



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica
e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016
Campus Universitario di Savona

Neoplasie: quali segnali d'allarme non sottovalutare in terapia manuale. Revisione della letteratura

Candidato:

Gasperotti Lorenza

Relatore:

Barboni Erica

A Fulvio, Anna e Leonello,

Con me per sempre.

Abstract

Background: La diagnosi differenziale per l'identificazione di patologie di ambito non fisioterapico per le quali possono esistere forti controindicazioni al trattamento costituisce uno dei primi doveri del fisioterapista. Questo processo di discriminazione diventa particolarmente importante nel caso in cui l'accesso del paziente al consulto fisioterapico sia diretto in assenza di altre valutazioni specialistiche.

Le neoplasie rientrano tra le patologie la cui identificazione precoce può fare la differenza in termini prognostici per il paziente. La conoscenza di segni, sintomi e reperti anamnestici che possono portare ad ipotizzare la presenza di problematiche di tipo oncologico e l'inserimento nell'esame obiettivo di valutazioni ad hoc permette al fisioterapista di valutare in modo efficace la condizione del paziente

Scopo della tesi: L'obiettivo di questa tesi è individuare, attraverso una revisione della letteratura scientifica disponibile, indicatori di possibile presenza di patologie neoplastiche rilevabili dal fisioterapista nel corso della valutazione del paziente e analizzare le evidenze disponibili in merito alla validità diagnostica degli indicatori stessi.

Materiali e metodi: Una revisione della letteratura scientifica disponibile è stata svolta attraverso la consultazione della banca dati PubMed. Sono stati selezionati articoli in lingua inglese e italiana disponibili in full text attinenti l'oggetto di interesse della tesi. Dai risultati forniti dalla stringa di ricerca sono stati esclusi articoli attinenti l'ambito pediatrico, focalizzati sulla riabilitazione pre/post chirurgica di pazienti oncologici, incentrati unicamente sull'utilizzo dell'imaging come strumento di diagnosi differenziale o focalizzati sull'individuazione di patologie di natura non neoplastica. L'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione ha portato all'individuazione di 14 articoli utili ai fini della stesura dell'elaborato.

Risultati: Le *red flags* individuate riguardano anamnesi clinica personale e familiare del paziente, dati rilevabili attraverso l'esame obiettivo, caratteristiche del dolore e dati ematochimici e radiologici. Gli unici indicatori in grado di garantire elevati livelli di

sensibilità nella diagnosi anche qualora considerati singolarmente sono precedente storia di cancro ed elevati valori di ERS. Per tutti gli altri indicatori permane la necessità di considerare cluster di multiple *red flags* e di analizzare in modo estremamente accurato anche attraverso lo svolgimento di follow up tutte le informazioni disponibili in merito alla storia ed alla condizione clinica del paziente.

Discussione e conclusioni: lo svolgimento della revisione ha permesso di evidenziare la presenza di frequenti discordanze tra il contenuto delle pubblicazioni scientifiche e quello delle linee guida così come la scarsa applicabilità di alcune *red flags* indicate come estremamente specifiche in letteratura ma evidentemente aspecifiche nella pratica clinica. Risulta necessaria una più dettagliata e condivisa definizione delle *red flags* anche attraverso il più frequente ricorso a dati di tipo quantitativo.

Parole chiave:

"*red flags*" / "signs" / "symptoms"

"tumor" / "neoplasm" / "paraneoplastic syndrome"

"differential diagnosis" / "anamnesis" / "physical examination"

"physical therapist" / "physical therapy"

"primary" / "metastatic"

Indice

| | |
|--|----|
| Abstract..... | 3 |
| Indice..... | 5 |
| Indice delle figure..... | 5 |
| Indice delle tabelle..... | 6 |
| 1 Introduzione..... | 6 |
| 2 Materiali e metodi..... | 10 |
| 3 Risultati..... | 12 |
| 4 Discussione..... | 38 |
| 4.1 <i>Red flags</i> relative all'anamnesi clinica personale e familiare ed alle caratteristiche demografiche..... | 41 |
| 4.2 <i>Red flags</i> rilevabili nell'esame obiettivo..... | 43 |
| 4.3 <i>Red flags</i> relative alle caratteristiche del dolore..... | 44 |
| 4.4 <i>Red flags</i> relative a dati ematochimici o radiologici..... | 46 |
| 4.5 Cluster di <i>red flags</i> | 47 |
| 5 Conclusioni..... | 48 |
| 6 Bibliografia..... | 49 |
| 7 Lista degli acronimi..... | 51 |
| 8 Appendice..... | 52 |

Indice delle figure

| | |
|---|----|
| Figura 1 <i>Red flags</i> per neoplasie e linea guida di riferimento (Verhagen 2016) | 52 |
| Figura 2 Henschke 2013: sommario dei risultati della revisione..... | 54 |
| Figura 3 Assenza di dolore al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in pazienti con diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)54 | |
| Figura 4 Assenza di limitazioni al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in pazienti con diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)54 | |
| Figura 5 Assenza di dolore al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in assenza di diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)... | 55 |
| Figura 6 Assenza di limitazioni al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in pazienti con diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)55 | |
| Figura 7 Dati combinati (Cook 2002) | 55 |
| Figura 8 Henschke 2009 percentuale di falsi positivi nell'applicazione delle comuni <i>red flags</i> per l'individuazione di patologie gravi a carico della colonna | 56 |
| Figura 9 Criteri diagnostici di CLH presenti nell'ICHD-II (Mainardi 2009) | 57 |
| Figura 10 LR, sensibilità e specificità degli indicatori considerati dalla revisione di Henschke 2007 | 58 |
| Figura 11 probabilità pre e post test per la presenza di cancro in caso di positività delle <i>red flags</i> valutate nello studio di Henschke 2007 | 59 |
| Figura 12 Referral guideline proposta da Levack 2002..... | 60 |
| Figura 13 Prevalenza delle caratteristiche cliniche valutate da Deyo 1988 in pazienti che lamentano LBP, con e senza cancro | 60 |
| Figura 14 Prevalenza di alterazioni ematochimiche valutate da Deyo 1988 in pazienti che lamentano LBP, con e senza cancro..... | 61 |
| Figura 15 Algoritmo decisionale per l'invio di pazienti con LBP ad ulteriori accertamenti diagnostici per sospetta neoplasia (Deyo 1988)..... | 62 |

Indice delle tabelle

| | |
|--|----|
| Tabella 1 sintesi dei contenuti delle pubblicazioni indeterminate attraverso l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione..... | 12 |
| Tabella 2 <i>red flags</i> , pubblicazioni e contenuto..... | 30 |

1 Introduzione

La locuzione “*red flags*” (RF) racchiude un vasto insieme di segni e sintomi dati dalla presenza di una patologia internistica i quali possono mimare una disfunzione neuromuscolare o muscoloscheletrica (Goodman 2009). Le principali patologie la cui presenza deve essere immediatamente esclusa ai fini della prosecuzione del trattamento fisioterapico sono cancro, fratture vertebrali, sindrome della cauda equina, infezioni, artriti infiammatorie (Henschke 2009).

L'individuazione di segni e sintomi non completamente coerenti con un quadro patologico di interesse fisioterapico rappresenta il primo scopo dell'anamnesi e dell'esame obiettivo svolti dal terapeuta manuale in prima seduta. Il ruolo del clinico in questa fase è cruciale in quanto in base al proprio operato egli può facilitare oppure ritardare la diagnosi di patologie anche gravi per le quali l'individuazione precoce può fare la differenza per il paziente in termini prognostici. L'importanza per il fisioterapista di una conoscenza approfondita delle bandiere rosse e dei quadri patologici sottesi diventa ancora maggiore in quei contesti lavorativi nei quali si ha accesso diretto dei pazienti senza che sia stata fatta una precedente valutazione del medico di medicina generale o dello specialista. In questi termini la corretta gestione dei pazienti che presentano *red flags* rappresenta una importantissima sfida professionale per la nostra categoria.

L'accuratezza diagnostica di un indicatore (sia esso un test di laboratorio, un elemento anamnestico, un'immagine radiografica o altro) fa riferimento alla capacità dell'indicatore stesso di distinguere chiaramente soggetti affetti da una determinata patologia dai soggetti sani. La valutazione dell'accuratezza di un test viene svolta solitamente confrontando il risultato della distribuzione dell'indice all'interno di una popolazione con quello di un reference standard comunemente utilizzato per l'individuazione del quadro patologico di interesse. Da questo confronto è possibile trarre conclusioni in merito alle caratteristiche di sensibilità e specificità dell'indicatore ed ottenere indicazioni in merito alla sua capacità predittiva o likelihood ratio (LR) (<http://www.stard-statement.org/>). La rilevanza delle caratteristiche di sensibilità e specificità di un test non è assoluta ma fortemente dipendente dal contesto e dal tipo di patologia in analisi. La presenza di un considerevole numero di falsi negativi può essere accettabile in condizioni in cui la mancata diagnosi non metta a serio rischio la salute del

paziente o nei casi per i quali le tecniche di reference standard per la diagnosi sono estremamente costose o invasive. In queste condizioni può essere considerato accettabile l'utilizzo di test con sensibilità moderata ma fortemente specifici. Al contrario qualora la patologia in analisi sia particolarmente grave ed il rischio derivante da una mancata diagnosi particolarmente sia elevato è necessario ricorrere all'utilizzo di test fortemente sensibili sebbene non estremamente specifici e rimandare a successive valutazioni l'aumento del coefficiente di specificità.

Da una rapida analisi della letteratura si nota come molto spesso le più recenti linee guida propongano liste di *red flags* la cui presenza viene giudicata associata ad un aumento del rischio di presenza di una determinata patologia senza prendere in debita considerazione l'accuratezza diagnostica degli indicatori proposti (Verhagen 2016). La presenza di singole *red flags* viene talvolta giudicata sufficiente per sollecitare il ricorso a valutazioni specialistiche, come accade ad esempio nelle linee guida europee per la valutazione del LBP. La scarsa applicabilità di questo approccio è stata esplicitata da Underwood 2009 e da altri autori successivamente. Questi hanno evidenziato come il fatto che più dell'80% dei pazienti presenti positività per almeno una *red flag* in combinazione con le scarse evidenze disponibili per sensibilità e specificità degli indicatori stessi possa portare ad un ricorso ingiustificato ad accertamenti diagnostici anche invasivi per il paziente.

Le patologie neoplastiche costituiscono una drammatica realtà della società attuale. I dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità collocano il cancro all'interno delle prime cause di morte al mondo nel 2015 con 1.69 milioni di decessi per neoplasia polmonare, 778mila morti per carcinoma epatico, 774mila per cancro al colon-retto, 754mila per cancro allo stomaco e 571mila decessi dovuti a cancro al seno (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>). Per questa patologia la precocità della diagnosi rappresenta molto spesso la differenza tra prognosi fausta o infausta. Purtroppo molti di questi quadri patologici rimangono pressoché completamente asintomatici anche per lungo periodo. In altri casi danno luogo a manifestazioni cliniche come il dolore riferito che possono mimare la presenza di problematiche di tipo muscoloscheletrico. In questi casi la competenza del clinico

risiede nella capacità di utilizzare tutte le informazioni a disposizione, fornite da anamnesi, esame obiettivo, documentazione medica fornita dal paziente ed altro per arrivare ad una corretta diagnosi differenziale tra dolore muscoloscheletrico e qualsiasi altro tipo di quadro che richieda una valutazione medica più o meno urgente.

Il presente elaborato descrive motivazioni, metodi e risultati di una revisione della letteratura scientifica svolta allo scopo di identificare quali *red flags* vengano giudicate rilevanti per il fisioterapista ai fini dell'individuazione precoce di possibili quadri tumorali e per quali indicatori siano disponibili studi volti a valutare l'accuratezza diagnostica delle *red flags* stesse.

2 Materiali e metodi

Le stringhe sotto riportate sono state utilizzate per interrogare la banca dati PubMed nel settembre 2016. Una seconda ricerca è stata svolta in Marzo 2017 per verificare la presenza di ulteriori pubblicazioni recenti di interesse per l'elaborato, senza esiti rilevanti.

("Neoplasms" OR "Tumor" OR "Paraneoplastic Syndromes" OR "malignancy") AND ("signs" OR "symptoms" OR "*red flags*") AND ("physical therapist" OR "physical therapy" OR "manual therapy")

("Neoplasms" OR "Tumor" OR "Paraneoplastic Syndromes" OR "malignancy") AND ("primary" OR "secondary" OR "metastatic") AND ("signs" OR "symptoms" OR "*red flags*") AND ("physical therapist" OR "physical therapy" OR "manual therapy")

("Neoplasms" OR "Tumor" OR "Paraneoplastic Syndromes" OR "malignancy") AND ("primary" OR "secondary" OR "metastatic") AND ("*red flags*")

Interrogando PubMed la prima stringa ha prodotto 195 risultati, la seconda 54, la terza 29.

I criteri di inclusione ed esclusione utilizzati per l'individuazione degli articoli inseriti nella sezione "risultati" possono essere riassunti come segue:

Criteri di inclusione:

- articoli in lingua inglese e italiana
- disponibili in full text
- attinenti l'oggetto di interesse della tesi

Criteri di esclusione:

- articoli attinenti l'ambito pediatrico,
- focalizzati sulla riabilitazione pre/post chirurgica di pazienti oncologici,
- incentrati unicamente sull'utilizzo dell'imaging come strumento di diagnosi differenziale
- focalizzati sull'individuazione di patologie di natura non neoplastica
- articoli sommario di precedenti studi

Dei 278 articoli complessivamente restituiti dalle stringhe 220 sono stati esclusi attraverso una prima selezione perché evidentemente non pertinenti o perché citati da più stringhe.

Dei 58 articoli rimasti dopo la prima selezione 40 sono stati esclusi a seguito della lettura dell'abstract per la non aderenza ai criteri di inclusione. In questa fase sono stati esclusi anche i case report restituiti dalle stringhe di ricerca in considerazione della scarsa rilevanza scientifica di questo tipo di studio.

Dei 18 articoli selezionati 5 sono stati esclusi dopo la lettura completa del testo, anche in questo caso per non aderenza ai criteri di inclusione. Una pubblicazione non inclusa nei risultati forniti dalla stringa è stata inserita nella revisione in quanto frequentemente citata e ritenuta rilevante ai fini della stesura dell'elaborato.

3 Risultati

Tabella 1 sintesi dei contenuti delle pubblicazioni identificate attraverso l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione

