



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. 2016/2017

Campus Universitario di Savona

“Red flag screening pathway”:

efficacia nell'identificare il cancro nella diagnosi differenziale fisioterapica in pazienti affetti da mal di schiena

Candidato:

Dott. Ft. Federico Tammaro

Relatore:

Dott. Mag.le Filippo Maselli

INDICE

Abstract	pag. 3
Introduzione	pag. 5
Materiali e metodi	pag. 6
Risultati	pag. 8
Discussione	pag. 24
Conclusioni	pag. 25
Bibliografia	pag. 28

ABSTRACT

Tipo di studio: revisione della letteratura

Obiettivo dello studio: gli obiettivi di questa tesi sono stati individuare ed analizzare i più importanti campanelli d'allarme (red flag) della patologia tumorale nei pazienti che, al momento del primo consulto, mimassero un mal di schiena muscoloscheletrico e, se possibile, costruire da tale analisi un percorso diagnostico differenziale specifico in fisioterapia per individuare tali pazienti in maniera tempestiva, affinché si possano riferire nel modo più veloce ed adeguato possibile.

Materiali e Metodi: la ricerca è stata effettuata consultando la banca dati Medline attraverso PubMed, per identificare tutti gli articoli in lingua inglese che avessero come obiettivo l'analisi delle red flag legate alla presenza di tumore in pazienti che presentano lombalgia. La ricerca è stata eseguita dal 15 giugno 2017 al 20 febbraio 2018. Le parole chiave utilizzate nella ricerca sono state: low back pain, back pain, LBP, backache, lumbago, lower back pain, neoplasms, metastasis, tumors, malignancy, red flag, diagnosis, mass screening, physical evaluation, observation. Sono stati inclusi tutti gli studi che hanno preso in considerazione le red flag legate al tumore in pazienti adulti che presentavano dolore lombare in ambito di cure primarie, secondarie e terziarie. Un solo autore ha estratto i dati sulla selezione dei partecipanti, sullo standard dell'indagine strumentale per la diagnosi del tumore e sul numero, tipologia e accuratezza statistica delle red flag prese in considerazione.

Risultati: utilizzando una singola stringa di ricerca sono stati trovati 3659 records ma dopo l'applicazione dei criteri di eleggibilità ne sono stati selezionati 12 articoli: 4 review e 8 studi osservazionali.

Discussione: dalla letteratura è emerso che solo quattro red flag sono state esaminate da più di uno studio: età maggiore di 50 anni, precedente storia di cancro, inspiegabile perdita di peso e fallimento del trattamento conservativo dopo 1 mese; la sensibilità di questa combinazione di red flag risulta essere del 100%. Nella maggior parte degli studi presenti in letteratura non sono riportati i dati riguardo l'accuratezza diagnostica delle red flag prese in considerazione, inoltre, è presente un'importante carenza di consenso tra le linee guida internazionali.

Conclusione: dalle attuali evidenze presenti in letteratura si può affermare che il fisioterapista, al fine di escludere la patologia neoplastica nei pazienti che lamentano mal di schiena, dovrebbe indagare, sia in fase anamnestica che nel corso della valutazione fisica e del trattamento, una

combinazione di red flag e non dovrebbe basare le sue decisioni cliniche sul reperimento di una sola di esse. Inoltre, da questa revisione emerge la necessità di ulteriori studi al fine di valutare l'accuratezza diagnostica delle diverse combinazioni di red flag maggiormente analizzate.

INTRODUZIONE

L'OMS afferma che nei prossimi anni la patologia tumorale sarà la prima causa di morte nella popolazione mondiale, superando le patologie cardiovascolari [1]. Questo dato fa riflettere sulla possibilità per il fisioterapista, che opera in accesso diretto, di poter incontrare nella propria pratica clinica sempre più spesso pazienti affetti da patologia tumorale che potrebbe simulare un disturbo muscoloscheletrico aspecifico come il mal di schiena, ma che tale non è.

La lombalgia (low back pain - LBP) è una causa comune di disabilità e uno dei principali motivi della spesa sanitaria in tutto il mondo, soprattutto nei paesi industrializzati [2]. Fino al 70% delle persone sperimenterà nella propria vita almeno un episodio di mal di schiena [2] ma nell'85% dei casi non è possibile identificare nessuna patologia specifica [3]. La difficoltà nel fornire una diagnosi definitiva ha dato origine al termine *lombalgia aspecifica (non specific low back pain)* che rappresenta la netta maggioranza dei casi e, generalmente, ha una prognosi positiva [2]. Tuttavia, una piccola percentuale di pazienti può presentare LBP come manifestazione iniziale di una patologia più grave, come la neoplasia spinale e la frattura vertebrale (le più frequenti), l'infezione o la sindrome della cauda equina [1]. Meno dell'1% dei pazienti che si presentano con lombalgia in accesso sanitario diretto avrà come causa del dolore una neoplasia spinale (tumore vertebrale primario o metastasi vertebrali) [4,5]. La colonna vertebrale è più frequentemente colpita da metastasi che da tumori primari [5]. Circa il 10% di tutti i tumori hanno, come manifestazione iniziale, un coinvolgimento della colonna vertebrale (cancro al seno, ai polmoni o alla prostata) [6,7].

Con l'obiettivo di individuare queste gravi patologie nei pazienti con LBP le linee guida raccomandano l'attenta valutazione della presenza di campanelli d'allarme definiti nella letteratura red flag [3]. Le red flag sono tutti quei segni e sintomi emersi dalla storia clinica del paziente e dall'esame obiettivo che si ritiene possano essere associate a un rischio più elevato di presenza di patologia grave nel paziente esaminato [8].

