I. Evidence based clinical practice. J Clin Pathol 1998;51:345-6.
10. Reid MM, Galloway MJ. Is the practice of hematology evidence based? II. Evidence based morphological diagnosis. J Clin Pathol 1998;51:417-9.
11. Galloway MJ, Reid MM. Is the practice of hematology evidence based? III. Evidence based diagnostic testing. J Clin Pathol 1998;51:489-92.
12. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient medicine is evidence based. Lancet 1995;346:407-10.
13. Gill P, Dowell AC, Neal RD, Smith N, Heywood P, Wilson AE. Evidence based general practice: a retrospective study of interventions in one training practice. BMJ 1996;312:819-21.
14. Djuulbegovic B, Loughran TP, Hornung CA, Kloecker G, Efthimidias EN, Hadley TJ et al. The quality of medical evidence in Hematology-Oncology. Am J Med 1999;106:198-205.
15. Ragnhammar P, Brorsson B, Nygren P, Glimelius B; SBU-group Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A prospective study of the use of chemotherapy in Sweden and assessment of the use in relation to scientific evidence. Acta Oncol 2001;40:391-411.
16. Craig CE, Weeks JC. Evidence-based Medicine: a cup half full or half empty. Am J Med 1999;106:263-4.
17. Baccarani M, Lo Coco F, Bacigalupo A. Guidelines in hematology. Haematologica 2002;87:1239-40.
18. http://www.ifcc.org (ultimo accesso 5.6.2006).
19. Waters HM, Seal LH. A systematic approach to the assessment of erythropoiesis. Clin Lab Haem. 2001;23:271-83.
20. http://icp.bmjjournals.com/cgi/content/abstract/jcp.2005.033944v1 (ultimo accesso 11.6.2006)
21. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. Am J Med 1990;88:205-9.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of irondeficiency anemia: an overview: J Gen Intern Med 1992;7:145-53.
23. Buttarello M. Variabilità biologica dei parametri ematologici. Riv Med Lab – JLM 2003;4(S.1):88-91.
24. Ruttimann S, Clemencon D, Dubach UC. Usefulness of complete blood counts as a case-finding tool in medical outpatients. Ann Intern Med 1992;116:44-50.
25. Boland BJ, Wollan PC, Silverstein MD. Yield of laboratory tests for case-finding in the ambulatory general medical examination. Am J Med 1996;101:142-52.
26. Mozes B, Haimi-Cohen Y, Halkin H. Yield of the admission complete blood count in medical inpatients. Postgrad Med J 1989;65:525-7.
27. Takemura Y, Ishida H, Inoue Y, Kobayasui H, Beck JR. Opportunistic discovery of occult disease by use of test panels in new, symptomatic primary care outpatients: yield and cost of case finding. Clin Chem 2000;46:1091-8.
28. Rich EC, Crowson TW, Connelly DP. Effectiveness of differential leukocyte count in case finding in the ambulatory case setting. JAMA 1983;249:633-6.
29. Moyer VA, Grimes RM. Total and differential leukocyte counts in clinically well children. Information or misinformation? Am J Dis Child 1990;144:1200-3.
30. Connelly DP, McClain MP, Crowson TW, Benson ES. The use of the differential leukocyte count for inpatient case-finding. Hum Pathol 1982;13:294-300.
31. Mates M, Heyd J, Souroujon M, Ben Sasson A, Manny N, Hershko C. The hematologist as watchdog of community health by full blood count. QJM 1995;88:333-9.
32. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. Mayo Clin Proc 2005;80:923-36.
33. Bain JB. Sixty years of haematology. J Clin Pathol 2005;58:789-90.
34. Bates DW, Boyle DL, Rittenberg E, Kuperman GJ, Ma'Luf N, Menkin V et al. What proportion of common diagnostic tests appear redundant? Am J Med 1998;104:361-8.
35. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. Am J Med 1978;64:814-26.
36. Kyle RA. "Begnin" monoclonal gammopathy – after 20 to 35 years of follow-up. Mayo Clin Proc 1993;68:26-36.
37. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002;346:564-9.
38. Villalta D, Appropriatezza, algoritmi diagnostici, profili multiparametrici. RIMeL-IJLaM 2005;1(Suppl.):28-32.
39. van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate Laboratory utilization is? JAMA 1998;280:550-8.
40. van Walraven C, Goel V, Chan B. Effect of population-based interventions on Laboratory utilization. A time-series analysis. JAMA 1998;280:2028-33.
41. 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
42. Lundberg GD Laboratory request forms that guide and teach. JAMA 1983;249:3075
43. Emerson JF, Emerson SS. The impact of requisition design on Laboratory utilization. Am J Clin Pathol 2001;116:879-84.
44. van Wijk MA, van der Lei J, Mosseveld M, Bohnen, van Bemmel JH Assestment of decision support for blood test ordering in primary care. A randomized trial. Ann Int Med 2001;134:274-81.
45. Beetham R, Howie N, Soutar R. Can opportunistic case-finding of paraproteins be clinically justified? Ann Clin Biochem 2005;42:245-53.
46. Paterson JR, Paterson R. Reflective testing: how useful is the practice of adding on tests by laboratory clinicians? J Clin Pathol 1004;57:273-5
47. Houwen B. The differential cell count. Lab Hematol 2001;7:89-100.
48. van der Meer W, Scott CS, de Keijzer MH. Automated flagging influences the inconsistency and bias of band cell and atypical lymphocyte morphological differentials. Clin Chem Lab Med 2004;42:371-7.
49. Hoffmann JJM. How useful are haematology analyzer flags? Clin Chem Lab Med 2004;42:357-8.
50. Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, Simson E. The international Consensus Group for Hematology Review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. Lab Hematol 2005; 11:83-90.
51. Ward PCJ. The CBC at the turn of the millennium: an overview. Clin Chem 2000;46:1215-20.
52. Cappelletti P. Linee guida per il referto ematologico. RML JML 2002;3-S1:87-93.
53. Hookey L, Dexter D, Lee DH. The use and interpretation of quantitative terminology in reporting of red blood cell morphology. Lab Hemat 2001;7:85-8.
54. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? Am J Clin Pathol 2002;118:787-93.
55. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem 2002;48:1066-..
56. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. Lab Hematol 2005;11:14-23.
57. Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, Buchner DS, Kashalo MS, Dighe AS. Physician survey of a Laboratory Medicine Interpretive Service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering.
58. Bizzaro N. Audit in Medicina di Laboratorio: uno strumento per la verifica dell'efficacia clinica e dell'utilità del referto interpretativo. RIMeL - IJLaM 2005;1(Suppl.): 192.