| OBIETTIVO | MATERIALI E METODI | RISULTATI/ CONCLUSIONI |
|---|--|--|
| <i>Verhagen 2016 Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. Review</i> | | |
| Identificare e descrivere le bandiere rosse proposte nelle linee guida per l'individuazione di patologie mediche serie in pazienti con low back pain in strutture di cura primaria. | Gli autori di questa pubblicazione sono partiti da un articolo pubblicato in precedenza (Koes 2010) contenente i riferimenti a 15 linee guida nazionali ed internazionali per la diagnosi ed il trattamento del LBP; hanno quindi svolto una ricerca per aggiornamenti delle linee guida identificate e successivamente una ricerca bibliografica (attraverso l'utilizzo dei database Medline, PEDro, National Guideline Clearinghouse e National Institute for Health and Clinical Excellence) per l'identificazione di ulteriori linee guida di recente pubblicazione. Hanno inoltre contattato direttamente esperti del settore e svolto citation tracking per identificare altre | <p>16 linee guida sono state selezionate ed inserite nella revisione. Di queste, 8 fornivano una descrizione specifica delle <i>red flags</i> identificabili per varie patologie; una linea guida combinava le bandiere rosse per patologie tumorali ed infezioni (Canada), due linee guida fornivano una presentazione generale delle <i>red flags</i> seguita da una sezione dedicata in modo specifico alla sindrome della cauda equina; cinque linee guida presentavano le <i>red flags</i> in modo generico senza ricondurle a nessuna patologia specifica.</p> <p>Nella pubblicazione gli autori forniscono una lista dei quadri patologici specifici maggiormente considerati in letteratura e delle bandiere rosse associate. Le patologie i tipo tumorale sono incluse in 9 linee guida. Le <i>red flags</i> identificate per la presenza di patologie tumorali sono (Figura 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - storia di cancro (tutte le LG) - perdita di peso inaspettata o non intenzionale (tutte le LG ad eccezione di Spagna, Regno Unito e USA) - dolore a riposo (tutte le LG) - dolore notturno (tutte le LG) - presenza di più fattori di rischio (non specificati) (1 LG) - forte sospetto clinico (1 LG) - riduzione di appetito / rapida affaticabilità (1 LG) - elevati valori ERS (1 LG) - malessere generale (1 LG) - febbre (1 LG) - paraparesi (1 LG) - sintomi progressivi (1 LG) |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>pubblicazioni rilevanti sul tema allo scopo di raccogliere il maggior numero possibile di linee guida. In una seconda fase hanno quindi selezionato una linea guida per Paese: in presenza di più linee guida per uno stesso Paese la scelta è stata effettuata in considerazione della multidisciplinarietà delle indicazioni contenute.</p> <p>Hanno quindi proceduto all'estrazione delle <i>red flags</i> indicate in ciascuna linea guida e verificato la disponibilità di indicatori di accuratezza (sensibilità, specificità, LR etc) a supporto di ciascuna <i>red flag</i>.</p> | <p>Gli autori sottolineano la mancanza di una chiara definizione del concetto di <i>red flags</i> e delle condizioni per le quali una data <i>red flag</i> possa essere considerata presente (e.g.: differenza tra “uso cronico di corticosteroidi”, “uso di corticosteroidi”, “utilizzo sistemico di corticosteroidi”)</p> <p>Per la grande quantità delle <i>red flags</i> menzionate nelle linee guida l'accuratezza diagnostica non è mai stata valutata (8 bandiere rosse su 14 per le patologie tumorali; 6 bandiere rosse su 11 per le fratture). Secondo i risultati della revisione l'indicatore “storia di cancro” presenta validità accettabile portando la probabilità di malattia da 0.7% pre test a 33% post test (95 % CI 22–46 %), sebbene la presenza dell'indicatore non tenga in conto il tipo di tumore primario ed il tempo trascorso dalla prima diagnosi.</p> <p>Gli autori sottolineano come l'utilizzo combinato di più <i>red flags</i> nel processo di diagnosi differenziale è ad oggi estremamente raro in letteratura così come il tentativo di fornire validità esterna alle <i>red flags</i> o combinazioni di esse.</p> |
| <p>Henschke 2013 <i>Red flags to screen for malignancy in patients with low-back pain (Review)</i>. <i>Systematic review</i></p> | | |
| <p>Analizzare le performance di accuratezza diagnostica degli indicatori comunemente utilizzati nell'analisi della storia medica del paziente affetto da LBP per escludere la presenza di patologie maligne a carico della colonna vertebrale</p> | <p>La ricerca è stata svolta attraverso l'utilizzo delle principali banche dati disponibili per l'individuazione di studi primari (Medline, OldMedline, Embase, CINAHL) e revisioni sistematiche (PubMed e Medline) per pubblicazioni antecedenti il giorno 1 Aprile 2012. Sono stati inseriti anche studi rilevanti citati nelle pubblicazioni</p> | <p>Sono stati inclusi nella revisione 8 studi di coorte; di questi 6 sono stati condotti in strutture di cura primaria, 1 studio in una struttura per cure di emergenza ed 1 in un clinica per l'erogazione di cure secondarie.</p> <p>Complessivamente, i dati relativi a 20 indici sono stati estratti ed analizzati ma solamente 7 di questi risultano essere considerati da più di uno studio. Il limitato numero di studi disponibile e l'eterogeneità dei contesti clinici di derivazione limita la significatività dei risultati statistici ottenuti.</p> <p>La <i>red flag</i> che maggiormente influenza la probabilità di presenza di patologie maligne di colonna è l'anamnesi positiva per patologie oncologiche. La maggior parte delle bandiere rosse come dolore insidioso all'origine, età maggiore di 50 anni e assenza di miglioramento ad 1 mese dalla comparsa dei sintomi risultano essere affette da un elevato numero di falsi</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>selezionate. Sono stati inclusi nella revisione unicamente studi nei quali i risultati dello svolgimento dell'anamnesi e dell'esame fisico del paziente vengono comparati con quelli di tecniche diagnostiche di imaging (risonanza magnetica, CT, mielografia)</p> <p>Due autori indipendenti hanno valutato singolarmente la qualità degli studi inclusi attraverso l'applicazione dello strumento QQuality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS). L'accuratezza diagnostica dei vari indici è stata valutata in termini di sensibilità e specificità con un intervallo di confidenza del 95%</p> | <p>positivi (Figura 2).</p> <p>Negli studi individuati i vari indicatori sono stati considerati singolarmente. Il solo cluster di <i>red flags</i> menzionato nella revisione è quello incluso nella pubblicazione di Deyo 1988 il cui contenuto è discusso al termine di questa sezione.</p> |
| <p>Downie 2013 Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. <i>Systematic review</i></p> | | |
| <p>Verificare l'accuratezza e l'affidabilità delle bandiere rosse comunemente utilizzate per indagare la presenza delle più frequenti patologie spinali - fratture e patologie tumorali - in pazienti affetti da low back pain</p> | <p>La ricerca è stata svolta attraverso l'utilizzo delle principali banche dati disponibili (Medline, OldMedline, Embase, CINAHL) per pubblicazioni antecedenti la data 1 Ottobre 2013</p> <p>Sono stati inclusi nella revisione studi nei quali l'efficacia dell'applicazione</p> | <p>14 studi sono stati inclusi nella revisione per un totale di 24 <i>red flags</i> individuate in riferimento alle patologie tumorali.</p> <p>La maggioranza delle <i>red flags</i> indicate nelle più recenti linee guida per la valutazione dei pazienti risultano non essere in grado di variare in modo significativo la probabilità post-test per la presenza di fratture o patologie maligne. In molti casi l'accuratezza diagnostica non è ancora stata oggetto di valutazione.</p> <p>Tra le <i>red flags</i> per patologie maligne menzionate come indicatori di "maggior rischio" nelle linee guida dell'American College of Physicians (storia di cancro, presenza di multipli fattori di rischio, sospetto clinico di patologia maligna) sono presenti in letteratura unicamente dati relativi all'indicatore "storia di cancro" al quale si associa una probabilità</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | <p>delle red flags come criterio diagnostico è stata comparata a quella di un reference standard comunemente accettato (imaging radiografico)</p> <p>Dati statistici relativi all'accuratezza diagnostica ed alla probabilità post-test sono stati generati per ciascuna <i>red flag</i>.</p> | <p>post test del 7% (intervallo di confidenza 95%, da 3% a 16%) in setting di cure primarie, e 33% (22% a 46%) in setting di emergenza. Tutte le <i>red flags</i> catalogate come indici di "basso rischio" nelle linee guida (età maggiore di 50 anni, inspiegabile perdita di peso e assenza di miglioramento dei sintomi ad un mese) risultano avere una probabilità post test minore del 3%. Tra le <i>red flags</i> non menzionate dall'American College of Physicians solamente la presenza di sintomi neurologici viene descritta come contraddittoria mentre le altre bandiere rosse vengono considerate non informative ai fini diagnostici.</p> <p>I risultati sono riassunti in formato tabellare all'interno della pubblicazione.</p> <p>Gli autori concludono affermando come l'accuratezza diagnostica della maggior parte delle <i>red flags</i> utilizzate all'interno dell'esame clinico fisioterapico non sia stata ad oggi valutata o possa essere considerata insufficiente.</p> |
| <p>Cook 2012 Investigation of Nonmechanical Findings during Spinal Movement Screening for Identifying and/or Ruling Out Metastatic Cancer Studio retrospettivo di coorte</p> | | |
| <p>Investigare l'accuratezza diagnostica di reperti non-meccanici nella valutazione di pazienti con dolore toraco-lombare per la diagnosi di tumore o metastasi tumorale. Nella pubblicazione viene considerato dolore non meccanico un dolore non riproducibile o esacerbabile attraverso l'esecuzione di movimenti o il mantenimento di posture.</p> <p>In dettaglio lo scopo</p> | <p>In questo studio gli autori hanno svolto l'analisi di due dataset relativi alle valutazioni cliniche e di imaging svolte da 2 chirurghi ortopedici di un dipartimento di chirurgia negli Stati Uniti su pazienti affetti da LBP. I dati considerati comprendono la prima valutazione cui i pazienti sono stati sottoposti e la diagnosi finale. Sono stati analizzati i dati relativi a pazienti che sono stati sottoposti ad una valutazione completa di movimento e che hanno svolto indagini con tecniche di imaging. Per la valutazione clinica i pazienti</p> | <p>Su 1109 pazienti valutati per la presenza di LBP, 66 hanno ricevuto diagnosi di tumore osseo metastatico mentre 61 hanno ricevuto diagnosi di tumore osseo con patologia concomitante.</p> <p>Diagnosi "metastasi spinale e patologia concomitante": l'assenza di dolore durante l'estensione è risultato l'unico segno in grado di variare in modo lieve ma significativo la probabilità post test di cancro metastatico con diagnosi concomitante: probabilità post test 7.7%, LR+ 1.3 (95% CI = 1.1, 1.5). Per quanto riguarda la limitazione di movimento nessuna delle valutazioni svolte è risultata significativa ai fini della diagnosi di tumore metastatico con patologia concomitante. Infatti nessuna limitazione di movimento è stata in grado di variare in modo significativo la probabilità di diagnosi di metastasi spinale. La completa assenza di dolore al movimento si associa a valori di LR in grado di variare solo marginalmente la probabilità post test di presenza di tumore spinale (LR+ 1.3 (95% CI = 1.2, 1.6); LR- 0.8 (95% CI = 0.58, 0.98)).</p> <p>Diagnosi "metastasi spinale in assenza di patologia concomitante": l'assenza di dolore durante l'estensione si associa a valori di LR significativi (LR+ 1.9 (95% CI=1.1, 1.9) ; LR- 0.00 (95% CI=0.0, 0.0)) dai quali si deduce che la probabilità post test di presenza di</p> |

| | | |
|---|---|--|
| <p>dello studio può essere così esplicitato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esaminare se la presenza di sintomi non meccanici fosse significativamente più presente in pazienti con metastasi spinale rispetto a pazienti non metastatici. - Verificare se la presenza di reperti meccanici (dolore e limitazione di movimento) alla valutazione potesse essere attribuita alla presenza di diagnosi concomitanti (artrosi, stenosi spinale etc). | <p>erano stati istruiti a svolgere movimenti di flessione, estensione e flessione laterale più ampi possibile segnalando il momento della comparsa di eventuale dolore. Il medico valutava la presenza di eventuali limitazioni del movimento con un giudizio che poteva essere "limitato al 25 / 50 / 75 %" oppure "no movimento". Nessuna valutazione veniva fatta sulla qualità del movimento o sulla presenza di eventuali compensi anche macroscopici.</p> <p>In questo studio la completa assenza di dolore al movimento e l'assenza di limitazioni del movimento stesso sono stati considerata conseguenze di <i>impairment</i> di origine non meccanica.</p> <p>Ulteriori analisi sono state svolte considerando età, genere, peso, altezza dei pazienti e i risultati di brevi indagini psicologiche per la valutazione di ansia e depressione. È stata anche osservata la presenza di deformità strutturali importanti, la presenza di dolore ad un eventuale</p> | <p>tumore spinale si annulla qualora sia presente dolore in estensione. La completa assenza di dolore al movimento si associa a valori di LR in base ai quali la presenza di dolore in un solo movimento (flessione, estensione, flessione laterale destra o sinistra) annulla la probabilità post test di presenza di metastasi spinale (LR+ 2.4 (1.3, 2.4) ; LR- 0.0 (95% CI = 0.0, 0.7)).</p> <p>L'assenza di dolore lombare in tutte le direzioni può essere un risultato clinico utile nel processo di diagnosi differenziale per dolore spinale. Il valore del risultato dell'analisi del movimento è minore in caso di presenza di diagnosi concomitanti.</p> <p>I dati numerici relativi ai risultati dello studio sono riassunti in Figura 3, Figura 4, Figura 5, Figura 6, Figura 7.</p> |
|---|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>tentativo di correzione delle stesse e la presenza di dolore alla palpazione delle spinose.</p> <p>Tra le possibili diagnosi emergenti alla fine della valutazione due sono state considerate rilevanti ai fini dello studio: (1) cancro metastatico con presenza di altra diagnosi concomitante (osteoartrite, stenosi spinale, osteoporosi etc) (2) cancro metastatico isolato.</p> | |
| <p>Goodman 2010. Screening for Gastrointestinal, Hepatic/Biliary, and Renal/Urologic Disease Narrative review</p> | | |
| <p>Fornire una descrizione delle principali patologie a carico del sistema gastrointestinale, epatico/biliare e renale/urologico, descrivere i pattern di dolore associati e fornire indicazioni per l'identificazione di pattern di dolore riferito al quadrante superiore che possono portare ad una diagnosi errata di patologia muscoloscheletrica</p> | <p>Nella pubblicazione non vengono fornite indicazioni circa le modalità utilizzate per lo svolgimento della ricerca bibliografica</p> | <p>Patologie a carico del sistema gastrointestinale, epatico/biliare e renale/urologico possono dare origine a pattern di dolore riferito a carico del quadrante superiore, in particolare a livello di sterno, collo, spalla, scapola e regione intrascapolare/sottoscapolare.</p> <p>Disordini di origine epatica, biliare e renale possono essere la causa della presenza di parestesie che in molti casi vengono erroneamente classificate come mononeuropatie.</p> <p>In caso di dolore viscerale riferito al quadrante superiore la localizzazione del dolore è spesso vaga. Il dolore viscerale può essere anche riferito come iperestesia a livello di cute o muscoli associata o meno alla presenza di sintomi autonomici (sudorazione, disestesia, cambiamento della temperatura della pelle etc).</p> <p>Dolore viscerale da un organo digestivo solitamente si presenta con localizzazione anteriore a livello della linea alba ma può anche presentarsi più cranialmente a livello di sterno, collo, spalla e regione scapolare così come più caudalmente a livello di pelvi e sacro. Gli autori raccomandano immediata valutazione medica nel caso di presenza concomitante di dolore a livello della spalla e di uno dei seguenti sintomi: dolore addominale, disfagia, odinofagia, sanguinamento gastrointestinale, dolore epigastrico con irradiazione alla parte toracica del rachide, artralgia, dolore peggiorato dall'alimentazione.</p> <p>Gli autori suggeriscono di inserire nell'anamnesi dei pazienti una serie di domande volte</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | | <p>ad indagare la presenza di disturbi gastrointestinali che necessitano di riferimento medico, riassunte in formato tabellare all'interno della pubblicazione.</p> <p>Circa il 70% dei tumori pancreatici si sviluppa a livello della testa del pancreas e per questo può causare dolore epigastrico o a livello del rachide toracico medio. L'irradiazione a livello lombare è comune ed occasionalmente si presenta come unico sintomo. Il dolore può aggravarsi a seguito dell'alimentazione o dell'assunzione della posizione sdraiata mentre stare seduto o inclinare il tronco in avanti può dare beneficio al paziente (la presenza di questi segni indica una lesione estesa). Solo il 20-30% dei tumori pancreatici si localizza a livello di corpo o coda e riferisce dolore a livello della spalla sinistra. Lesioni tumorali a livello del pancreas rimangono spesso asintomatiche fino all'ostruzione dei dotti biliari. I sintomi più frequenti sono anoressia e perdita di peso, dolore epigastrico e addominale con irradiazione posteriore, affaticamento, ingiallimento cutaneo e della sclera oculare, presenza di urine scure e torbide.</p> |
| Yung 2010 Screening for Head, Neck, and Shoulder Pathology in Patients with Upper Extremity Signs and Symptoms. Narrative review | | |
| <p>Descrivere le caratteristiche cliniche che possono suggerire la presenza di patologie mediche rilevanti a carico di testa, collo o torace. Propone un algoritmo di screening per la differenziazione di dolore muscoloscheletrico da dolore di origine viscerale riferito a carico delle zone sopra menzionate.</p> | <p>La pubblicazione non fornisce alcuna indicazione sulle metodiche utilizzate per l'individuazione degli articoli inseriti in bibliografia</p> | <p>L'articolo fornisce una vasta descrizione delle caratteristiche cliniche di alcuni dei principali quadri diagnostici di tipo internistico che possono mimare dolori muscoloscheletrici a carico di collo, torace e testa.</p> <p>Pazienti con cancro al collo possono lamentare disfagia ed affaticabilità. Nello svolgimento dell'esame fisico di base possono essere individuabili segni di fibrosi subcutanea, trismus (contrazione tonica dei muscoli della masticazione), disfunzioni della tiroide, perdita dell'udito etc. La presenza di linfonodi ingrossati a livello del collo (linfadenopatia) deve essere considerata un segnale allarmante in pazienti con età maggiore di 45 anni che presentano linfonodi più grandi di 1.5 cm², duri alla palpazione, scarsamente mobili. Linfonodi di tipo canceroso sono solitamente non dolorosi, possono presentarsi in clusters e tendono ad aumentare di volume nel corso di settimane o mesi.</p> <p>Pazienti con linfoma di Hodgkin possono presentare sintomi di tipo radicolare a carico dell'arto superiore in associazione alla presenza di linfonodi ingrossati.</p> <p>Il tumore di Pancoast può presentare sintomi assimilabili a quelli di una capsulite adesiva. Il fisioterapista dovrebbe escludere la presenza di una patologia internistica in pazienti con più di 50 anni, affetti da sindrome di Horner (ptosi, anidrosi e midriasi), con presenza</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | di wheezing respiratori all'auscultazione e con storia di tabagismo. |
| Henschke 2009 Prevalence of and Screening for Serious Spinal Pathology in Patients Presenting to Primary Care Settings With Acute Low Back Pain Studio longitudinale di coorte | | |
| Determinare la prevalenza di <i>red flags</i> in pazienti di setting di cure primarie affetti da LBP acuto, valutare l'accuratezza diagnostica delle domande di screening comunemente utilizzate per l'individuazione delle bandiere rosse e stimare l'importanza della valutazione del clinico nel processo di diagnosi differenziale | <p>Una coorte di 1346 pazienti presentatisi consecutivamente con un primo episodio di LBP acuto sono stati inclusi nella fase iniziale dello studio. Medici di medicina generale, fisioterapisti e chiropratici hanno partecipato alla ricerca.</p> <p>Criteria di inclusione dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - primo episodio di LBP acuto - età maggiore di 14 anni <p>Criteria di esclusione dei pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - precedente diagnosi di patologie internistiche - ragionevole probabilità che l'episodio di LBP in corso sia dovuto a patologie di origine non muscoloscheletrica <p>I partecipanti sono stati valutati utilizzando una lista 25 domande per l'individuazione di <i>red flags</i> stilata a partire dalle linee</p> | <p>1172 pazienti sono stati inclusi nello studio. La prevalenza di serie patologie mediche tra i partecipanti è risultata essere dello 0.9% (95% CI 0.5–1.7%). A causa del basso valore di prevalenza, gli autori hanno ritenuto significativo il calcolo dei valori di accuratezza diagnostica per l'individuazione delle sole fratture. Per le restanti patologie l'accuratezza delle <i>red flags</i> è stata valutata calcolando il tasso di falsi positivi. Sempre per lo stesso motivo è stato possibile proporre una "diagnostic rule" unicamente per le fratture vertebrali, le quali sono risultate essere la patologia con la maggiore prevalenza. È importante sottolineare come all'interno del campione non è stato riscontrato alcun caso di cancro, motivo per cui non è stato possibile valutare l'accuratezza diagnostica delle domande di screening per tale patologia.</p> <p>Per l'individuazione del cancro, l'indice dei falsi positivi è risultato maggiore del 10% per le seguenti <i>red flag</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età minore di 20 o maggiore di 55 anni (24%) - nessun miglioramento dei sintomi con il riposo a letto (16.4%) - esordio insidioso dei sintomi (17.2%) <p>Per le altre <i>red flag</i> l'indice è risultato minore:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inspiegabile perdita di peso (0.3%) - precedente storia di cancro (3.9%) - malessere generale (2.3%) - dolore progressivo, costante, non meccanico (2.8%) - alterazione della sensibilità (1.6%) - diagnosi clinica di cancro (0.1%) <p>Il tasso di falsi positivi è sintetizzato in Figura 8</p> <p>A partire dai risultati dello studio gli autori concludono affermando come la considerazione di singole <i>red flags</i> sia associata ad una accuratezza diagnostica molto bassa e suggeriscono quindi la necessità di identificare combinazioni di più <i>red flags</i> in</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>guida internazionali per il LBP e attraverso la consultazione di esperti. Ogni domanda indaga in modo specifico almeno una delle 5 bandiere rosse oggetto di attenzione nella ricerca (cancro, fratture vertebrali, sindrome della cauda equina, infezioni, artriti infiammatorie)</p> <p>Come reference standard gli sperimentatori hanno utilizzato una rivalutazione di follow up a 12 mesi nella quale anche la diagnosi finale del clinico è stata valutata in termini di accuratezza diagnostica. La scelta di svolgere un follow up a lunga distanza dalla valutazione iniziale è stata basata sulla considerazione del fatto che molte patologie (e.g. tumori) sviluppano segni clinicamente evidenti solo dopo alcuni periodi di tempo. Allo stesso tempo patologie serie non muscoloscheletriche possono essere esacerbate nella loro sintomatologia a causa del trattamento inappropriato di LBP aspecifico (e.g. fratture). Lo scopo della valutazione di follow up è la verifica dell'affidabilità clinica delle</p> | <p>grado di garantire l'individuazione dei pazienti affetti da patologie serie riducendo al contempo il numero di falsi positivi.</p> |
|--|--|---|