A causa dell'importanza di identificare in accesso diretto i pazienti con lombalgia causata da neoplasie spinali e la relativa esiguità di dati riguardo l'accuratezza diagnostica delle red flag nelle linee guida cliniche [9], abbiamo eseguito una revisione della letteratura, al fine di valutare ed analizzare la qualità degli studi riguardanti l'argomento. Gli obiettivi della tesi sono stati individuare ed analizzare le più importanti red flag legate alla patologia tumorale in pazienti che, al momento del consulto, mimassero un mal di schiena e, se possibile, costruire un percorso diagnostico differenziale specifico in fisioterapia per individuare tali pazienti in maniera tempestiva, affinché possano seguire un iter diagnostico-terapeutico corretto ed immediato.

MATERIALI E METODI

È stata eseguita una ricerca della letteratura per identificare tutti gli articoli che hanno preso in considerazione le red flag legate alla presenza di tumore in pazienti che presentassero lombalgia in ambito di accesso diretto. La ricerca è stata svolta dal 15 giugno 2017 al 20 febbraio 2018, sul database elettronico MEDLINE, attraverso PubMed. Non sono stati messi limiti all'anno di pubblicazione. L'articolo più recente è stato pubblicato il 23 giugno 2016 [9] mentre il più datato risale all'aprile del 1988 [10]. Le parole chiave utilizzate nella ricerca sono state:

- MeSH terms: low back pain, back pain, neoplasms, metastasis, diagnosis, mass screening, physical evaluation, observation;
- Free words: LBP, backache, lumbago, lower back pain, tumors, malignancy, red flag.

Un solo autore ha analizzato i titoli e gli abstract di tutti gli studi identificati dalla ricerca al fine di escludere quelli che erano chiaramente non aderenti allo scopo della revisione.

Criteri di inclusione

Sono stati inclusi tutti gli studi in lingua inglese ed italiana che hanno riportato i risultati della storia e degli esami fisici per individuare la presenza di tumore in pazienti che presentavano dolore lombare in ambito di accesso sanitario. Al fine di validare tale capacità di diagnosi differenziale si è confrontata la presenza delle red flag con gli standard diagnostici strumentali (bioimmagini) di riferimento ovvero la radiografia, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). Sono stati inclusi tutti gli studi con *abstract* e *full-text* disponibili che appartenevano ad una delle seguenti tipologie: studi osservazionali, revisioni e revisioni sistematiche della letteratura e che prendevano in considerazione una popolazione di soggetti adulti affetti da ogni tipo di tumore che simulasse una lombalgia aspecifica. Inoltre, gli studi inclusi nella review dovevano riportare i dati relativi all'accuratezza diagnostica delle red flag prese in considerazione.

Estrazione dei dati e valutazione della qualità degli studi

Dagli studi che hanno superato i criteri di eleggibilità, un solo autore ha estratto i dati sulla: tipologia di studio, popolazione dello studio, selezione dei partecipanti, tipologia d'indagine strumentale per la diagnosi del tumore e numero, tipologia ed accuratezza statistica delle red flag prese in considerazione.

L'autore, ha utilizzato la checklist AMSTAR [11] versione di 11 items al fine di valutare il “risk of bias” delle revisioni, mentre ha utilizzato la NEW CASTLE OTTAWA SCALE [12] per gli studi osservazionali (studi di coorte e caso controllo).

Criteri di esclusione:

Sono stati esclusi tutti quegli studi in cui non vi era un confronto tra storia e valutazione del paziente rispetto al risultato di un esame diagnostico di riferimento. Sono stati esclusi come tipologia di studio i case report. La selezione finale è stata basata sulla lettura e analisi completa del testo della pubblicazione.

Inoltre, sono stati esclusi gli studi ritenuti di bassa qualità, cioè le revisioni il cui punteggio non superava 4 punti su 11 rispetto alla checklist *AMSTAR (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews)* e gli studi osservazionali la cui valutazione non superava i 3 punti su 9 nella *NEW CASTLE OTTAWA SCALE*.

RISULTATI

Selezione degli studi

La stringa di ricerca utilizzata è visibile nella *Tabella 1*.

	Patients		I / E(intervention/exposure)		Outcome
Mesh terms	"low back pain"[Mesh] "back pain"[Mesh]		neoplasms [Mesh] neoplasms metastasis[Mesh]		diagnosis [Mesh] diagnostic imaging [Mesh] mass screening [Mesh] "physical examination" [Mesh] "diagnostic Tests" [Mesh] "physical evaluation" [Mesh] palpation [Mesh] observation [Mesh]
	OR		OR		OR
Termini liberi	"low back pain" "back pain" [Title/Abstract] "LBP Backache" [Title/Abstract] lumbago [Title/Abstract] backpain [Title/Abstract] "lower Back Pain" [Title/Abstract] "back disorder*" [Title/Abstract]	AND	neoplasms neoplasia* [Title/Abstract] tumor* [Title/Abstract] cancer* [Title/Abstract] malignancy [Title/Abstract] metastas* [Title/Abstract]	AND	red flag [Title/Abstract] screening* [Title/Abstract]

Tabella 1 - Descrizione per la costruzione della stringa di ricerca.