| | | |
|---|---|--|
| | <p>misurazioni svolte in precedenza ed il calcolo del numero di falsi negativi non identificati all'esame iniziale.</p> <p>Sono stati calcolati intervalli di confidenza (CIs) per la prevalenza di patologie mediche, specificità, sensibilità e likelihood ratio positivi e negativi delle singole <i>red flag</i> e della diagnosi del clinico.</p> | |
| Greenhalgh 2009 A qualitative investigation of <i>Red flags</i> for serious spinal pathology Short communication (studio qualitativo) | | |
| <p>Esplorare il livello di conoscenze esperienziali di clinici di ambito palliativo specializzati in patologie spinali ed identificare le principali <i>red flags</i></p> | <p>Lo studio prevede l'applicazione della metodologia qualitativa Nominal Group Technique (NGT) Sibbald e colleghi (2004), una tecnica di esplicitazione delle conoscenze di gruppo e di minimizzazione dei conflitti interpersonali. Nel caso specifico ad un gruppo di 8 medici specializzati nel trattamento di cure palliative è stato chiesto di ricorrere alle proprie conoscenze ed esternarle come se dovessero istruire altri professionisti sanitari in merito alle principali <i>red flags</i> per l'individuazione di patologie di colonna di rilevanza medica. Il metodo NGT è stato</p> | <p>Attraverso l'applicazione del metodo NGT sono stati generati 37 item; tra questi quelli con il maggiore livello di accordo tra i partecipanti erano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dolore al tronco "a fascia" - diminuzione della mobilità - dolore vago non specifico all'arto inferiore <p>Nessuno di questi 3 item è incluso tra le <i>red flags</i> comunemente citate in letteratura. Ulteriori 6 temi sono risultati frequentemente menzionati nella fase NGT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dolore senza remissione - precedente o attuale storia di cancro - deficit neurologici - dolore a vescica o intestino - fallimento del trattamento standard - assenza di precedente dolore alla colonna <p>I 3 item ed i 6 temi identificati sono stati oggetto di discussione all'interno del focus group semistrutturato.</p> <p>I partecipanti sono risultati in disaccordo con la frequente inclusione del parametro "età" tra le <i>red flags</i>, presumibilmente a causa della non rappresentatività del campione di</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>utilizzato per generare punti di discussione che sono stati analizzati in un focus group svolti 2 settimane dopo.</p> | <p>pazienti con cui essi si confrontano durante l'attività lavorativa (pazienti con tumori spinali che colpiscono soprattutto la popolazione giovane).</p> <p>I risultati di questo studio sono coerenti con quelli della pubblicazione di Levack <i>et al.</i> [17] nella quale il 66% dei pazienti veniva descritto come affetto da dolore bilaterale a fascia a livello di addome o petto e l'85% riferiva cadute o difficoltà nella deambulazione. I risultati mostrano inoltre come l'esperienza di strutture di cura terziarie sia utile ai fini dell'individuazione di segni e sintomi comunemente non inseriti all'interno delle linee guida internazionali, stilate a partire da studi condotti in strutture di tipo primario o secondario.</p> |
| <p>Mainardi 2009 Cluster-like headache. A comprehensive reappraisal Review</p> | | |
| <p>Identificazione delle caratteristiche cliniche che possono far ipotizzare la presenza di un quadro di cluster like headache (CLH) secondaria e quindi riconducibile ad quadri patologici maligni</p> | <p>La revisione della letteratura è stata svolta attraverso l'utilizzo delle banche dati Pubmed, Winspurs e Medical Current Contents. Ulteriori articoli sono stati individuati nella bibliografia dei paper selezionati in precedenza.</p> <p>Sono stati inclusi nella revisione unicamente studi i cui pazienti presentavano sintomatologia e caratteristiche aderenti ai criteri diagnostici di CLH presenti nell'ICHD-II (Figura 9), nel quale l'irrequietezza è stata aggiunta come criterio diagnostico da considerarsi in alternativa alla presenza di sintomi autonomici.</p> | <p>Sono stati identificati 115 tra papers e abstracts per un totale di 156 casi di CLH pubblicati dal 1975 al 2008.</p> <p>La presenza di CLH risulta essere associata in prevalenza a patologie vascolari (38.5%) seguita da tumori (25.7%) e patologie infiammatorie (13.5%). I tumori risultano essere la seconda causa di CLH per frequenza (25.7%). Il 31.6% dei pazienti risultati affetti da patologia tumorale (adenomi pituitari, meningiomi, carcinomi delle strutture paranasali, carcinomi epidermoidi della fossa posteriore, neurinomi del quinto nervo cranico, pseudotumori miofibroblastici su base infiammatoria) presentava caratteristiche cliniche aderenti ai criteri diagnostici per CH.</p> <p>Il 15,8% dei pazienti con patologie tumorali (meningiomi, metastasi da tumori primari del polmone, metastasi ai seni caverosi da tumori primari non identificati) presentava caratteristiche cliniche non aderenti ai criteri diagnostici per CH.</p> <p>Dei 156 casi identificati, 80 sono stati esclusi dalle successive analisi per mancanza di informazioni cliniche adeguate o per la presenza di segni e sintomi immediatamente riconducibili ad una patologia secondaria. I restanti 76 casi, 38 casi presentavano caratteristiche aderenti ai criteri diagnostici dell' ICHD-II per la CH (fulfilling group F); i rimanenti 38 casi presentavano caratteristiche non aderenti ai criteri stessi (not fulfilling group, NF) per almeno un indicatore ma una condizione clinica generale fortemente assimilabile a quella tipica di una CH primaria.</p> <p>Per il non fulfilling group il criterio ICHD-II più frequentemente non soddisfatto risulta essere l'esito dell'esame clinico: nell'81.6% dei casi si osservava alterazione dell'esame</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>neurologico o della valutazione generale, sintomi anomali per durata (36.8%), frequenza (13.1%), localizzazione (10.5%), intensità (7.9%), numero di attacchi (5.2%), assenza di sintomi autonomici concomitanti (2.6%).</p> <p>I criteri di CH non soddisfatti dal gruppo NF costituiscono di fatto una indicazione delle bandiere rosse da considerare in sede di esame clinico per escludere la presenza di CLH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età avanzata di esordio costituisce un importante indicatore - alterazioni rilevabili all'esame neurologico costituiscono la <i>red flag</i> più frequente ed il segno più frequentemente rilevabile singolarmente nei pazienti del gruppo NF - attacchi di durata maggiore di 180 minuti costituiscono il secondo campanello d'allarme per frequenza, solitamente in associazione con altri indicatori. Nota: il cut off di 180 minuti la durata degli episodi sintomatici è stato di recente messo in discussione da alcuni autori che proponevano l'innalzamento del valore critico di durata. I risultati di questo studio mostrano come questa variazione causerebbe l'innalzamento del numero di falsi negativi nel processo diagnostico. <p>Tra i principali risultati di questo studio è possibile evidenziare il fatto che alla prima osservazione oltre il 50% dei pazienti con CLH presentavano sintomi che avrebbero potuto portare all'errata diagnosi di CH. Gli autori sottolineano quindi l'importanza dello svolgimento di un esame clinico accurato e del ricordo a tecniche di neuroimaging.</p> |
| <p>Henschke 2007 Screening for malignancy in low back pain patients: a systematic review <i>systematic review</i></p> | | |
| <p>Descrivere l'accuratezza dei test e delle valutazioni cliniche impiegate per lo screening di patologie tumorali in pazienti con LBP</p> | <p>La ricerca è stata svolta attraverso l'utilizzo delle principali banche dati disponibili per l'individuazione di studi primari (Medline, Embase, CINAHL).</p> <p>Sono stati considerati includibili nella revisione unicamente studi che prevedevano il coinvolgimento di una coorte di pazienti con diagnosi di LBP e l'utilizzo di un</p> | <p>Sei studi sono stati considerati elegibili ed inseriti nella revisione, per un totale di 22 test / osservazioni cliniche valutate.</p> <p>La prevalenza di patologie tumorali nei campioni degli studi considerati variava tra 0.1 e 3.5%. Anamnesi positiva per patologie tumorali precenti, (LR+ = 23.7), valori elevati di ESR (LR+ = 18.0), ridotti valori di ematocrito (LR+ = 18.2), e giudizio complessivo del clinico (LR+ = 12.1) risultano essere indici in grado di aumentare significativamente la probabilità post test di presenza di patologie tumorali (Figura 11). La combinazione di alcuni indici (età maggiore di 50 anni, perdita inspiegabile di peso, storia precedente di cancro e assenza di miglioramenti ad 1 mese dall'esordio dei sintomi) è stata analizzata in una sola pubblicazione (Deyo 1988) ed ha riportato una sensibilità del 100% (LR+ 2.4 [2.1 , 2.7], LR- 0.06 [0.00 , 0.91], CI 95%).</p> <p>Tra le più comuni <i>red flags</i> considerate singolarmente, la presenza di storia di cancro</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>reference standard appropriato per la valutazione dell'affidabilità dei test. L'accuratezza diagnostica dei test è stata valutata da due autori indipendenti con l'estrazione dei valori corrispondenti di likelihood ratio positivo (LR+) e negativo (LR-).</p> | <p>risulta essere l'unica con livelli elevati sia di sensibilità che di specificità (Figura 10); per perdita inspiegabile di peso e assenza di miglioramento ad 1 mese si riportano valori insoddisfacenti di sensibilità; la non riduzione dei sintomi con il riposo a letto risulta essere un indicatore fortemente sensibile ma altamente aspecifico.</p> <p>Complessivamente la qualità degli studi disponibili appare ridotta e si osserva la variabilità dei set clinici nei quali gli studi stessi vengono condotti.</p> |
| <p>Levack 2002 Don't Wait for a Sensory Level – Listen to the Symptoms: a Prospective Audit of the Delays in Diagnosis of Malignant Cord Compression Studio prospettico osservazionale di coorte</p> | | |
| <p>Riportare dettagli in merito ai sintomi (in particolare le caratteristiche del dolore) precedenti lo sviluppo di compressioni midollari maligne (MCC), ai ritardi intercorrenti tra comparsa dei sintomi e diagnosi medica e sull'accuratezza delle indagini svolte.</p> | <p>Il criterio per l'inclusione nello studio era la presenza di una diagnosi definitiva di compressione maligna spinale o della cauda equina. Non sono stati inclusi nello studio pazienti con sospetta compressione che non avessero ricevuto conferma definitiva attraverso lo svolgimento di risonanza magnetica o altre indagini diagnostiche</p> <p>Una compressione midollare maligna (malignant cord compression MCC) è stata definita come una compressione, assottigliamento o distorsione del midollo spinale o della cauda equina a causa della presenza di tumori extradurali (ossei o</p> | <p>261 pazienti su 319 valutati sono stati considerati elegibili per lo studio.</p> <p>I tumori primari più comuni all'interno del campione erano polmoni, postata e seno (59% dei casi complessivamente), seguiti dal tratto gastrointestinale (10%) e da tumori di origine ematologica (10%: mieloma, linfoma, leucemia cronica linfatica).</p> <p>Il 35% delle compressioni si è verificato a livello della regione toracica alta (T1-T6) ed il 33% a livello del torace basso (T7-T12). Il 21% dei casi si è verificato in corrispondenza della regione lombare, il 7% di quella cervicale ed il 4% di quella sacrale. Nel 17% dei casi è stata individuata la presenza di più siti di compressione concomitanti.</p> <p>248 tra i pazienti partecipanti hanno fornito informazioni dettagliate circa la propria sintomatologia e storia personale. Il 94% riferisce di provare dolore, localizzato o di origine radicolare. Il 35% dei pazienti riferisce di soffrire di dolore radicolare isolato (prevalentemente toracico o ascrivibile alle prime radici lombari, prevalentemente bilaterale) mentre il 44% in associazione con dolore locale. Solo il 14% dei pazienti riferisce di provare unicamente dolore localizzato a livello spinale.</p> <p>L'84% dei pazienti descriver l'esordio del dolore come subdolo e l'andamento progressivamente ingravescente. La mediana del valore di intensità riferito al momento dell'intervista era 8/10 VAS. Circa il 29% dei pazienti descrive il proprio dolore come il "peggiore possibile" o "il peggiore mai sperimentato". I descrittori più comunemente usati erano tagliente (59%), trafittivo ("shooting"), profondo (36%). Altri descrittori come "bruciante o" "peggiora in posizione sdraiata" sono stati utilizzati con minore frequenza. I</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>epidurali) o intradurali (leptomeningeali o intraparenchimali).</p> | <p>principali fattori aggravanti riferiti erano la tosse (42%), l'inclinazione laterale del tronco (40%) e soffiarsi il naso (35%).</p> <p>È stata osservata una considerevole discordanza tra livello anatomico di compressione e zona riferita come dolorosa: nel 54% dei casi i pazienti riferivano dolore lombare in presenza di una compressione toracica o viceversa.</p> <p>Solo il 18% dei pazienti ha riferito di essere stato in grado di camminare al momento della diagnosi. La maggior parte dei partecipanti riferisce cadute frequenti e debolezza durante il cammino prima della diagnosi (85%). Non è stata osservata la presenza di associazione statisticamente significativa tra il livello indicato come doloroso e la capacità del paziente di camminare ($P=0.99$; Kruskal-Wallis test). Il 68% dei pazienti riferisce di aver notato alterazioni della sensibilità prima della diagnosi per una media di 12 giorni. La larga maggioranza di questi <i>impairment</i> è stata identificata al primo esame clinico. Per quanto riguarda l'alterazione della sensibilità è stato osservato uno scarto anche di 10 livelli dermatomerici tra la zona disestesica ed il livello effettivo di compressione. Solo nel 16% dei casi è stato possibile risalire al livello di compressione a partire dalla zona riferita come alterata.</p> <p>Il 56% riferisce di aver sperimentato almeno un problema tra perdita di urina e ritenzione urinaria. Altri sintomi riferiti riguardano frequenza, urgenza ed esitazione nella minzione. Il 74% dei pazienti riferisce problemi a livello intestinale (nella maggior parte dei casi per costipazione e solo il 5% legati ad incontinenza fecale) che venivano quasi sempre erroneamente attribuiti all'utilizzo di oppioidi a scopo antidolorifico.</p> <p>Radiografie convenzionali sono utili ai fini della corretta individuazione del sito di compressione solamente nel 21% dei casi. La percentuale scende al 19% per la scintigrafia ossea.</p> <p>L'MRI è risultata essere uno strumento di gran lunga più accurato delle radiografie per l'individuazione di crolli vertebrali e della scintigrafia ossea per l'individuazione di metastasi.</p> <p>Dallo studio emerge chiaramente come la diagnosi di compressione spinale maligna sia molto spesso tardiva nonostante siano disponibili tecniche diagnostiche affidabili e non invasive come l'MRI. Il dolore non può essere considerato un indicatore diagnostico utile data la discordanza tra livello doloroso e livello di compressione ma soprattutto a causa della mancanza di relazione tra intensità del dolore riferito e capacità o meno del paziente</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|---|---|
| | | <p>di deambulare autonomamente. Allo stesso modo la presenza di un livello di alterazione della sensibilità non costituisce un valore utilizzabile in quanto essa è identificabile solo in una parte dei pazienti e diventa clinicamente rilevante solo quando il paziente è ormai vicino alla perdita delle capacità motorie.</p> <p>È interessante notare invece come sia stata rilevata una forte uniformità tra le descrizioni fornite dai pazienti circa le caratteristiche e l'intensità del proprio dolore.</p> <p>Nella pubblicazione gli autori avanzano una proposta di "<i>referral guideline</i>" per standardizzare l'invio dei pazienti ad ulteriori consultazioni specialistiche sulla base dei risultati dell'esame obiettivo (Figura 12).</p> |
| Reinus 1998 Use of Lumbosacral Spine Radiographs Emergency in a Level II Department Studio longitudinale | | |
| Analizzare l'indicazione clinica per lo svolgimento di radiografie lombari e confrontare l'ipotesi diagnostica con il quadro effettivo all'interno di un contesto di emergenza | 482 pazienti hanno preso parte allo studio e sono stati sottoposti ad accertamenti radiografici. Prima dello svolgimento dell'esame il medico prescrittore è stato invitato ad esplicitare il motivo della prescrizione, l'ipotesi diagnostica alla base della stessa e l'effetto del risultato dell'esame sul trattamento del paziente. I risultati della radiografia sono stati poi confrontati con quelli attesi e contestualizzati considerando la durata dei sintomi e le caratteristiche demografiche dei pazienti. | <p>Le principali motivazioni alla base della richiesta di RX lombari sono risultate essere dolore al rachide (92%) e presenza di traumi in anamnesi (36%). La combinazione di aspettative del paziente e problematiche medicolegali giustifica il 42% delle richieste, l'anamnesi positiva per patologie neoplastiche solamente il 4%.</p> <p>La presenza di neoplasie è la quarta ipotesi diagnostica per frequenza di indicazione (4%), preceduta da strain lombare, fratture e problematiche discali. L'ipotesi è stata avanzata per 20 pazienti e confermata radiologicamente in 3 casi. In altri 4 casi è stata rilevata la presenza di metastasi vertebrali senza che fosse stata avanzata l'ipotesi diagnostica di patologia tumorale. Tutti questi 7 pazienti condividono la presenza di anamnesi positiva per patologie tumorali ed avevano un'età maggiore di 60 anni al momento della diagnosi.</p> <p>I dati suggeriscono l'importanza dello studio della storia clinica e familiare dei pazienti e l'inefficacia del solo approccio radiografico ai fini dell'individuazione di pazienti con problematiche tumorali a livello osseo.</p> |
| Wurtz 1999 Delay in the Diagnosis and Treatment of Primary Bone Sarcoma of the Pelvis Studio retrospettivo di coorte | | |
| Descrivere i segni clinici iniziali del sarcoma primario al | I dati relativi alla diagnosi e gestione clinica di 68 pazienti affetti da sarcoma primario | Al momento della diagnosi la lesione era localizzata prevalentemente a livello dell'ileo (30 pazienti), dell'ischio (12 pazienti), del pube (10 pazienti), dell'acetabolo (8 pazienti) e del |

| | | |
|---|---|---|
| <p>cingolo pelvico e valutare durata, frequenza e implicazioni del ritardo nella diagnosi di questi tumori.</p> | <p>del cingolo pelvico sono stati analizzati retrospettivamente. L'analisi è stata svolta ai fini dell'indagine della relazione esistente tra sopravvivenza del paziente e durata dei sintomi, grandezza del tumore al momento della diagnosi, genere del paziente, sede anatomica di localizzazione della lesione, diagnosi istologica e grading della lesione al momento della diagnosi. Inoltre è stato analizzato in modo specifico il tempo necessario per i clinici per l'individuazione della patologia e la relazione tra questo tempo (più o meno di un mese) e la sopravvivenza dei pazienti.</p> | <p>sacro (8 pazienti).</p> <p>La durata media dei sintomi precedente la diagnosi per il campione valutato è di 10 mesi (range da 1 mese a 4 anni; mediana 6 mesi). Solo due pazienti tra i 68 partecipanti erano completamente asintomatici e nel loro caso la diagnosi è stata fortuita e secondaria ad eventi traumatici.</p> <p>I sintomi più comuni, manifestatisi singolarmente o in combinazione includono dolore alla zona glutea posteriore (35% dei pazienti), dolore al movimento dell'anca (26% dei pazienti), dolore lombare (21%), groin pain (20%) e dolore irradiato all'arto inferiore (29%). Il 56% dei pazienti ha riportato una combinazione di sintomi. Il 30% presentava una massa identificabile all'esame clinico al momento della diagnosi. Il 44% dei sarcomi pelvici è stato diagnosticato più di un mese dopo la prima visita specialistica per la valutazione dei sintomi. Le principali ipotesi diagnostiche errate andate in diagnosi differenziale con il sarcoma pelvico sono ernia lombare, stenosi spinale, spondilolistesi, tendiniti, borsiti, ernia inguinale, frattura da stress, cisti, infezioni urinarie ricorrenti e processi degenerativi di colonna, anca o ginocchio.</p> <p>Il sarcoma pelvico è stato identificato nel 72% dei casi attraverso una radiografia pelvica con proiezione antero-posteriore.</p> |
| <p>Deyo 1988 Cancer as a Cause of Back Pain: Frequency, Clinical Presentation, and Diagnostic Strategies <i>cross sectional study</i></p> | | |
| <p>Stimare la prevalenza del cancro come causa di LBP; rilevare il numero di falsi negativi nei quali la patologia neoplastica rimane misconosciuta; determinare quali item all'interno della storia personale e della valutazione clinica del paziente garantiscono una maggiore</p> | <p>Lo studio è stato svolto in una struttura di assistenza primaria per indigenti. I dati sono stati raccolti in modo prospettico attraverso l'esame clinico e l'anamnesi di 1975 pazienti presentatisi consecutivamente all'attenzione dei medici della struttura. Lo screening dei pazienti è stato svolto con l'utilizzo di un <i>form</i> di 65 domande sviluppato a partire</p> | <p>38 dei pazienti analizzati sono risultati affetti da patologie tumorali e sono stati identificati all'interno del registro istituzionale. Di questi solo 13 presentavano patologie compatibili con la sintomatologia lombare descritta in sede di analisi clinica.</p> <p>I dati clinici significativamente più presenti nei pazienti affetti da tumore rispetto ai non affetti risultano essere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età pari o maggiore a 50 anni (LR 2.7) - insuccesso delle cure mediche precedenti (LR 3.0) - durata del dolore maggiore di un mese (LR 2.6) - precedente storia di cancro (LR 14.7) <p>Indicatori che non hanno raggiunto la significatività statistica nella differenza tra i due</p> |

| | | |
|--|---|---|
| <p>accuratezza diagnostica; esaminare la potenzialità di alcuni test diagnostici meno dispendiosi delle comuni tecniche di imaging ai fini dell'individuazione dei casi di LBP specifico; sviluppare un algoritmo per distinguere pazienti affetti da LBP meccanico da pazienti con LBP specifico di origine tumorale.</p> | <p>dalla letteratura disponibile in merito al LBP. L'invio dei pazienti allo svolgimento di indagini radiografiche è stato demandato all'opinione del medico valutatore. I dati relativi all'indice di eritrosedimentazione (ESR) e la complete blood count (CBC) sono stati raccolti per tutti i pazienti. Il metodo impiegato per l'identificazione dei pazienti affetti da patologie neoplastiche è indipendente dai risultati dell'esame radiologico: il nominativo del paziente è stato ricercato all'interno del registro istituzionale dei tumori 6 mesi dopo la prima visita. L'intervallo di 6 mesi è considerato sufficiente per permettere ad una patologia metastatica occulta di diventare manifesta e clinicamente identificabile. Quando un paziente è stato identificato all'interno del registro istituzionale è stato formulato un giudizio sulla relazione tra tumore e dolore lombare sulla base dei risultati dell'esame istologico, sul grading del tumore e sulla localizzazione dello stesso. A partire dai dati raccolti dall'analisi dei pazienti è</p> | <p>gruppi sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - perdita di peso inspiegabile - assenza di traumi lombari in anamnesi <p>La Figura 13 riassume i risultati relativi alla accuratezza diagnostica dei vari indicatori. Nessuno degli item valutati dall'esame clinico ha raggiunto la significatività statistica.</p> <p>La Figura 14 riassume i dati relativi alla sensibilità e accuratezza diagnostica dei dati di laboratorio considerati (ESR, ematocrito (HCT), conta dei globuli bianchi (WBC)) e dei risultati dell'esame radiologico. L'ESR risulta essere l'indicatore maggiormente sensibile. L'identificazione di livelli severi di anemia HCT < 30% risulta essere un indicatore moderatamente affidabile. L'esame radiologico risulta essere lo strumento più affidabile tra quelli considerati con una sensibilità del 70% ed una specificità del 95%.</p> <p>Attraverso l'applicazione di analisi multivariate è stato possibile identificare come gli unici indicatori in grado di garantire elevati livelli di sensibilità nella diagnosi anche qualora considerati singolarmente sono precedente storia di cancro ed elevati valori di ERS.</p> <p>La Figura 15 rappresenta l'algoritmo decisionale proposto dagli autori, che prevede la categorizzazione dei pazienti in base al maggiore o minore rischio di presenza di patologia.</p> <p>Le conclusioni di questo studio possono essere così riassunte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la prevalenza di patologie tumorali in pazienti affetti da LBP valutati in strutture primarie è bassa - la patologia neoplastica può facilmente restare misconosciuta alla prima analisi in quanto spesso i pazienti non presentano segni clinicamente rilevanti - il valore di ESR può essere considerato uno strumento diagnostico affidabile anche quando applicato selettivamente - in caso di precedente storia di cancro e di elevati valori di ESR, la presenza di risultati negativi all'esame radiologico deve essere considerata con cautela - elevati valori di ESR e la precedente storia di cancro considerati in combinazione possono ridurre sensibilmente il numero di pazienti inviati in modo inappropriato allo svolgimento di indagini radiologiche |
|--|---|---|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>stato possibile calcolare la validità diagnostica in termini di LR per i vari indicatori considerati nel form. Per i dati di laboratorio sono state sviluppate le curve receiver operating characteristics (ROC). Infine si è proceduto allo sviluppo di un algoritmo per l'identificazione di pazienti affetti da neoplasie con sensibilità vicina al 100% in grado di minimizzare il ricorso ad indagini radiologiche.</p> | |
|--|---|--|

La Tabella 2 fornisce un elenco schematico delle *red flags* considerate nelle pubblicazioni inserite in questa revisione.

Tabella 2 *red flags*, pubblicazioni e contenuto

| Red flag | Pubblicazione | Contenuto |
|--|---|---|
| Storia di cancro | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | <i>Red flag</i> menzionata in numerose linee guida (Australia, Canada, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Olanda, Regno Unito, Stati Uniti) e confermata in letteratura. Nelle pubblicazioni non vengono considerate la tipologia di tumore primario ed il tempo intercorso dalla prima diagnosi |
| | Downie 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 Cita reinus 1998 |
| | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Henschke 2009 Cita Deyo 1988 Cita Reinus 1998 |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | 3.9 % di falsi positivi |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 Cita reinus 1998 |
| | Reinus 1998 (studio longitudinale) | Sens 1.00 [0.59, 1.00] Spec 0.97 [0.95, 0.98] LR+ 35.0 [20.5 a 59.8] LR- 0.1 [0 a 0.9] |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.31 [0.09, 0.61] Spec 0.98 [0.97, 0.99] LR+15.3 [6.4 a 36.6] LR-0.7 [0.5 a 1] |
| Precedente o attuale storia di cancro | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| Inspiegabile perdita di peso (≥ 4.5 kg in 6 months) | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicata in molte linee guida (Australia, Canada, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Olanda) ma non supportata in letteratura |
| | Henschke 2013 (<i>review</i>) | cita Henschke 2009 cita Deyo 1988 |
| | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Sintomo precoce di tumore pancreatico |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | Sens 0.0 [0.0, 0.0] Spec 1.00 [0.99, 1.00] 0.3% [0.1-0.8] falsi positivi |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sensibile 0.15 [0.02, 0.45] specifico 0.94 [0.93, 0.95] LR+ 3.0 LR- 0.87 |
| Dolore notturno / dolore che peggiora di notte | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicato da 4 linee guida (Finlandia, Germania, Italia, Olanda) ma sembra essere maggiormente associato a quadri infiammatori, non è assolutamente specifico per le patologie oncologiche. Nella letteratura non viene considerato, tanto che è l'unico articolo in cui viene menzionato |
| Dolore a riposo | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Nominato da 3 linee guida (Australia, Italia, |

| | | |
|---|---|---|
| | | Olanda) |
| | Henschke 2013 (<i>review</i>) | cita Henschke 2009 cita Deyo 2008 |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | Sens 0.0 [0.0, 0.0] Spec 0.84 [0.81, 0.86] Falsi positivi 16.4 [14.4–18.6] |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 1.00 [0.40, 1.00] Spec 0.46 [0.43, 0.49] LR+ 1.7 LR- 0.22 |
| Dolore severo | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 1.7 [0.7–4.2] LR- 0.88 [0.65–1.20] Sens 23 spec 85 |
| Dolore costante progressivo non meccanico | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Henschke 2009 |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | Sens 0.0 [0.0, 0.0] spec 0.97 [0.96, 0.98] 2.8 [2.0–3.9] falsi positivi |
| Dolore in più distretti | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicato da 1 linea guida (Australia) |
| Dolore notturno che non si allevia in posizione prona o che peggiora in posizione supina | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicato da 1 linea guida (Germania) |
| Durata dei sintomi maggiore di 4 settimane | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicato da una sola linea guida (Finlandia) |
| | Downie 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1986 |
| | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | LR+ = 3.0 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | “Non miglioramento” dopo un mese Sens 0.50 [0.21, 0.79] spec 0.81 [0.79, 0.83] LR+ 3.1 [1.3 a 7] LR- 0.8 [0.5 a 1.1] |
| | Deyo 1986 | “Durata” maggiore di un mese LR+2.6 [0.5 a 14] LR-0.8 [0.5 a 1.5] probabilità post test sotto 3% quindi poco informativo |
| Assenza di miglioramento dopo trattamento 4-6 settimane | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Nominato da 4 linee guida Australia, Canada, Francia, Italia) ma non indicato in letteratura Inserito nella linea guida canadese nell’unica combinazione di <i>red flags</i> |