Inizialmente sono stati trovati 3659 records, di questi, dopo l'applicazione dei criteri di eleggibilità ne sono stati esclusi 3646 di cui 745 case report. L'ultima selezione, che ne ha escluso uno [13], è stata eseguita sulla lettura dei full text e sulla valutazione della qualità degli stessi. Pertanto, sono stati selezionati 12 articoli: 4 review e 8 studi osservazionali di cui 5 retrospettivi e 3 prospettici (vedi *Tabella 2*). La strategia di selezione è rappresentata dalla Flowchart in *Figura 1*. Per ogni revisione sono stati estrapolati dati e informazioni riguardanti l'obiettivo, i criteri di inclusione, il metodo, i risultati e le conclusioni.

Per ogni studio osservazionale, invece, è stata completata una tabella con le seguenti informazioni: disegno dello studio, partecipanti, outcome/standard di riferimento, numero e tipologie di red flag e conclusioni.

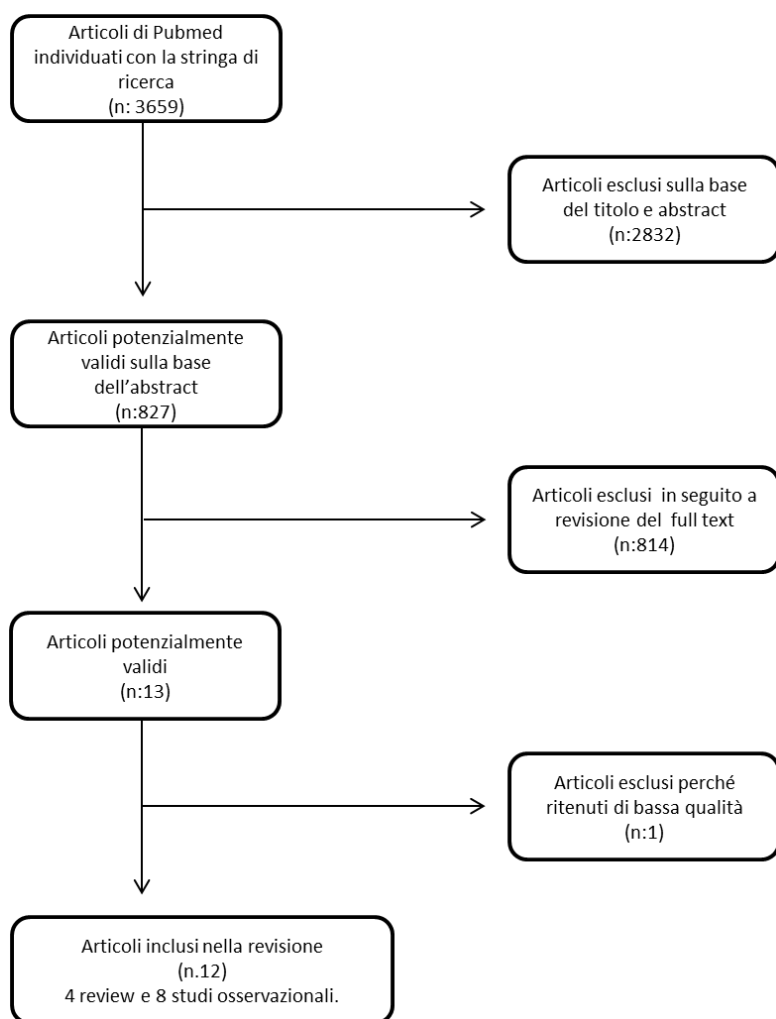


Figura 1 - Diagramma di flusso della strategia di ricerca.

Revisioni	Studi osservazionali	
	Retrospettici	Prospettici
Henschke 2007	M. Pena 1992	Deyo 1998
Downie 2013	Jacobson 1997	Donner 2006
Henschke 2013	Reinus 1998	Henschke 2009
Verhagen 2016	Leerar 2007	
	Cook 2012	

Tabella 2 - Studi inclusi nella revisione.

Qualità metodologica degli studi inclusi

Revisioni della letteratura

La valutazione della qualità metodologica delle revisioni è stata effettuata tramite la scala di misura *AMSTAR* i cui risultati sono riassunti in *Tabella 3*. Tutte le revisioni hanno fornito anticipatamente il disegno dello studio e i criteri di inclusione; in tre revisioni [8,14,15] la valutazione della qualità degli studi e l'estrazione dei dati è stata condotta indipendentemente da tre operatori; mentre in una [9] questo dato non è chiaro. Tutte le revisioni si sono basate su un'ampia e metodica ricerca bibliografica attraverso i database elettronici MEDLINE (PubMed), OLDMEDLINE (PubMed), EMBASE, e CINAHL (Ebsco) ma solo in una revisione del 2007 [14] hanno utilizzato anche la "grey literature". In tutte le revisioni, tranne in una [15], è presente una lista degli studi inclusi ed esclusi. Ma in tutti gli studi non vengono chiariti gli aspetti di conflitto d'interesse che potrebbero influenzare i risultati degli stessi.

	Was an 'a priori' design provided?	Was there duplicate study selection and data extraction?	Was a comprehensive literature search performed?	Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?	Was a list of studies (included and excluded) provided?	Were the characteristics of the included studies provided?	Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	Was the likelihood of publication bias assessed?	Was the conflict of interest included?
Verhagen 2006	Yes	N. A.	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	N. A.
Henschke 2007	Yes	Yes	Yes	C. A.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Downie 2013	Yes	Yes	Yes	No	N. A.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	C. A.
Henschke 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	C. A.

Tabella 3 - AMSTAR. Sintesi della valutazione della qualità metodologica delle revisioni.

Legenda: C. A. = Can't answer, N. A. = Not applicable. Il punteggio è dato dalla somma degli items valutati positivamente (Yes).