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| | Downie 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 3.2 [1.5-7.0] LR- 0.75 [0.53-1.08] Sens 31 Spec 90 |
| | Deyo 1986 | Non miglioramento dopo un mese LR+2.6 [1.5 a 4.7] LR-0.6 [0.4 a 1.1] |
| Età maggiore di 50 anni | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicato da 4 linee guida (Australia, Francia, Italia, Olanda) Inserito nella linea guida canadese nell'unica combinazione di <i>red flags</i> Inserito anche come indicatore per patologie aspecifiche quindi comunque non è specifico per il cancro |
| | Downie 2013 (<i>review</i>) | Deyo 1988 |
| | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Deyo 1986 Deyo 1988 Frazier 1989 Jacobson 1997 |
| | Cook 2012 | LR+ 0.9 [0.7 - 1.1] LR- 1.3 [1.00 - 1.7] |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Jacobson 1997 | LR+ 1.7 [1.5 - 1.9] LR- 0.1 [0.0 - 1.00] Sens 1.00 [0.81, 1.00] Spec 0.41 [0.35, 0.48] |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 2.6 [1.9-3.5] LR- 0.35 [0.14-0.87] Sens 0.77 [0.46, 0.95] Spec 0.71 [0.69, 0.73] |
| | | Deyo 1986 |
| Età maggiore di 55 anni | Henschke 2009 (studio longitudinale) | sens 0.0[0.0,0.0] spec 0.66 [0.63, 0.69] Falsi positivi 24% |
| Età maggiore di 70 anni | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Henschke 2009 |
| Età minore di 20 anni | Henschke 2009 (studio longitudinale) | Falsi positivi 24% sens [0.0, 0.0] spec 0.95 [0.94, 0.96] |
| Old age | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Due linee guida (Germania, Regno Unito) |
| | Mainardi 2009 (<i>review</i>) | Da considerare nella diagnosi differenziale tra CH e CLH |
| ESR elevata | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicata da una linea guida |
| ESR maggiore 20 | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 | LR+ 2.3 [1.6-3.3] |

| | | |
|--|---|---|
| | (<i>cross sectional study</i>) | LR- 0.37 [0.13–1.09] Sens 78 Spec 67 |
| ESR maggiore 50 | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 18.0 [9.3–34.9] LR- 0.46 [0.23–0.92] Sens 56 Spec 97 |
| ESR maggiore 100 | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 55.6 [13.5–228.7] LR- 0.75 [0.53–1.08] Sens 22 Spec 100 |
| Malessere generale | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Indicato da una sola linea guida per le patologie oncologiche (Olanda) mentre in 3 linee guida come <i>red flags</i> per patologia aspecifica |
| | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Henschke 2009 |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | 2.3% falsi positivi sens 0.0 [0.0, 0.0] spec 0.98 [0.97, 0.98] |
| Presenza di multipli fattori di rischio | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Linea guida Stati Uniti |
| Sospetto clinico | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Linea guida Stati Uniti |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | Falsi positivi 0.1% |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Reinus 1998 |
| | Reinus 1998 (studio longitudinale) | LR+ 11.9 [4.8–29.6] LR- 0.58 [0.32–1.08] Sens 43 Spec 96 |
| Esordio insidioso prima dei 40 anni | Henschke 2013 (<i>review</i>) | cita Henschke 2009 cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.62 [0.32, 0.86] Spec 0.42 [0.40, 0.44] LR 1.1 non significativo |
| inappetenza | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Riportato da 1 sola linea guida (Germania), indicato come specifico anche per infezioni |
| | Goodman 2010 (revisione narrativa) | Sintomo precoce di tumore pancreatico |
| Rapido affaticamento | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Riportato da 1 sola linea guida (Germania) |
| | Goodman 2010 (revisione narrativa) | Indicato come sintomo precoce di tumore pancreatico |
| | Yung 2010 (narrative review) | |
| Sintomi progressivi | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Riportato da 1 sola linea guida (Finlandia) |
| paraparesi | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Riportato da 1 sola linea guida (Finlandia) |
| febbre | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Riportato da 1 sola linea guida (Finlandia), molto più supportato per le infezioni (non indicazione sul livello di temperatura) |

| | | |
|--|---|---|
| | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 (temperatura magg 100F) |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 (temperatura magg 100F) |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 1.8 [0.1–27.2] LR- 0.98 [0.89–1.09] Sens 0.0 [0.0, 0.25] Spec 0.98 [0.97, 0.99] (temperatura magg 100F) |
| Età maggiore di 50 anni, primo episodio di LBP severo [e storia di cancro, perdita di peso e fallimento del trattamento conservativo] | Verhagen 2016 (<i>review</i>) | Contenuto in una sola linea guida (Canada) che è stato dichiarato essere stata stilata sulla base di linee guida precedenti |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 2.4 [2.1–2.7] LR- 0.06 [0.00–0.91] Sens 100 Spec 60 |
| Recente trauma colonna | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | LR+ 0.2 [0.0–3.0] LR- 1.18 [1.06–1.30] |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.0 [0.0, 0.25] Spec 0.82 [0.80, 0.84] |
| Dolore toracico | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Goodman 2010 | Possibile irradiazione di un dolore localizzato in zona epigastrica di origine pancreatica |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 1.2 [0.4–3.7] LR- 0.96 [0.74–1.26] Sens 0.17 [0.02, 0.48] Spec 0.84 [0.82, 0.86] |
| Alterazione della sensibilità di tronco ed arti inferiori | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Henschke 2009 |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | Sens 0.0 [0.0, 0.0] Spec 0.98 [0.97, 0.99] |
| Spasmi muscolari | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.15 [0.02, 0.45] Spec 0.66 [0.64, 0.68] |
| Sintomi neurologici | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.0 [0.0, 0.26] Spec 0.91 [0.90, 0.92] |
| | Mainardi 2009 (<i>review</i>) | Da considerare nella diagnosi differenziale tra CH e CLH |
| | Greenhalgh 2009 | |
| Colonna dolorante alla palpazione | Henschke 2013 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 | LR+ 0.4 [0.1–1.4] |

| | | |
|---|--|---|
| | (<i>cross sectional study</i>) | LR- 1.37 [1.07–1.75] Sens 0.15 [0.02, 0.45] Spec 0.60 [0.58, 0.62] |
| anemia | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 3.9 [2.3–6.7] LR- 0.53 [0.29–0.99] sens 55 spec 86 |
| Ematocrito minore 30 | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 18.2 [3.5–95.4] LR- 0.88 [0.71–1.09] Sens 9 Spec 99 |
| WBC maggiore 12000 | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 4.1 [1.3–12.5] LR- 0.80 [0.56–1.14] Sens 22 Spec 94 |
| Età maggiore 50 o perdita peso o storia di cancro o assenza miglioramento del LBP in 4 settimane | Henschke 2007 (<i>review</i>) | Cita Deyo 1988 |
| | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | LR+ 2.4 [2.1–2.7] LR- 0.06 [0.00–0.91] Sens 100 Spec 60 |
| Lesione litica o blastica | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.60 LR 120.0 p < 0,0001 significativamente più presente nei pazienti con cancro che in quelli senza |
| Frattura da compressione | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.20 LR 4.6 p=0.10 differenza non significativa |
| Frattura da compressione e lesione litica/blastica | Deyo 1988 (<i>cross sectional study</i>) | Sens 0.70 LR 14.9 p < 0,0001 significativamente più presente nei pazienti con cancro che in quelli senza |
| Dolore al quadrante superiore | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Patologie a carico del sistema gastrointestinale, epatico/biliare e renale/urologico |
| Alterazione della sensibilità di tronco ed arti superiori | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Segno di possibile patologia epatica, biliare o renale |
| Alterazioni di origine autonoma | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Segno di possibile patologia epatica, biliare o renale |
| Dolore a livello della spalla e dolore addominale / disfagia / odinofagia / sanguinamento gastrointestinale / dolore epigastrico con irradiazione alla parte toracica del rachide / artralgia / dolore peggiorato dall'alimentazione | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Dolore riferito originato da organi dell'apparato digerente |
| Dolore epigastrico e addominale con irradiazione al rachide toracico medio posteriormente | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Sintomo precoce di tumore pancreatico |
| Dolore aggravato dall'alimentazione | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Sintomo precoce di tumore pancreatico |
| Dolore aggravato dall'assunzione della posizione sdraiata | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Sintomo precoce di tumore pancreatico |
| Ingiallimento cutaneo e della sclera oculare | Goodman 2010 (<i>revisione narrativa</i>) | Segno precoce di tumore pancreatico |

| | | |
|--|---|--|
| Presenza di urine scure e torbide | Goodman 2010 (revisione narrativa) | Segno precoce di tumore pancreatico |
| dolore al tronco "a fascia" | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| diminuzione della mobilità | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| dolore vago non specifico all'arto inferiore | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| Dolore senza remissione | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| Dolore a vescica o intestino | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| Fallimento del trattamento standard | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| Assenza di precedente dolore alla colonna | Greenhalgh 2009 (studio qualitativo) | |
| Assenza di dolore meccanico al movimento lombare in tutte le direzioni | Cook 2012 (studio retrospettivo di coorte) | In presenza di patologia concomitante (osteoartrosi, stenosi spinale o altro) LR+ 1.3 (95% CI = 1.2, 1.6) LR- 0.8 (95% CI = 0.58, 0.98) In assenza di patologia concomitante (osteoartrosi, stenosi spinale o altro) LR+ 2.4 (1.3, 2.4) LR- 0.0 (95% CI = 0.0, 0.7) |
| Disfagia | Yung 2010 (narrative review) | |
| Fibrosi subcutanea | Yung 2010 (narrative review) | |
| Trismus | Yung 2010 (narrative review) | |
| Disfunzioni tiroidee | Yung 2010 (narrative review) | |
| Linfoadenopatia | Yung 2010 (narrative review) | |
| Dolore radicolare a carico dell'arto superiore | Yung 2010 (narrative review) | Sintomatologia spesso riferita prima della diagnosi da pazienti con linfoma di Hodgkin |
| Sintomatologia assimilabile a quella di una capsulite adesiva, età maggiore di 50 anni, sindrome di Horner, presenza di wheezing respiratori, storia di tabagismo | Yung 2010 (narrative review) | I dati devono portare ad analisi approfondite per l'esclusione della presenza di tumore di Pancoast |
| Attacchi di cefalea di durata maggiore di 180 minuti | Mainardi 2009 (review) | Da considerare nella diagnosi differenziale tra CH e CLH |
| Esordio insidioso | Levack 2002 (studio prospettico osservazionale di coorte) | Riportato da pazienti con malignant cord compression (MCC) |
| | Henschke 2009 (studio longitudinale) | Sens 0.0 [0.0, 0.0] Spec 0.91 [0.90, 0.93] Falsi positivi 17.2 |
| Dolore progressivamente ingravescente | Levack 2002 (studio prospettico osservazionale di coorte) | Riportato da pazienti con malignant cord compression (MCC) |
| Dolore radicolare isolato | Levack 2002 (studio prospettico osservazionale di coorte) | Riportato da pazienti con MCC |
| Dolore aggravato da tosse o soffiarsi il naso | Levack 2002 (studio prospettico) | Sintomo pre diagnosi riferito da pazienti con MCC |

| | | |
|---|---|--|
| | osservazionale di coorte) | |
| Dolore aggravato da inclinazione laterale del tronco | Levack 2002 (studio prospettico osservazionale di coorte) | Sintomo pre diagnosi riferito da pazienti con MCC |
| Cadute frequenti e debolezza durante il cammino | Levack 2002 (studio prospettico osservazionale di coorte) | Sintomo pre diagnosi riferito da pazienti con MCC |
| Alterazioni della sensibilità | Levack 2002 (studio prospettico osservazionale di coorte) | Sintomo pre diagnosi riferito da pazienti con MCC |
| Perdita di urina e ritenzione urinaria | Levack 2002 (studio prospettico osservazionale di coorte) | Sintomo pre diagnosi riferito da pazienti con MCC |
| Dolore posteriore in zona glutea | Wurtz 1999 (studio retrospettivo di coorte) | Sintomo riferito da pazienti affetti da sarcoma pelvico primario |
| Dolore al movimento dell'anca | Wurtz 1999 (studio retrospettivo di coorte) | Sintomo riferito da pazienti affetti da sarcoma pelvico primario |
| Dolore lombare | Wurtz 1999 (studio retrospettivo di coorte) | Sintomo riferito da pazienti affetti da sarcoma pelvico primario |
| Groin pain | Wurtz 1999 (studio retrospettivo di coorte) | Sintomo riferito da pazienti affetti da sarcoma pelvico primario |
| Dolore irradiato all'arto inferiore | Wurtz 1999 (studio retrospettivo di coorte) | Sintomo riferito da pazienti affetti da sarcoma pelvico primario |
| Massa identificabile alla palpazione | Wurtz 1999 (studio retrospettivo di coorte) | Sintomo riferito da pazienti affetti da sarcoma pelvico primario |

4 Discussione

Dall'analisi della letteratura condotta è possibile in prima battuta avanzare alcune considerazioni circa la numerosità e la qualità metodologica degli studi identificati dalle stringhe di ricerca. Nonostante il numero di pubblicazioni totali estratte dalle stringhe sia piuttosto elevato, il numero di studi di interesse fisioterapico è piuttosto esiguo mentre le pubblicazioni di carattere medico risultano più numerose. È possibile osservare fin da subito come anche la qualità metodologica degli studi sia piuttosto insoddisfacente se si considera l'elevatissimo numero di case report presenti ed il numero per lo più esiguo di pazienti coinvolti all'interno di ciascuno studio.

Una ulteriore considerazione può essere fatta circa il quadro patologico di base per il quale viene studiata la presenza di *red flags* in grado di orientare la diagnosi clinica. Il distretto anatomico maggiormente analizzato risulta essere il rachide lombare e conseguentemente la patologia più studiata in questo senso è il LBP. Nonostante questo dato sia coerente con i dati di prevalenza delle patologie osservate dai fisioterapisti nella pratica clinica porta comunque ad evidenziare, in primo luogo la necessità per la categoria di ampliare il proprio bagaglio di evidenze scientifiche anche ad altri distretti e ad altre manifestazioni cliniche per le quali il primo accesso in ambulatorio fisioterapico sta divenendo progressivamente più frequente (dolori cranici e cervicali, dorsalgie etc); in secondo luogo occorre considerare come le patologie tumorali più frequenti siano per il genere maschile il tumore prostatico, polmonare e del colon/retto mentre per il sesso femminile il carcinoma uterino, polmonare e del seno, la cui presenza è raramente associata a sintomi a livello lombare se non in fase tardiva e che richiedono una valutazione clinica attenta e consapevole per una individuazione precoce.

Attraverso la lettura degli articoli selezionati risulta evidente la mancanza di una definizione condivisa, misurabile e clinicamente applicabile del concetto di "*red flag*". In molti casi le indicazioni fornite sono di natura puramente qualitativa aumentando il peso della discrezionalità del valutatore. Per quanto riguarda ad esempio la presenza di "dolore severo" non vengono forniti valori di cut off sulla scala NRS o VAS, così come per la presenza di "anamnesi familiare positiva per patologie oncologiche" non viene

indicato il grado di parentela più distante dal soggetto tale da essere considerato rischioso (Verhagen 2016) mentre per quanto riguarda la durata del dolore vengono utilizzate in modo arbitrario le locuzioni “dolore di durata maggiore di 4 settimane” e “assenza di miglioramento in 4-6 settimane” (Deyo 1986; Deyo 1988). Questa mancanza di uniformità lessicale causa una difficile comprensione dei risultati degli studi ma soprattutto rende inattendibili le risposte fornite dai pazienti: è piuttosto ottimistico pensare che un paziente sia in grado di comprendere la differenza tra le varie opzioni e fornire risposte che siano allo stesso tempo consapevoli per lui ed informative per il clinico.

Alla scarsa definizione di cosa sia da intendere effettivamente come *red flag* si associa la mancanza, per la maggior parte degli indicatori inclusi nelle linee guida, di studi volti ad analizzarne le caratteristiche in termini di validità e accuratezza diagnostica (Verhagen 2016; Downie 2013).

Ancora più rara risulta essere l'analisi dell'utilità di cluster di *red flags* ai fini diagnostici così come il loro utilizzo in clinica (Verhagen 2016). Nello studio di Henschke 2009, inoltre, viene evidenziato chiaramente come nonostante più dell'80% dei pazienti coinvolti nella ricerca risultasse positivo alla presenza di almeno una *red flag* su una esaustiva lista di 25 indicatori, la prevalenza effettiva di patologie internistiche serie risultava essere inferiore al 4%. Da ciò è possibile dedurre come nessuna delle *red flags* abbia valore diagnostico se considerata individualmente ma come sia invece indispensabile individuare dei cluster di indicatori da sottoporre poi a verifica di validità.

Il quadro appare ancora meno confortante se si considera che gli indicatori per i quali sono state svolte analisi sull'accuratezza diagnostica sembrano essere in larghissima maggioranza completamente insensibili. Appare chiara la necessità di rivalutare quali *red flags* possano essere considerate clinicamente utili se si tiene in considerazione che per una patologia estremamente grave come il cancro la sensibilità degli indicatori dovrebbe essere il più elevata possibile per ridurre al minimo il numero di falsi negativi e quindi poter escludere con un certo grado di sicurezza la patologia oncologica nel caso di un risultato negativo.

Per quanto riguarda l'altissima specificità degli indicatori dichiarata dalle pubblicazioni si pone un problema di tipo metodologico. Dalla letteratura emerge come ad alcuni parametri per natura aspecifici come "febbre", "dolore toracico" o "inappetenza" vengono associati valori di specificità vicini o superiori a .90 . Questo può essere dovuto, a giudizio di chi scrive, a due cause principali. Da un lato è possibile ipotizzare l'inadeguatezza dei protocolli di studio implementati per analizzare l'efficacia diagnostica delle *red flags* che potrebbero sovrastimarne la specificità a discapito della sensibilità. Dall'altro sicuramente esiste un effetto epidemiologico, dato dal fatto che la prevalenza di tali patologie gravi non è elevata. In aggiunta è ipotizzabile che esista, ancora una volta, una scarsa uniformità nell'utilizzo del concetto stesso di specificità: alcuni autori sembrano applicare una definizione legata alla statistica e quindi alla rilevanza scientifica dell'indicatore mentre altri sembrano fare maggiormente riferimento all'associazione esistente tra presenza dell'indicatore e presenza di una determinata patologia, facendo quindi riferimento alla propria esperienza clinica "qualitativa".

Da quanto sopra discusso è possibile affermare come l'accuratezza diagnostica della maggior parte delle *red flags* utilizzate all'interno dell'esame clinico fisioterapico non sia stata ad oggi valutata o possa essere considerata insufficiente. Risulta evidente quindi la necessità di aumentare lo sforzo di ricerca in merito focalizzandosi sull'individuazione di cluster di *red flags* in grado di ridurre il numero di falsi negativi ad oggi registrabile.

Un'ultima considerazione deve essere fatta riguardo la presenza evidente e frequente di discordanze anche macroscopiche tra i dati riportati in letteratura e le indicazioni contenute nelle linee guida, cosa solo parzialmente comprensibile se si considera che i contenuti delle linee guida derivano certamente dall'esperienza del board di autori clinici ma anche dagli studi scientifici. Una possibile spiegazione viene proposta nella revisione di Vergaen 2016 che analizza le linee guida disponibili per l'individuazione delle *red flags* oncologiche e svolge un confronto diretto con i dati di letteratura. L'autore sottolinea come alcune linee guida (Italia, Olanda, Nuova Zelanda, Regno Unito) non forniscano alcun riferimento bibliografico a supporto della propria scelta di quali

red flags includere, ben 9 linee guida (Austria, Canada, Europa, Finlandia, Germania, Norvegia, Filippine, Spagna, Stati Uniti) facciano riferimento ad altre linee guida, solo due (Australia, Malesia) presentano riferimenti bibliografici di supporto, una (Germania) afferma genericamente la presenza di una “consensus procedure” e solo una (Francia) propone in modo sistematico valori di sensibilità e specificità per le *red flags* incluse. Lo studio di Greenhalgh 2009, inoltre, suggerisce come l’esperienza clinica maturata all’interno di strutture di cura terziarie sia utile ai fini dell’individuazione di segni e sintomi comunemente non inseriti all’interno delle linee guida internazionali, stilate in maggioranza a partire da studi condotti in strutture di tipo primario o secondario.

Le *red flags* considerate possono essere divise per facilità di lettura e per congruenza con i vari step dell’esame obiettivo fisioterapico nelle seguenti categorie:

- *red flags* relative all’anamnesi clinica personale e familiare;
- *red flags* rilevabili nell’esame obiettivo;
- *red flags* relative alle caratteristiche del dolore;
- *red flags* relative a dati ematochimici o radiologici;
- cluster di *red flags*.

4.1 Red flags relative all’anamnesi clinica personale e familiare ed alle caratteristiche demografiche

La presenza di anamnesi positiva per patologie oncologiche risulta essere tra le poche *red flag* attorno alle quali si osserva un certo consenso tra gli autori. Questo dato viene segnalato in pressochè tutte le pubblicazioni analizzate, indipendentemente dalla patologia “di base” (LBP, cefalea etc) e menzionato in numerose linee guida (Australia, Canada, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Olanda, Regno Unito, Stati Uniti). In questo senso questa *red flag* sembra essere in grado di rispondere a richieste di evidenza sperimentale ma anche di congruenza con la clinical expertise di medici e specialisti che contribuisce alla stesura delle linee guida. Risulta però importante evidenziare come nessuna pubblicazione o linea guida fornisca indicazioni circa il tipo di tumore in

anamnesi ed il tempo intercorso dalla prima diagnosi o dal primo eventuale referto di guarigione. La rilevanza di questi dati risulta evidente se si considera che alcune tipologie di tumore sono strettamente legate a specifiche localizzazioni metastatiche ritardate e che il tempo intercorso dalla prima diagnosi può ragionevolmente far variare di molto la probabilità che ci si trovi di fronte ad una recidiva (Verhagen 2016). Le pubblicazioni analizzate concordano sulla specificità (prevedibile) ma non sulla sensibilità di questa *red flag*, dichiarata alta in Deyo 1988 e bassa in Reinus 1998. Anche i valori di LR+ indicati nei due articoli sono molto diversi anche se in entrambi i casi emerge in modo chiaro la capacità dell'indicatore di far variare in modo significativo la probabilità di patologia. È inoltre necessario considerare come i due studi siano stati svolti all'interno di due contesti clinici diversi (emergenza vs cronicità) e come questo abbia potuto incidere in modo significativo sulla tipologia di pazienti in accesso.

Un altro indicatore attorno al quale si registra accordo tra gli autori è quello che fa riferimento all'età del paziente. Sebbene manchi uniformità dal punto di vista numerico (alcuni studi suggeriscono come cut off i 50 anni mentre altri considerano anche età maggiori di 55 e 70 anni) gli autori concordano nell'attribuire ad un'età non più giovane valori di sensibilità e specificità maggiori del 70%. Da sottolineare la completa discordanza tra linee guida e pubblicazioni scientifiche in merito, in quanto le prime sottolineano la completa aspecificità dell'indicatore "età del paziente" (Verhagen 2016) e la presenza di un solo riferimento bibliografico che considera anche la popolazione giovanile (Henschke 2009). Le pubblicazioni di Henschke 2009 e Deyo 1988 propongono come indicatore specifico la *red flag* "esordio insidioso prima di 40 anni" ma supportano ancora una volta dati contraddittori in merito alla sensibilità. Il fattore età viene indicato come critico anche nella pubblicazione di Mainardi 2009 che indica come significativa l'età avanzata di esordio per la diagnosi differenziale di CLH.

Il calo ponderale inspiegabile viene comunemente considerato uno dei principali segni osservabili in presenza di patologia neoplastica (Goodman 2010). Si rileva in letteratura la mancanza di un valore assoluto o percentuale specifico. Le linee guida indicano come rilevante un calo di 4.5 chili in 6 mesi ma questo dato non trova supporto nelle

pubblicazioni scientifiche le quali attribuiscono ad un calo ponderale consistente elevati valori di specificità ma scarsissima sensibilità (Deyo 1988; Henschke 2009).

La rapida affaticabilità e l'inappetenza, sintomi descritti anche come facenti parte del quadro classico del paziente con patologia oncologica conclamata (Goodman 2010), vengono identificate come *red flags* dalle linee guida tedesche. La stessa linea guida indica la presenza di rapida affaticabilità come un fattore specifico anche per la diagnosi di processi infettivi in atto. La presenza di malessere generale viene inserito dalle linee guida olandesi come *red flag* per le patologie oncologiche e da altre tre linee guida come indicatore aspecifico di allarme.

4.2 Red flags rilevabili nell'esame obiettivo

La presenza di stato febbrile viene indicata in letteratura come un dato estremamente specifico ma poco sensibile in merito alla presenza di patologie tumorali. Ancora una volta si osserva netta contraddizione con quanto riportato nelle linee guida che inseriscono l'ipertermia (temperatura maggiore di 100°F) come un dato altamente aspecifico riconducibile alla presenza di processi infiammatori. L'esiguo numero di pubblicazioni che considerano questo indicatore (Deyo 1988) e di linee guida che ne inseriscono la valutazione nell'esame obiettivo (Finlandia) riducono la significatività dei dati reperibili.

La presenza di segni neurologici o sintomi riconducibili al sistema nervoso viene indagata in letteratura ed indicata come un fattore altamente specifico. Particolarmente elevato risulta essere il dato numerico sulla specificità della presenza di alterazioni della sensibilità mentre risulta inferiore quello relativo alla presenza di spasmi muscolari (Henschke 2013; Henschke 2009; Deyo 1988; Goodman 2010). Non vengono invece in alcun modo menzionati nelle linee guida nazionali o internazionali, tra le quali solamente quella finlandese include la presenza di paraparesi tra le *red flags* da considerare, assieme alla presenza di non ulteriormente specificati "sintomi progressivi". La pubblicazione di Levack 2002 sottolinea l'importanza di considerare la

presenza di alterazioni della sensibilità, ritenzione urinaria e problemi gastrointestinali (in particolare stipsi) nella diagnosi differenziale per MCC. In particolare in merito alle alterazioni della sensibilità l'autore sottolinea come la localizzazione dei sintomi non possa essere considerato un indicatore attendibile per risalire al livello spinale interessato dalla compressione e come la sintomatologia si manifesti spesso tardivamente. La pubblicazione di Mainardi 2009 supporta la rilevanza della presenza di segni neurologici nella diagnosi differenziale di CLH.

Le linee guida statunitensi risultano essere le uniche ad attribuire una certa rilevanza all'opinione del clinico ed alla presenza di fattori di rischio giudicati rilevanti dallo stesso. La presenza di un sospetto clinico importante risulta in grado di far variare in modo significativo la probabilità di malattia (LR+11.9%) (Deyo 1988; Henschke 2013; Henschke 2009; Greenhalgh 2009).

Le pubblicazioni di Greenhalgh 2009, Cook 2012 e Levack 2002 forniscono indicazioni contrastanti circa il significato attribuibile ai risultati dell'osservazione del movimento del paziente con LBP a livello del rachide. Nel primo studio la presenza di limitazioni del movimento viene indicata come *red flag*, pur mancando indicazioni specifiche in merito alla causa della limitazione stessa (dolore, paura del movimento, impedimento meccanico o altro). Nel secondo studio al contrario la completa assenza di dolore al movimento su tutti i piani viene considerata un indicatore infausto. Nel terzo la presenza di dolore in inclinazione laterale viene indicata come un sintomo significativamente più presente in pazienti affetti da MCC rispetto a pazienti sani. Anche in questo caso la discordanza tra i due autori può essere spiegata dallo scarso livello di dettaglio degli indicatori proposti e dalla diversa metodologia sperimentale alla base della loro individuazione.

4.3 Red flags relative alle caratteristiche del dolore

Per quanto riguarda l'intensità del dolore si osserva l'assenza di un valore numerico di cut off e la totale mancanza di indicazioni nelle linee guida e la presenza di una unica pubblicazione scientifica in merito (Deyo 1988).

La presenza di dolore notturno o il peggioramento della sintomatologia durante la notte, solitamente considerati dai fisioterapisti come indicatori di primaria rilevanza, non trovano alcun supporto in letteratura. Si osserva una netta discordanza tra il contenuto delle linee guida internazionali (tra le quali quella italiana) e quello delle pubblicazioni scientifiche che dovrebbero esserne alla base. Verhagen 2016 evidenzia in modo molto chiaro questa discordanza sottolineando come la presenza di dolore notturno venga considerata come un indicatore specifico per la presenza di quadri infiammatori mentre non sia in alcun modo considerabile un indicatore specifico per la presenza di patologie oncologiche.

La presenza di dolore a riposo come indicatore infausto trova invece supporto in linee guida e pubblicazioni (Goodman 2010). Queste ultime forniscono però indicazioni completamente discordanti circa sensibilità e specificità (Henschke 2009; Deyo 1988;) e sono evidentemente viziate da imprecisione terminologica se si considera che “dolore a riposo” e “dolore costante progressivo non meccanico” vengono considerate due *red flags* distinte (Deyo 1988; Deyo 1986).

La quasi totalità delle pubblicazioni analizzate supporta la rilevanza della durata dei sintomi (Verhagen 2016; Heschke 2007; Henschke 2009; Deyo 1988). Gli autori sembrano concordare nel considerare un periodo di 4-6 settimane come valore di cut off ma differiscono tra loro nella definizione dell'andamento del dolore considerato come critico: come precedentemente discusso le locuzioni “dolore di durata maggiore di 4 settimane”, “assenza di miglioramento in 4-6 settimane” e altre simili utilizzate negli articoli sottendono quadri di andamento della sintomatologia che possono essere tra loro anche molto diversi. In questo senso appare facilmente comprensibile come la significatività clinica dell'applicazione della *red flag* “durata del dolore” senza considerare le caratteristiche qualitative del dolore stesso nel tempo sia quantomeno discutibile.

Per quanto riguarda la localizzazione dei sintomi la presenza di dolore toracico viene indicata come fattore altamente specifico e scarsamente sensibile da Deyo 1988. Lo

stesso studio attribuisce alla presenza di dolenzia alla palpazione della colonna valori modesti poco discostanti dal 50% sia per sensibilità che specificità. Nello studio qualitativo di Greenhalgh 2009 si menzionano “dolore a fascia” a carico del tronco e “dolore vago non specifico” a carico dell’arto inferiore. Come si può chiaramente comprendere le evidenze disponibili in merito alla rilevanza della localizzazione dei sintomi non hanno alcuna applicabilità clinica immediata, come ragionevolmente presumibile quando un dato simile viene preso in considerazione singolarmente. La presenza di dolore toracico dovrebbe portare comunque ad indagini approfondite considerando la bassa prevalenza di dorsalgie aspecifiche e l’elevata presenza di dolori toracici di origine viscerale riferiti in particolare di origine pancreatica. Le stesse considerazioni possono essere fatte in riferimento a dolori a carico del quadrante superiore di possibile origine gastrointestinale o epatica così come alla presenza di parestesie più o meno accompagnate da sintomi di tipo autonomico (Goodman 2010). L’inserimento di alcune domande mirate nello svolgimento dell’anamnesi permette di verificare l’associazione di sintomi specifici con patologie a carico dei distretti sopra menzionati. Molto spesso tali sintomi non vengono riferiti dal paziente in quanto egli ritiene erroneamente che questi possano essere ricondotti unicamente a patologie muscoloscheletriche oppure all’assunzione di farmaci. Lo svolgimento di una accurata indagine anamnestica è quindi alla base della precoce individuazione dei quadri che necessitano di rivalutazione medica.

Goodman 2010 inserisce anche l’alimentazione tra le cause di peggioramento della sintomatologia che devono far pensare alla necessità di una rivalutazione clinica immediata. Levack 2002 menziona il colpo di tosse ed il soffiarsi il naso come fattori aggravanti presenti in caso di MCC.

4.4 Red flags relative a dati ematochimici o radiologici

La considerazione dei valori ematochimici come possibili *red flag* risulta essere una prerogativa della letteratura scientifica mentre le linee guida non le menzionano. Nello studio di Deyo 1988 all’aumentare del valore di ERS viene associata una diminuzione

della sensibilità ed un aumento della specificità. Lo stesso autore propone anche valori di sensibilità e specificità per ferro ematico, ematocrito e WBC, riportati in modo dettagliato in tabella 1 assieme ai valori corrispondenti per le alterazioni radiografiche. Levack 2002 sottolinea in modo molto chiaro come l'utilizzo di accertamenti di imaging sia l'unica strada percorribile per garantire una diagnosi precoce di MCC che non può in alcun modo essere svolta in tempi ragionevoli considerando solo i dati clinici. La risonanza magnetica risulta essere un esame diagnostico affidabile e poco invasivo per l'individuazione di MCC (Levack 2002) mentre la radiografia comune può essere considerata l'esame di elezione per l'individuazione di sarcomi pelvici primari (Wurtz 1999). Nel complesso è possibile osservare come dati di laboratorio e di imaging abbiano valori di sensibilità, specificità e LR considerevolmente maggiori di quelli di *red flags* di tipo anamnestico o clinico. Questo dato dovrebbe far riflettere circa l'importanza della richiesta di documentazione aggiuntiva al paziente in sede di esame clinico.

4.5 Cluster di *red flags*

I dati maggiormente confortanti per sensibilità e specificità reperibili in letteratura riguardano il cluster di *red flags* proposto da Deyo 1988 e confermato successivamente in Deyo 1992 composto dalla *red flag* "età maggiore di 50 anni" in associazione a "storia di cancro" / "perdita di peso" / "fallimento del trattamento conservativo in 4 settimane". Inspiegabilmente la rilevanza dell'associazione tra questi indicatori non viene riportata nelle linee guida ad esclusione di quelle canadesi.