Studi osservazionali

La valutazione della qualità metodologica degli studi osservazionali è stata eseguita utilizzando la scala di misura *NEW CASTLE OTTAWA SCALE* [12], i cui risultati sono mostrati in *Tabella 4*. La maggior parte degli studi inclusi ha dimostrato di avere una buona rappresentatività della coorte dei pazienti coinvolti e di possedere un'affidabile standard dell'outcome di riferimento (radiografia, risonanza magnetica, tomografia computerizzata). Complessivamente, la metà degli studi inclusi [10,16,17,18,19] ha soddisfatto 5 degli 11 item della scala di misura e due studi [20,21] ne hanno soddisfatti sei.

	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at the start	Comparability of cohort on the basis of the design	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts
Deyo 1988	A	A	A	N	A	A	N	I
M. Pena 1992	A	A	N	A	N	A	A	N
Jacobson 1997	A	A	A	N	A	A	N	I
Reinus 1998	A	A	A	A	I	N	A	N
Donner 2006	A	A	N	A	N	N	A	I
Leerar 2007	A	A	A	A	AA	A	N	N
Henschke 2009	A	A	A	A	AA	A	N	N
Cook 2011	A	A	A	A	N	A	I	N

Tabella 4 - NEW CASTLE OTTAWA. Sintesi della valutazione della qualità metodologica degli studi osservazionali.

Legenda: A=adeguato, I=inadeguato, N=non chiaro. Il punteggio è dato dalla somma degli items giudicati "adeguati" (A).

CARATTERISTICHE DELLE REVISIONI INCLUSE NELLO STUDIO

In una revisione del 2006 [9] hanno individuato e esaminato, attraverso la revisione delle più importanti e valide linee guida internazionali le red flag legate a gravi patologie in pazienti che presentavano lombalgia in ambito di cure primarie. La patologia più comunemente citata nelle linee guida è stata la neoplasia (9 LG). Delle 16 LG selezionate (tutte pubblicate dal 2000 al 2015 in 15 differenti paesi) 5 non hanno fornito alcun riferimento per supportare la scelta delle red flag (Austria, Malesia, Norvegia, Filippine, Spagna), 3 hanno presentato un riferimento in generale ed 8 hanno basato la loro scelta solo sul consenso di esperti o su linee guida precedenti (Australia, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Regno Unito, USA). La maggior parte delle linee guida ha presentato due red flag per tumore ("storia di cancro" aumenta la probabilità di avere un tumore dallo 0,7% (pretest) al 33% (IC 95% 22-46%) e "inspiegabile perdita di peso") ma i dati sull'accuratezza diagnostica delle red flag sono stati forniti raramente [9]. In generale è stata presentata una grande varietà di red flag ma con una carenza di consenso tra le linee guida.

In una revisione del 2007 [14], invece, hanno descritto e valutato l'accuratezza delle caratteristiche cliniche e dei test utilizzati per lo screening di tumore nei pazienti con lombalgia. Gli studi che sono stati presi in considerazione in questa review dovevano aver studiato una coorte di pazienti che lamentavano la lombalgia come sintomo principale, aver usato un adeguato standard diagnostico di riferimento e aver segnalato sufficienti dati sulla precisione diagnostica dei test. 6 studi hanno valutato 22 diverse red flag. La prevalenza di tumore variava dallo 0,1 al 3,5% e solo 4 red flag sono state studiate da più di uno studio: età maggiore di 50 anni, precedente storia di cancro, inspiegabile perdita di peso e fallimento del trattamento conservativo dopo 1 mese. Questa combinazione di red flag ha una sensibilità calcolata del 100% [14]. Anche le red flag “precedente storia di cancro” (LR + = 23,7), ESR elevato (LR + = 18,0), ridotto ematocrito (LR + = 18,2) e giudizio del clinico (LR + = 12,1) sono correlate ad un aumento della probabilità che il tumore sia la causa della lombalgia [14].

Gli stessi autori, nel 2013 [8], hanno valutato, prendendo come punto di riferimento iniziale la precedente revisione sistematica [14], l'accuratezza diagnostica delle red flag e dei test utilizzati per individuare la presenza di tumore in pazienti affetti da lombalgia in ambito di cure primarie e secondarie. L'obiettivo secondario di questa review è stato quello di valutare l'influenza di fonti di eterogeneità sulla precisione diagnostica delle red flag correlato alla neoplasia spinale come, per esempio, l'influenza dell'ambiente sanitario (assistenza primaria o secondaria). Sono stati inclusi tutti gli studi che hanno valutato pazienti adulti che si sono presentati in ambito di cura primaria o