5 Conclusioni

I risultati della ricerca svolta tracciano un quadro poco rassicurante in merito alla quantità ed alla qualità degli studi disponibili, le cui conclusioni risultano spesso contraddittorie. È stata inoltre evidenziata la presenza di frequenti discordanze tra il contenuto delle pubblicazioni scientifiche reperibili nelle banche dati e quello delle linee guida comunemente utilizzate come riferimento dai clinici. Allo stesso tempo è emersa in modo molto chiaro la scarsa applicabilità clinica di alcune *red flags* indicate come estremamente specifiche in letteratura ma evidentemente aspecifiche all'atto pratico.

Queste considerazioni mettono in evidenza la necessità di una revisione dei protocolli sperimentali implementati per lo studio dell'argomento in analisi così come di un comune riferimento a definizioni condivise di "sensibilità" e "specificità" meno attinenti all'ambito statistico ma più vicine al senso clinico dei termini stessi.

Dall'analisi della letteratura è stato possibile evidenziare come vi sia una forte sproporzione tra il numero di studi focalizzati sull'analisi delle *red flags* oncologiche in pazienti affetti da LBP rispetto a quelli incentrati su altri tipi di patologie. In questo senso si nota la necessità di ampliare il focus degli studi anche a patologie come cefalea, dorsalgia ed altre che sempre più spesso vengono riferite dai pazienti in accesso diretto.

In merito alle specifiche *red flags* considerate dagli studi è possibile affermare che attraverso l'applicazione di analisi multivariate è stato possibile identificare come gli unici indicatori in grado di garantire elevati livelli di sensibilità nella diagnosi anche qualora considerati singolarmente sono precedente storia di cancro ed elevati valori di ERS. Per tutti gli altri indicatori permane la necessità di considerare cluster di multiple *red flags* e soprattutto la necessità di mantenere uno sguardo aperto e comprensivo della anamnesi clinica e familiare, delle evidenze di imaging e dati di laboratorio disponibili e delle caratteristiche del dolore. Cruciale risulta essere il peso della rivalutazione del paziente con follow up cadenzati che permettano una osservazione longitudinale dell'andamento dei sintomi in quanto le patologie oncologiche spesso richiedono, purtroppo, un lasso di tempo non breve per mostrare segni e sintomi interpretabili.

6 Bibliografia

Cook C., Ross M.D., Isaacs R., Hegedus E. Investigation of Nonmechanical Findings during Spinal Movement Screening for Identifying and/or Ruling Out Metastatic Cancer. *Pain Practice* 2012; 12(6): 426–433

Deyo RA, Rainville J, Kent DL What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992; 268:760–765

Deyo R.A., Diehl A. K. Cancer as a Cause of Back Pain: Frequency, Clinical Presentation, and Diagnostic Strategies. *Journal of General Internal Medicine* 1988; 3: 230-238.

Deyo RA, Diehl AK. Lumbar spine films in primary care: current use and effects of selective ordering criteria. *Journal of General Internal Medicine* 1986; 1: 20-5.

Downie A., Williams C.M., Henschke N., Hancock M.J., Ostelo R.J.G., de Vet H.C.W, Macaskill P., Irwig L., van Tulder M.W., Koes B.W., Maher C.G. *Red flags* to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: *systematic review*. *British Medical Journal* 2013; 347: f7095

Goodman CC, Screening for Medical Problems in Patients with Upper Extremity Signs and Symptoms. *Journal of Hand Therapy*, 2009; 23(2):105-25

Goodman C.C. Screening for Gastrointestinal, Hepatic/Biliary, and Renal/Urologic Disease. *Journal of Hand Therapy* 2010; 23: 140–57

Greenhalgh S., Selfe J. A qualitative investigation of *Red flags* for serious spinal pathology. *Physiotherapy* 2009; 95: 223–226

Henschke N., Maher C.G., Ostelo R.W.J.G., de Vet H.C.W., Macaskill P., Irwig L. *Red flags* to screen for malignancy in patients with low-back pain (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2 Art. No.: CD008686

Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M., Herbert R.D., Cumming R.G., Bleasel J., York J., Das A., McAuley J.H. Prevalence of and Screening for Serious Spinal Pathology in Patients

Presenting to Primary Care Settings With Acute Low Back Pain. *Arthritis and Rheumatism* 2009; 60(10): 3072–3080

Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M. Screening for malignancy in low back pain patients: a *systematic review*. *European Spine Journal* 2007; 16: 1673–1679

Levack P., Graham J., Collie D., Grant R., Kidd J., Kunkler I., Gibson A., Hurman D., McMillan N., Rampling R., Slider L., Statham P., Summers D. Don't Wait for a Sensory Level – Listen to the Symptoms: a Prospective Audit of the Delays in Diagnosis of Malignant Cord Compression. *Clinical Oncology* 2002; 14: 472–480

Mainardi F., Trucco M., Maggioni F., Palestini C., Dainese F., Zanchin G. Cluster-like headache. A comprehensive reappraisal. *Cephalalgia* 2009; 30(4): 399–412

Reinus WR, Strome G, Zwemer FL, Jr. Use of lumbosacral spine radiographs in a level II emergency department. *American Journal of Roentgenology* 1998;170:443-7

Underwood M. Diagnosing Acute Nonspecific Low Back Pain: Time to Lower the *Red flags*? *Arthritis & rheumatism* 2009, Vol. 60, No. 10, pp 2855–2857

Underwood M., Buchbinder R. *Red flags* for back pain. A popular idea that didn't work and should be removed from guidelines. *British Medical Journal* 2013; vol 347: f7432

Verhagen A.P., Downie A. , Popal N., Maher C., Koes B.W. *Red flags* presented in current low back pain guidelines: a *review*. *European Spine Journal* 2016; 25: 2788–2802

Wurtz L.D., Peabody T.D., Simon M.A. Delay in the Diagnosis and Treatment of Primary Bone Sarcoma of the Pelvis *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1999; 81(3):317-25

Yung E., Asavasopon S. Screening for Head, Neck, and Shoulder Pathology in Patients with Upper Extremity Signs and Symptoms. *Journal of Hand Therapy* 2010; 23:173–86

<http://www.sisc.it/upload/Linee-Guida-Cefalee-Parte-1-1421315319650-4221.pdf>

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>

<http://www.stard-statement.org/>

7 Lista degli acronimi

| | |
|------|---|
| CBC | <i>complete blood count</i> |
| CH | <i>cluster headache</i> |
| CI | intervallo di confidenza |
| CLH | <i>cluster like headache</i> |
| CT | tomografia computerizzata |
| ERS | tempo di sedimentazione eritrocitaria |
| GL | linee guida |
| HCT | valori ematici di ematocrito |
| ICHD | <i>international classification of headache disorders</i> |
| LBP | <i>low back pain</i> |
| LR | <i>likelihood ratio</i> |
| MCC | <i>malignant cord compression</i> |
| OMS | organizzazione mondiale della sanità |
| RF | <i>red flag</i> |
| ROM | <i>range of motion</i> |
| VAS | <i>visual analogic scale</i> |
| WBC | conta ematica dei globuli bianchi |

8 Appendice

| Condition | Red flag | Endorsed by guideline |
|--|--|--|
| Malignancy | History of malignancies/cancer | Australia, Canada, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands, United Kingdom, United States |
| | (Unexplained/unintentional) Weight loss | Australia, Canada, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands |
| | Pain | |
| | (Increasing) Pain at night | Finland, Germany, Italy, Netherlands |
| | (Continuous) Pain at rest | Australia, Italy, Netherlands |
| | At multiple sites | Australia |
| | Over 1 month (duration) | Finland |
| | Pain at night that is not eased by a prone position (or increasing in supine position) | Germany |
| | Failure to improve with treatment (>4–6 weeks) | Australia, Canada, France, Italy |
| | Age | |
| | Age over 50 years | Australia, France, Italy, Netherlands |
| | Old age | Germany, United Kingdom |
| | Elevated erythrocyte sedimentation (ESR) | Netherlands |
| | General malaise | Netherlands |
| | Multiple cancer risk factors | United States |
| | Strong clinical suspicion | United States |
| | Reduced appetite | Germany |
| | Rapid fatigue | Germany |
| | Progressive symptoms | Finland |
| | Fever | Finland |
| Paraparesis | Finland | |
| Age over 50 (over 65), first episode of severe back pain [and history of cancer/carcinoma in the last 15 years, unexplained weight loss, failure of conservative care (4 weeks)] | Canada | |

Figura 1 Red flags per neoplasie e linea guida di riferimento (Verhagen 2016)

Review question: What is the accuracy of red flags to screen for malignancy in patients presenting with low-back pain or for lumbar examination?

Patient population: Patients with low-back pain or requiring examination of the lumbar spine when presenting to care in primary or secondary settings

Index tests: All relevant features taken during a history or physical examination

Target condition: Spinal malignancy.

Reference standard: Diagnostic imaging (MRI, CT, X-ray, bone scan), long-term follow-up

Study setting and total number of patients: Primary care (6 studies) 6622 patients; secondary care (1 study) 257 patients; accident and emergency (1 study) 482 patients

Main limitations: Small number of studies included; large heterogeneity between studies and index tests prevented pooling of results; descriptive analysis presented; inadequate reporting of methods

Applicability of tests in clinical practice: The strength of our recommendations is limited by the small number of studies identified on this topic. Equally important is the fact that most studies only presented the diagnostic value of individual 'red flags'. Our review shows that when carried out in isolation, the diagnostic performance of most tests (with the exception of a previous history of cancer) is poor

| Index test | Setting | Positive predictive value (PPV) <i>or range of values</i> | Post-test probability after positive screening test result for a patient with moderate risk (0.3% pre-test probability) disease [†] |
|------------------------------------|--------------------------------|--|--|
| Age > 50 | Primary care (4 studies) | 0% to 1.8% | 0.8% |
| | Secondary care (1 study) | 11.4% | 12%* |
| Age > 70 | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Constant progressive pain | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Duration of this episode > 1 month | Primary care (1 study) | 1.6% | 0.8% |
| Gradual onset before age 40 | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Is the low-back pain familiar? | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Insidious onset | Primary care (2 studies) | 0% to 0.7% | 0.3% |
| Not improved after 1 month | Primary care (2 studies) | 1.7% to 2.0% | 0.9% |
| Previous history of cancer | Primary care (2 studies) | 0% to 9.3% | 4.6% |
| | Accident & emergency (1 study) | 35% | 50%** |
| Recent back injury | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Severe pain | Primary care (1 study) | 1.1% | 0.5% |

| | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|------------|------|
| Systemically unwell | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Thoracic pain | Primary care (1 study) | 0.7% | 0.3% |
| Tried bedrest with no relief | Primary care (2 studies) | 0% to 0.8% | 0.6% |
| Unexplained weight loss | Primary care (2 studies) | 1.7% | 1.2% |
| Altered sensation from the trunk down | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Fever (temp > 100°F) | Primary care (1 study) | 0% | 0.3% |
| Muscle spasm | Primary care (1 study) | 0.3% | 0.1% |
| Neurological symptoms | Primary care (2 studies) | 0% | 0.3% |
| Spine tenderness | Primary care (1 study) | 0.3% | 0.1% |

[^] Where more than one study, post-test probability is calculated using highest positive likelihood ratio

* Calculated using a pre-test probability of 7%

** Calculated using a pre-test probability of 1.5%

CT: computed tomography

MRI: magnetic resonance imaging

Figura 2 Henschke 2013: sommario dei risultati della revisione

| Movement | Sensitivity 95% Confidence Intervals | Specificity 95% Confidence Intervals | +LR 95% Confidence Intervals | -LR 95% Confidence Intervals | Posttest Probability of a Positive Finding | Posttest Probability of a Negative Finding |
|--------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Flexion | 67 (55-77) | 41 (40-42) | 1.1 (0.9-1.3) | 0.80 (0.56-1.1) | 6.6 | 4.9 |
| Extension | 65 (54-75) | 50 (49-51) | 1.3 (1.1-1.5) | 0.70 (0.49-0.94) | 7.7 | 4.3 |
| Left-side flexion | 96 (88-98) | 04 (03-04) | 0.99 (0.91-1.0) | 1.1 (0.37-3.2) | 5.9 | 6.6 |
| Right-side flexion | 96 (88-98) | 04 (04-05) | 0.94 (.85-1.0) | 1.0 (0.92-1.0) | 5.7 | 6.0 |

Figura 3 Assenza di dolore al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in pazienti con diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)

| Movement | Sensitivity 95% Confidence Intervals | Specificity 95% Confidence Intervals | +LR 95% Confidence Intervals | -LR 95% Confidence Intervals | Posttest Probability of a Positive Finding | Posttest Probability of a Negative Finding |
|--------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Flexion | 57 (44-67) | 47 (46-48) | 1.1 (0.82-1.3) | 0.9 (0.7-1.2) | 6.6 | 5.4 |
| Extension | 58 (46-69) | 50 (49-51) | 1.1 (0.9-1.4) | 0.9 (0.6-1.1) | 6.6 | 5.4 |
| Left-side flexion | 69 (59-79) | 14 (13-15) | 0.81 (0.68-0.93) | 2.1 (1.4-3.1) | 4.9 | 11.8 |
| Right-side flexion | 73 (62-82) | 14 (13-14) | 0.84 (0.71-0.95) | 2.0 (1.3-2.9) | 5.1 | 11.3 |

Bottom line: For patients with chronic low back pain, no limitation of movement of 50% or greater during left-side and right-side flexion is associated with metastatic cancer.

Figura 4 Assenza di limitazioni al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in pazienti con diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)

| Movement | Sensitivity 95% Confidence Intervals | Specificity 95% Confidence Intervals | +LR 95% Confidence Intervals | -LR 95% Confidence Intervals | Posttest Probability of a Positive Finding | Posttest Probability of a Negative Finding |
|--------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Flexion | 100 (57-100) | 41 (40-41) | 1.7 (0.95-1.7) | 0.00 (0.0-1.1) | 1.7 | 0.0 |
| Extension | 100 (99-100) | 49 (49-50) | 1.9 (1.1-1.9) | 0.00 (0.0-0.8) | 1.9 | 0.0 |
| Left-side flexion | 100 (57-100) | 04 (03-100) | 1.0 (0.59-1.04) | 0.00 (0.0-11.6) | 1.0 | 0.0 |
| Right-side flexion | 100 (57-100) | 04 (04-05) | 1.0 (0.6-1.0) | 0.00 (0.0-9.5) | 1.0 | 0.0 |

Bottom line: For patients with chronic low back pain, no finding of pain (no pain reproduction) during forward flexion, extension, and left-side and right-side flexion is associated with metastatic cancer.

Figura 5 Assenza di dolore al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in assenza di diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)

| Movement | Sensitivity 95% Confidence Intervals | Specificity 95% Confidence Intervals | +LR 95% Confidence Intervals | -LR 95% Confidence Intervals | Posttest Probability of a Positive Finding | Posttest Probability of a Negative Finding |
|--------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Flexion | 60 (23-88) | 46 (46-47) | 1.1 (04-1.7) | 0.9 (0.3-1.7) | 1.1 | 0.9 |
| Extension | 80 (38-96) | 51 (50-51) | 1.6 (0.7-1.9) | 0.4 (0.0-1.2) | 1.6 | 0.4 |
| Left-side flexion | 60 (23-88) | 15 (14-15) | 0.7 (0.27-1.03) | 2.7 (0.78-5.2) | 0.7 | 2.7 |
| Right-side flexion | 60 (23-88) | 14 (14-15) | 0.70 (0.27-1.03) | 2.8 (0.81-5.4) | 0.7 | 2.8 |

Bottom line: For patients with chronic low back pain, no limitation of movement of 50% or greater during left and right side flexion is associated with metastatic cancer.

Figura 6 Assenza di limitazioni al movimento come indicatore di presenza di cancro metastatico spinale in pazienti con diagnosi concomitante (N=1109) (Cook 2002)

| Findings | Sensitivity 95% Confidence Intervals | Specificity 95% Confidence Intervals | +LR 95% Confidence Intervals | -LR 95% Confidence Intervals | Posttest Probability of a Positive Finding | Posttest Probability of a Negative Finding |
|--|--|--|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| All 4 movements are not painful (cancer+ others) | 55 (43-66) | 59 (58-59) | 1.3 (1.2-1.6) | 0.8 (0.58-0.98) | 7.7 | 4.9 |
| All 4 movements are not painful (cancer only) | 100 (56-100) | 58 (58-58) | 2.4 (1.3-2.4) | 0.0 (0.0-0.7) | 2.4 | 0.0 |

Figura 7 Dati combinati (Cook 2002)

| Red flag question | Red flag-positive, no. (%) of patients | False-positive rate (95% CI) |
|---|--|------------------------------|
| Fracture | | |
| Age >70 years | 56 (4.8) | 4.5 (3.4–5.8) |
| Significant trauma (major in young, minor in elderly) | 31 (2.6) | 2.5 (1.7–3.6) |
| Prolonged use of corticosteroids | 8 (0.7) | 0.5 (0.2–1.1) |
| Sensory level (altered sensation from trunk down) | 19 (1.6) | 1.6 (1.1–2.5) |
| Clinician diagnosis of fracture | 7 (0.6) | 0.3 (0.1–0.8) |
| Cancer | | |
| Age at onset <20 years or >55 years | 281 (24.0) | 24.0 (21.6–26.5) |
| Unexplained weight loss (>4.5 kg in 6 months) | 3 (0.3) | 0.3 (0.1–0.8) |
| Previous history of cancer | 46 (3.9) | 3.9 (3.0–5.2) |
| Tried bed rest, but no relief | 192 (16.4) | 16.4 (14.4–18.6) |
| Insidious onset | 202 (17.2) | 17.2 (15.2–19.5) |
| Systemically unwell | 27 (2.3) | 2.3 (1.6–3.3) |
| Constant, progressive, nonmechanical pain | 33 (2.8) | 2.8 (2.0–3.9) |
| Sensory level (altered sensation from trunk down) | 19 (1.6) | 1.6 (1.0–2.5) |
| Clinician diagnosis of cancer | 1 (0.1) | 0.1 (0.0–0.3) |

Figura 8 Henschke 2009 percentuale di falsi positivi nell'applicazione delle comuni *red flags* per l'individuazione di patologie gravi a carico della colonna

Descrizione:

Attacchi caratterizzati da dolore intenso, strettamente unilaterale, orbitario, sovraorbitario, temporale, o in varie combinazioni di tali sedi, della durata di 15-180 minuti, che si manifestano con una frequenza variabile da una volta ogni due giorni a 8 volte al giorno. Gli attacchi si associano a uno o più dei seguenti segni omolaterali al dolore: iniezione congiuntivale, lacrimazione, congestione nasale, rinorrea, sudorazione della fronte e del volto, miosi, ptosi, edema palpebrale. Molti pazienti sono irrequieti o agitati durante l'attacco.

Criteri diagnostici:

- A. Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D
- B. Dolore di intensità forte o molto forte, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale, della durata di 15-180 minuti (senza trattamento)¹
- C. La cefalea è associata a almeno uno dei seguenti sintomi o segni:
 - 1. iniezione congiuntivale e/o lacrimazione omolaterali
 - 2. ostruzione nasale e/o rinorrea omolaterali
 - 3. edema palpebrale omolaterale
 - 4. sudorazione facciale e frontale omolaterale
 - 5. miosi e/o ptosi omolaterali
 - 6. irrequietezza o agitazione
- D. La frequenza degli attacchi è compresa tra 1 ogni due giorni e 8 al giorno²
- E. Non attribuita a altra condizione o patologia³

Nota:

- 1. Durante il decorso della malattia (comunque per meno della metà della sua durata) gli attacchi possono essere di minore intensità e/o di durata inferiore o superiore a quella indicata.
- 2. Durante il decorso della malattia (comunque per meno della metà della sua durata) gli attacchi possono avere una frequenza minore rispetto a quella indicata.
- 3. L'anamnesi, l'esame obiettivo generale e neurologico non suggeriscono alcuna condizione o patologia elencate nei gruppi 5-12, oppure l'anamnesi e/o l'esame obiettivo generale e/o l'esame obiettivo neurologico ne suggeriscono la presenza, ma questa viene esclusa da appropriate indagini strumentali, oppure ancora la condizione o patologia è presente, ma gli attacchi di cefalea non si manifestano per la prima volta in stretta relazione temporale con essa.

Figura 9 Criteri diagnostici di CLH presenti nell'ICHD-II (Mainardi 2009)

| Clinical features | LR+ (95% CI) | LR- (95% CI) | Sensitivity (%) | Specificity (%) |
|--|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Age ≥ 50 [6] | 2.6 (1.9–3.5) | 0.35 (0.14–0.87) | 77 | 71 |
| Age > 50 [5] | 2.3 (1.3–4.2) | 0.43 (0.11–1.64) | 75 | 70 |
| Age ≥ 50 [8] | 1.9 (1.6–2.2) | 0.15 (0.03–0.71) | 94 | 52 |
| Age ≥ 50 [9] | 1.9 (0.6–6.0) | 0.68 (0.22–2.10) | 50 | 74 |
| Age ≥ 50 (pooled estimate) | 2.2 (1.8–2.7) | 0.34 (0.17–0.68) | 84 | 69 |
| Previous history of cancer [6] | 15.8 (6.9–35.8) | 0.69 (0.48–0.99) | 31 | 98 |
| Previous history of cancer [16] | 31.7 (18.2–55.2) | 0.06 (0.00–0.94) | 100 | 97 |
| Previous history of cancer (pooled estimate) | 23.7 (11.3–49.4) | 0.25 (0.01–9.19) | 55 | 98 |
| Not improved after 1 month [6] | 3.2 (1.5–7.0) | 0.75 (0.53–1.08) | 31 | 90 |
| Not improved after 1 month [5] | 3.1 (0.8–12.1) | 0.78 (0.44–1.38) | 25 | 90 |
| Not improved after 1 month (pooled estimate) | 3.0 (1.4–6.3) | 0.79 (0.58–1.07) | 29 | 90 |
| Unexplained weight loss [6] | 3.0 (1.0–9.3) | 0.87 (0.68–1.12) | 15 | 94 |
| No relief with bed rest [6] | 1.7 (1.2–2.2) | 0.22 (0.02–3.02) | 100 | 46 |
| Insidious onset [6] | 1.0 (0.7–1.6) | 0.94 (0.49–1.80) | 62 | 42 |
| Duration >1 month [6] | 2.6 (1.5–4.6) | 0.62 (0.36–1.06) | 50 | 81 |
| Recent back injury [6] | 0.2 (0.0–3.0) | 1.18 (1.06–1.30) | 0 | 82 |
| Thoracic pain [6] | 1.2 (0.4–3.7) | 0.96 (0.74–1.26) | 17 | 84 |
| Severe pain [6] | 1.7 (0.7–4.2) | 0.88 (0.65–1.20) | 23 | 85 |
| Muscle spasm [6] | 0.5 (0.2–1.6) | 1.25 (0.97–1.59) | 15 | 66 |
| Spine tenderness [6] | 0.4 (0.1–1.4) | 1.37 (1.07–1.75) | 15 | 60 |
| Neuromotor deficit [6] | 0.4 (0.0–6.5) | 1.06 (0.95–1.18) | 0 | 91 |
| Fever (temp ≥ 100 F) [6] | 1.8 (0.1–27.2) | 0.98 (0.89–1.09) | 0 | 98 |
| Neurological symptoms [12] | 7.5 (0.7–84.2) | 0.78 (0.35–1.73) | 0 | 97 |
| ESR ≥ 20 mm/h [6] | 2.3 (1.6–3.3) | 0.37 (0.13–1.09) | 78 | 67 |
| ESR ≥ 50 mm/h [6] | 18.0 (9.3–34.9) | 0.46 (0.23–0.92) | 56 | 97 |
| ESR ≥ 100 mm/h [6] | 55.6 (13.5–228.7) | 0.75 (0.53–1.08) | 22 | 100 |
| Anaemia [6] | 3.9 (2.3–6.7) | 0.53 (0.29–0.99) | 55 | 86 |
| Hematocrit < 30% [6] | 18.2 (3.5–95.4) | 0.88 (0.71–1.09) | 9 | 99 |
| WBC ≥ 12,000 [6] | 4.1 (1.3–12.5) | 0.80 (0.56–1.14) | 22 | 94 |
| Clinician judgement [12] | 12.6 (1.1–143.9) | 0.77 (0.34–1.70) | 0 | 98 |
| Clinician judgement [16] | 11.9 (4.8–29.6) | 0.58 (0.32–1.08) | 43 | 96 |
| Clinician judgement (pooled estimate) | 12.1 (4.9–29.8) | 0.66 (0.40–1.08) | 38 | 98 |
| Age ≥ 50 or unexplained weight loss or previous history of cancer or failure to improve over 1 month [6] | 2.4 (2.1–2.7) | 0.06 (0.00–0.91) | 100 | 60 |

Figura 10 LR, sensibilità e specificità degli indicatori considerati dalla revisione di Henschke 2007

| | Pre-test probability 1% | Pre-test probability 5% |
|---|---------------------------------|-------------------------------|
| | Post-test probability (%) | |
| Clinical feature | | |
| No relief with bed rest | 1.7 | 8.3 |
| Age \geq 50 | 2.2 | 10.4 |
| Duration of pain >1 month | 2.5 | 12.1 |
| Not improved after 1 month | 2.9 | 13.7 |
| Previous history of cancer | 19.2 | 55.7 |
| Laboratory test result | | |
| Anaemia | 3.8 | 17.1 |
| WBC \geq 12,000 | 3.9 | 17.9 |
| Hematocrit < 30% | 15.4 | 49.1 |
| ESR \geq 20 mm/h | 2.3 | 10.9 |
| ESR \geq 50 mm/h | 15.3 | 48.8 |
| ESR \geq 100 mm/h | 35.7 | 74.7 |
| Positive clinician judgement | 10.8 | 39.1 |
| Age \geq 50 or unexplained weight loss or previous history of cancer or failure to improve over 1 month | 2.3 | 11.3 |

Changes in the probability of cancer with a positive response to each red flag. Analysis is conducted for pre-test probabilities of 1 and 5%
ESR erythrocyte sedimentation rate, *WBC* white blood cell count

Figura 11 probabilità pre e post test per la presenza di cancro in caso di positività delle *red flags* valutate nello studio di Henschke 2007

Emergency referral (suspected malignant cord compression)

cancer or suspected cancer + **myelopathy** (i.e. weakness, sensory loss, urinary retention) → **ADMIT**

Urgent referral (suspected malignant epidural disease)

cancer + **suspicious pain** → **URGENT MRI**

which cancers are most at risk?

- **breast & prostate & lung** but a complication of most cancers
- known **bone metastases**

which pain is suspicious?

- **nerve root pain** – often described as tingling, burning, shooting, especially anterior thigh, around chest wall and posterior thigh
- localised back pain - especially **thoracic**
- **severe, progressive** pain, poorly responsive to medicines

Figura 12 Referral guideline proposta da Levack 2002

| | Prevalence in Patients with Underlying Cancer, i.e., Sensitivity (n*) | Prevalence in Patients Without Cancer, i.e., 1 – Specificity (n*) | Likelihood Ratio | Significance of Difference |
|--|---|---|------------------|----------------------------|
| History | | | | |
| Age ≥ 50 years | 0.77 (13) | 0.29 (1,939) | 2.7 | p = 0.0005 |
| Unexplained weight losst | 0.15 (13) | 0.06 (1,938) | 2.7 | NS† |
| Previous history of cancer | 0.31 (13) | 0.02 (1,936) | 14.7 | p < 0.001 |
| Sought medical care during past month, not improving | 0.31 (13) | 0.10 (1,962) | 3.0 | p = 0.05 |
| Tried bedrest, but no relief | 1.00 (4) | 0.54 (939) | 1.8 | NS |
| Insidious onset | 0.61 (13) | 0.58 (1,935) | 1.1 | NS |
| Duration of this episode > 1 month | 0.50 (12) | 0.19 (1,890) | 2.6 | p = 0.02 |
| Recent back injury (included lifting, fall, blow) | 0 (13) | 0.18 (1,952) | 0 | NS |
| Thoracic pain (vs. lumbar) | 0.17 (12) | 0.16 (1,920) | 1.1 | NS |
| Physical findings | | | | |
| Appears to be in severe pain | 0.23 (13) | 0.15 (1,869) | 1.6 | NS |
| Muscle spasm | 0.15 (13) | 0.34 (1,858) | 0.5 | NS |
| Spine tenderness | 0.15 (13) | 0.40 (1,850) | 0.4 | NS |
| Neuromotor deficit | 0 (12) | 0.09 (1,774) | 0 | NS |
| Fever (temperature ≥ 100°F) | 0 (13) | 0.02 (1,946) | 0 | NS |

*Exact numbers vary due to missing data or responses contingent on some prior action.

†Unexplained weight loss (by history) of more than 10 pounds in six months.

‡NS = not significant, p > 0.1.

Figura 13 Prevalenza delle caratteristiche cliniche valutate da Deyo 1988 in pazienti che lamentano LBP, con e senza cancro

| | Prevalence of Test Result in Patients with Underlying Cancer, i.e., Sensitivity (n*) | Prevalence of Test Result in Patients Without Cancer, i.e., 1 - Specificity (n*) | Likelihood Ratio | Significance of Difference |
|---|--|--|------------------|----------------------------|
| Erythrocyte sedimentation rate | | | | |
| ≥20 mm/hr | 0.78 (9) | 0.33 (999) | 2.4 | p = 0.01 |
| ≥50 mm/hr | 0.56 (9) | 0.03 (999) | 19.2 | p <0.0001 |
| ≥100 mm/hr | 0.22 (9) | 0.004 (999) | 55.5 | p <0.0001 |
| Anemia† | 0.54 (11) | 0.14 (1,089) | 4.0 | p = 0.0006 |
| Hematocrit <30% | 0.09 (11) | 0.006 (1,089) | 15.2 | p = 0.13 |
| WBC ≥ 12,000/cu mm | 0.22 (9) | 0.06 (528) | 3.5 | p = 0.21 |
| X-ray | | | | |
| Lytic or blastic lesion | 0.60 (10) | 0.005 (823) | 120.0 | p <0.0001 |
| Compression fracture | 0.20 (10) | 0.043 (823) | 4.6 | p = 0.10 |
| Either compression fracture or lytic/blastic lesion | 0.70 (10) | 0.047 (823) | 14.9 | p <0.0001 |

*Number of subjects varies because the test was not performed in all patients.

†Anemia was defined as a hematocrit less than 40% for men and less than 38% for women, the current standards in our clinical laboratory.

Figura 14 Prevalenza di alterazioni ematochimiche valutate da Deyo 1988 in pazienti che lamentano LBP, con e senza cancro

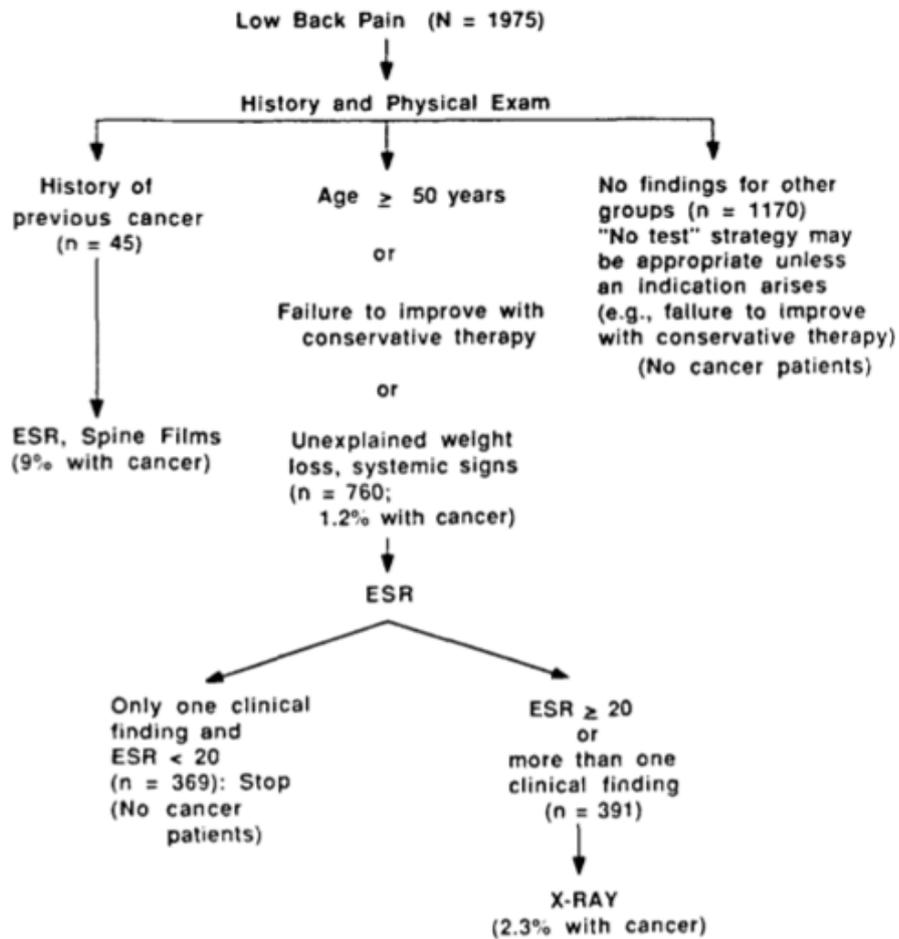


Figura 15 Algoritmo decisionale per l'invio di pazienti con LBP ad ulteriori accertamenti diagnostici per sospetta neoplasia (Deyo 1988)