secondaria a causa di lombalgia e che presentano sufficienti dati per consentire il calcolo dell'accuratezza diagnostica (sensibilità e specificità) delle red flag prese in considerazione. Sono stati esclusi, invece, quelli in cui più del 10% dei pazienti reclutati possedeva già una diagnosi di tumore. La qualità metodologica di ciascuno studio è stata valutata da due differenti autori utilizzando lo strumento valutativo QUADAS [22]. I disaccordi sono stati risolti discutendo e, se necessario consultando un terzo autore di revisioni. Per ciascuna red flag sono stati estratti i dati rappresentanti le prestazioni diagnostiche e sono state compilate le tabelle diagnostiche 2x2 con sensibilità e specificità. La ricerca elettronica ha prodotto 2082 articoli. Dopo la lettura dei titoli e degli abstract sono stati selezionati 66 articoli. Di questi solo uno [14] è una revisione sistematica. Dopo aver esaminato il testo completo dei 66 articoli selezionati, entrambi gli autori hanno concordato l'inclusione di soli otto studi. In seguito, a causa della scarsa metodologia, sono stati esclusi due studi caso-controllo. Il raggruppamento dei risultati di sensibilità e specificità riportati dagli studi ha mostrato sufficiente omogeneità clinica. Tuttavia, a causa del numero limitato degli studi e dell'eterogeneità nella progettazione non è stato possibile calcolare i dati riguardo l'accuratezza diagnostica. I dati disponibili, anche se limitati, suggeriscono che solo una red flag (precedente storia di cancro), se usata isolatamente, aumenta significativamente la probabilità che la lombalgia del paziente sia causata da un tumore. Le red flag insorgenza spontanea, età maggiore a 50 anni e fallimento del trattamento conservativo dopo un mese hanno alti valori di falsi positivi [8]. Tutte le red flag sono state valutate separatamente ma nessuno studio ha presentato dati su una combinazione di test per identificare la neoplasia spinale. Una soluzione più pragmatica è considerare la possibilità della presenza di tumore (anche alla luce della sua bassa prevalenza in ambito di cure primarie) solo nel caso risultasse positiva una combinazione di red flag.

In uno studio del 2013 [15] hanno valutato l'accuratezza diagnostica delle red flag legate alla frattura o alla neoplasia nei pazienti che presentano lombalgia in cure primarie, secondarie e terziarie. Sono stati inclusi tutti gli studi che confrontano le red flag legate alla neoplasia con uno standard diagnostico di riferimento. In seguito, per ciascuna red flag, è stata calcolata l'accuratezza diagnostica e la probabilità post-test. Lo standard di riferimento al fine di diagnosticare il tumore è stata la RMN o un lungo follow-up clinico (più di 6 mesi). Gli studi inclusi nella review sono stati 14 (8 riguardanti le cure primarie, 2 quelle secondarie e 4 quelle terziarie) ma solo 5 studi hanno calcolato i dati valutando la combinazione di varie red flag. Il raggruppamento dei dati non è stato possibile a causa dell'eterogeneità degli stessi. Nelle linee guida internazionali, al fine di individuare la presenza di tumori sono riportate 24 red flag ma solo un piccolo sottogruppo di queste possiede le prove riguardo all'affidabilità statistica. La red flag con la più alta probabilità post-test legata alla

presenza di tumore è "storia pregressa di tumore" che possiede, secondo la linea guida dell'American College of Physicians, una probabilità post-test del 7% (95% IC dal 3% al 16%) nelle cure primarie e 33% (IC dal 22% al 46%) in ambito di cure di emergenza [15]. Le red flag classificate a "minor rischio" nella stessa linea guida sono: età avanzata, inspiegabile perdita di peso e mancato miglioramento della sintomatologia dopo un mese che hanno valori di probabilità post-test del 3% [15]. Questi risultati suggeriscono la necessità di una revisione di molte linee guida attuali.

Le caratteristiche delle revisioni sono riassunte nella tabella sinottica (*Tab.5*).

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI INCLUSI NELLO STUDIO

Le red flag più comuni, individuate e valutate da quattro studi [10,17,20,21] sono “età superiore a 50 anni” e “storia di tumore”. Nei due studi eseguiti in ambito di cliniche riabilitative [10,21] la specificità (IC 95%) della red flag “età superiore a 50 anni” era compresa tra 0,66 (0,63-0,69) e 0,74 (0,70-0,78), la sensibilità variava da 0,50 (0,01-0,99) a 0,77 (0,46-0,95) con un LR + che variava da 1,92 a 2,65 [8]. Le red flag “nessun miglioramento del dolore dopo un mese” [10,21], e “perdita di peso inspiegabile” [10] sembravano avere un’alta specificità tra gli studi. Invece “insorgenza spontanea” del dolore e “nessun sollievo a letto” sono le red flag che possiedono i più bassi valori di specificità. Solo uno studio [10] ha discusso l'accuratezza diagnostica di una combinazione di possibili red flag. Questo studio ha riportato nella discussione che una combinazione di età superiore a 50 anni, storia di cancro, perdita di peso inspiegabile e nessun miglioramento nonostante il trattamento ha una sensibilità del 100% per la rilevazione della neoplasia. Non sono stati forniti ulteriori dati su questa combinazione di test. In uno studio [16] hanno cercato di indagare le motivazioni del notevole ritardo dell'esecuzione della diagnosi di tumore spinale intradurale dall'insorgenza dei primi sintomi (lombalgia e deficit neurologici degli arti inferiori). In questo studio l'autore ha suddiviso i sintomi dei pazienti in due categorie: i sintomi iniziali e i sintomi documentati a diagnosi di cancro già avvenuta. Il 50% dei pazienti a cui verrà diagnosticato il tumore, al primo consulto medico soffriva già di lombalgia, il 23% di dolore all'arto inferiore e il 4% di incontinenza urinaria. La debolezza agli arti inferiori è stato il primo sintomo per il 50% dei pazienti con meningioma e solo il 5,3% affermava di avere dolore notturno [16]. Al momento della diagnosi il 60% dei pazienti soffriva di debolezza degli arti inferiori (93% nei casi di meningioma), il 54% possedeva alterazioni della sensibilità e il 44% soffriva di problematiche d'incontinenza [16]. Un punto di forza di questo studio è rappresentato dalla vastità della popolazione presa in considerazione (1,5 milioni di casi in 11 anni) mentre il maggior limite risiede nel fatto che sono stati presi in considerazione pazienti affetti solo da tumore spinale intradurale.

In un altro studio [19] hanno dimostrato come la presenza del sintomo dolore durante un tradizionale esame del movimento attivo della colonna lombare non è specifico per ipotizzare e identificare serie patologie come il cancro.

In uno studio del 2006 [23] hanno valutato la validità diagnostica della familiarità del sintomo lombalgia correlata alla presenza di cancro. Il questionario somministrato, tramite cui è stato eseguito lo screening, includeva la domanda: "Il mal di schiena è un tuo sintomo familiare?" a cui si poteva semplicemente rispondere "sì" o "no". Al follow-up di 12 mesi i pazienti sono stati

intervistati rispetto alle condizioni e alle cause alla base della loro lombalgia. Se l'intervista fosse risultata positiva si procedeva con la raccolta dettagliata degli aspetti riguardante la diagnosi e il trattamento (visite, indagini strumentali, trattamenti, farmaci). Un comitato di riferimento composto da due medici specialisti esperti e uno studente di medicina ha esaminato le prove raccolte per ciascun paziente, sulla base delle quali, i pazienti sono stati giudicati affetti da una grave patologia o meno. È stato identificato un solo caso (0,07%) di neoplasia spinale [23]. In conclusione, il numero di pazienti affetti da tumore è stato troppo piccolo per ottenere una stima attendibile dell'accuratezza diagnostica, ma è emerso che la somministrazione del questionario preso in considerazione non è raccomandata per individuare i pazienti con tumore che soffrono di lombalgia.

In uno studio del 2007 [20] hanno valutato la presenza di red flag in una popolazione di 160 pazienti che si è presentata a causa di lombalgia in una delle sei cliniche riabilitative private in Washington. Il secondo obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la capacità dei fisioterapisti di seguire in modo metodico le indicazioni riportate nelle più importanti linee guida rispetto alla gestione del paziente che soffre di lombalgia in ambito di cure primarie. Quasi il 50% dei pazienti ha eseguito fisioterapia con una diagnosi non specifica di lombalgia; poco più del 50% dei pazienti è stato valutato da un medico di famiglia e il 12% non ha avuto alcuna diagnosi. Tutti i partecipanti a questo studio provengono da cliniche private statunitensi che condividono lo stesso database. I 16 fisioterapisti che hanno esaminato i 160 pazienti possiedono un'esperienza di lavoro che variava da 1 a 30 anni, con una media di 11,7 anni ($DS \pm 9,9$ anni). Tre fisioterapisti (18,8%) erano certificati dal Board of Physical Therapy. Sei terapisti (37,5%) hanno riferito di aver preso parte a un corso di specializzazione post-laurea in ambito valutativo e di screening. Infine i risultati della valutazione sono stati confrontati con esami di riferimento standard (RX e RMN). Le red flag prese in considerazione in questo studio sono state 11: età maggiore a 50 anni, inspiegabile perdita di peso, dolore notturno e costante, storia di cancro, disfunzione della funzione vescicale, febbre, anestesia/parestesia a sella, deficit neurologici periferici agli arti inferiori, infezione recente, trauma e stato di immunosoppressione. Nel 98% dei pazienti con lombalgia i fisioterapisti hanno individuato la presenza di 7 delle 11 red flag prese in considerazione. La documentazione delle red flag era esauriente in alcune aree, ma mancava in altre. Le red flag più documentate sono state: età maggiore di 50 anni, storia di cancro e dolore notturno, invece, quelle meno documentate in questo studio sono state perdita di peso, infezione recente e febbre / brividi [20].

Le caratteristiche degli studi osservazionali sono riassunte nella tabella sinottica (*Tab. 6*).

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI - Revisioni

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Obiettivo	Criteri di inclusione	Metodo	Risultati	Conclusioni
Henschke N. 2007	Revisione sistematica.	L'obiettivo dello studio è valutare e descrivere l'accuratezza delle caratteristiche cliniche e dei test utilizzati per lo screening di tumore nei pazienti con lombalgia.	Sono stati inclusi tutti gli studi che hanno preso in considerazione una coorte di pazienti con lombalgia, hanno utilizzato un adeguato standard di riferimento e hanno dimostrato sufficienti dati sulla precisione diagnostica dei test.	Due autori hanno eseguito indipendentemente la valutazione della qualità metodologica e l'estrazione dei dati al fine di calcolare l'LR+ e LR-.	6 studi hanno valutato 22 diverse red flag. Quelle prese in considerazione sono: età > 50 anni, una precedente storia di cancro, inspiegabile perdita di peso, fallimento del trattamento conservativo dopo 1 mese, ESR elevato e giudizio clinico complessivo.	La prevalenza di tumore variava dallo 0,1 al 3,5%. Le red flag più importanti sono: precedente storia di cancro, VES elevata, ematocrito ridotto, e giudizio del clinico.
Downie A. 2013	Revisione sistematica.	Valutare l'accuratezza diagnostica delle red flag legate alla frattura o alla neoplasia nei pazienti che presentano lombalgia in cure primarie, secondarie e terziarie.	Sono stati inclusi tutti gli studi che confrontano le red flag legate alla frattura e alla neoplasia con uno standard di riferimento.	La valutazione della qualità degli studi e l'estrazione dei dati è stata condotta indipendentemente da tre operatori. Per ciascuna red flag è stata calcolata l'accuratezza diagnostica e la probabilità post-test. Lo standard di riferimento al fine di diagnosticare il tumore è stata la RMN o un lungo follow up clinico.	Gli studi inclusi nella review sono stati 14. Le red flag prese in considerazione sono state 53; ma solo 5 studi hanno calcolato i dati valutando la combinazione di varie red flag. Il raggruppamento dei dati non è stato possibile a causa dell'eterogeneità degli stessi.	Questi risultati suggeriscono la necessità di una revisione di molte linee guida attuali. La red flag con la più alta probabilità post-test legata alla presenza di tumore è stata "storia pregressa di tumore".

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Obiettivo	Criteri di inclusione	Metodo	Risultati	Conclusioni
Henschke N. 2013	Revisione sistematica.	L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di valutare l'accuratezza diagnostica delle red flag legate alla neoplasia identificate attraverso la storia del paziente e l'esame clinico in soggetti che presentano lombalgia.	Sono stati presi in considerazione tutti gli studi osservazionali che presentano sufficienti dati per consentire il calcolo dell'accuratezza diagnostica (sensibilità e specificità) delle red flag prese in considerazione.	Per ciascuna red flag sono stati estratti i dati rappresentanti le prestazioni diagnostiche e sono state compilate le tabelle diagnostiche 2x2 con sensibilità e specificità. A causa del numero limitato di studi e di eterogeneità nella progettazione è stato possibile eseguire solo un'analisi descrittiva dei risultati, compresa la prevalenza della neoplasia spinale.	Gli autori hanno concordato l'inclusione di soli otto studi. In seguito, a causa della scarsa metodologia, sono stati esclusi due studi caso-controllo. Le red flag prese in considerazione sono state: precedente storia del cancro, età > 50 anni e fallimento del trattamento conservativo dopo un mese hanno alti tassi di falsi positivi. Inoltre è emersa una sostanziale mancanza di dati al fine di sostenere o confutare l'utilizzo clinico di queste red flag.	I dati limitati disponibili suggeriscono che solo una red flag (precedente storia del cancro) se usata isolatamente aumenta significativamente la probabilità che la lombalgia del paziente sia causata da un tumore. Le red flag insorgenza spontanea, età > 50 anni e fallimento del trattamento conservativo dopo un mese hanno alti tassi di falsi positivi. Inoltre è emersa una sostanziale mancanza di dati al fine di sostenere o confutare l'utilizzo clinico di queste red flag.
Verhagen P. 2016	Revisione delle linee guida internazionali.	Lo scopo di questo studio era identificare e confrontare in modo descrittivo le red flag approvate nelle linee guida per l'individuazione di patologie gravi nei pazienti che presentano lombalgia alle cure primarie.	Sono state prese in considerazione tutte le linee guida incentrate sulla gestione dei pazienti con lombalgia in un contesto di assistenza primaria o multidisciplinare.	Sono state prese in considerazione le LG più recenti di ogni nazione: ne sono state selezionate 16. Abbiamo estratto i dati sul numero e sul tipo di red flag per l'identificazione dei pazienti con maggiore probabilità di avere una grave patologia. Inoltre, abbiamo estratto i valori sull'accuratezza diagnostica di ogni red flag (sensibilità /specificità, valori predittivi, ecc.).	Sono state selezionate 16 linee guida, tutte pubblicate tra il 2000 e il 2015 da 15 differenti paesi. Le patologie più comunemente indicate nelle linee guida sono state neoplasia (9 linee guida) e frattura (9 linee guida). Sono state trovate 46 diverse red flag malignità, fratture, infezione e sindrome della cauda equina. I dati sull'accuratezza diagnostica sono stati raramente forniti.	Tutte le linee guida raccomandano l'utilizzo di red flag per lo screening dei pazienti con sospetto di gravi patologie; ma nessuna delle linee guida ha fornito una definizione dettagliata di ogni red flag né una descrizione precisa di quando una red flag dovrebbe essere considerata positiva.

Tabella 5 – Revisioni incluse nello studio.

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI – Studi osservazionali

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Partecipanti	Outcome/standard di riferimento	Numero e tipologie di Red flag	Risultati e discussione
Deyo R. 1988	Studio di coorte prospettico.	1975 pazienti con un'età media di 39,5 anni (range 15-86 anni, DS = 15,4) hanno fatto richiesta di un trattamento per lombalgia nella clinica riabilitativa dell'ospedale cittadino di Seattle. I partecipanti alla prima visita sono stati sottoposti a anamnesi e esame fisico.	Al fine di identificare i pazienti che hanno dimostrato di avere un tumore maligno sottostante, ogni nome dei partecipanti è stato cercato nel registro dei tumori almeno sei mesi dopo la visita.	9 red flag: Età > 50 anni, inspiegabile perdita di peso, pregressa storia di cancro, trattamento conservativo > 1 mese fallito, deficit neuromotorio, febbre, nessuno sollievo a letto, dolore con insorgenza spontanea, presenza di spasmo muscolare.	Nel registro dei tumori sono stati trovati 38 partecipanti. Solo in 13 casi (0,66%) il tumore è stato considerato la causa della lombalgia. Il dato più significativo che riporta questo studio è che una combinazione di più red flag come età superiore a 50 anni, storia di cancro, l'inspiegabile perdita di peso o il mancato miglioramento con la terapia conservativa hanno una sensibilità del 100%.
M. Pena 1992	Studio di coorte retrospettivo.	I partecipanti a questo studio sono stati gli 57 pazienti con diagnosi di tumore spinale intradurale individuati in una popolazione di circa 1,5 milioni di persone tra il 1978 e il 1988 negli ospedali di Manchester e Salford.	I tumori sono stati diagnosticati tramite l'esame del fluido cerebrospinale.	Sintomi iniziali: lombalgia, dolore all'arto inferiore, incontinenza urinaria, perdita di forza e dolore notturno. Sintomi al momento della diagnosi: debolezza degli arti inferiori, alterazioni della sensibilità e problematiche d'incontinenza.	Il ritardo nella diagnosi di tumore deriva dal fallimento della valutazione in pazienti con lombalgia e/o deficit neurologici di lunga durata. Infatti, per esempio, la durata media dei sintomi dei tumori della cauda equina è di 2 anni e il 30% arriva a 5 anni. Il limite di questo studio è che prende in considerazione pazienti affetti solo da tumore spinale intradurale.

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Partecipanti	Outcome/standard di riferimento	Numero e tipologie di Red flag	Risultati e discussione
Jacobson A. 1997	Studio osservazionale retrospettivo.	Sono stati esaminate retrospettivamente, nel reparto di radiologia dell'ospedale Medical Centre di Seattle, i risultati di 3733 scintigrafie ossee eseguite durante un periodo di 7 anni (1988-1994) di pazienti con nuove o ricorrenti lomalgie e senza precedente diagnosi di tumore.	L'esame utilizzato in questo studio è stata la scintigrafia ossea. Tutte le diagnosi di tumore erano basate su esami istologici (biopsia) o esami di autopsia.	Età > 50 anni.	Nei pazienti di età pari o superiore a 50 anni, l'utilizzo della scintigrafia ossea per l'identificazione della neoplasia occulta è sufficiente per giustificare il suo uso nell'indagine sulla causa dei sintomi muscolo-scheletrici.
Reinus W. 1998	Studio osservazionale di coorte retrospettivo.	Tutti i 482 pazienti dello studio (314 donne e 168 uomini) con età media di 56 anni (range 17-98 anni) che si sono presentati con sintomo di lomalgia e sono stati sottoposti ad almeno una radiografia del rachide lombosacrale in un pronto soccorso di II livello (USA).	Lo standard di riferimento di questo studio è la radiografia della colonna lombosacrale in proiezioni latero-laterale, antero-posteriore e oblique. Tutti gli esami sono stati interpretati da radiologi esperti specializzati in radiologia muscolo-scheletrica.	Storia di tumore, febbre, deficit neurologici.	Le principali indicazioni per le radiografia lombosacrale sono state la lomalgia (92%) e il trauma (36%). Nel 42% dei casi sono state citate preoccupazioni relative al contenzioso medico-legale e assicurativo. Nell'88% dei pazienti era presente un deficit neurologico mentre si sono identificati 7 casi (1,45%) di neoplasie spinali. In conclusione questo studio suggerisce che si dovrebbe eseguire una radiografia nei casi di storia di trauma e/o in soggetti con dolore lombare e che hanno una pregressa storia di neoplasia.

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Partecipanti	Outcome/standard di riferimento	Numero e tipologie di Red flag	Risultati e discussione
Donner B. 2006	Studio di coorte prospettico.	1353 pazienti con un'età media di 49 anni (range 20-91 anni).	Intervista al follow-up di 12 mesi.	Familiarità del sintomo lombalgia.	È stato identificato un caso (0,07%) di neoplasia spinale; il numero di pazienti affetti da tumore è stato troppo piccolo per ottenere una stima attendibile dell'accuratezza diagnostica. Ma è emerso che la somministrazione del questionario preso in considerazione non è raccomandata per individuare i pazienti con tumore che soffrono di lombalgia.
Leerar P. 2007	Studio osservazionale retrospettivo.	I pazienti di questo studio sono stati 160: 69 uomini (43%) e 91 donne (57%) di età compresa tra 15 e 81 anni con una media di 47,6 anni (SD $\pm$ 15,5 anni). Quasi il 50% dei pazienti ha eseguito fisioterapia con una diagnosi non specifica di lombalgia poco più del 50% dei pazienti è stato valutato da un medico di famiglia e il 12% non ha avuto alcuna diagnosi. Tutti i partecipanti a questo studio provengono da 6 cliniche private statunitensi che condividono lo stesso database.	I 16 fisioterapisti che hanno esaminato i 160 pazienti possiedono un'esperienza di lavoro che variava da 1 a 30 anni, con una media di 11,7 anni (DS $\pm$ 9,9 anni). Tre fisioterapisti (18,8%) erano certificati dal Board of Physical Therapy. Sei terapisti (37,5%) hanno riferito di aver preso parte a un corso di specializzazione post-laurea in ambito valutativo e di screening. Infine i risultati della valutazione sono stati confrontati con esami di riferimento standard (RX e RMN).	Le red flag prese in considerazione in questo studio sono state 11: età >50 anni, inspiegabile perdita di peso, dolore notturno e costante, storia di cancro, disfunzione della funzione vescicale, febbre, anestesia/parestesi a a sella e deficit neurologici periferici agli arti inferiori, infezione recente, trauma, stato di immunosoppressione.	Nel 98% dei pazienti con lombalgia i fisioterapisti hanno individuato la presenza di 7 delle 11 red flag prese in considerazione. La documentazione delle red flag era esauriente in alcune aree, ma mancava in altre. Le red flag documentate più frequenti sono: età > 50 anni, storia di cancro e dolore notturno. Quelle non documentate in questo studio sono perdita di peso, infezione recente e febbre / brividi.

Primo autore, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Partecipanti	Outcome/standard di riferimento	Numero e tipologie di Red flag	Risultati e discussione
Henschke N. 2009	Studio osservazionale di coorte prospettico.	Sono stati reclutati 1172 partecipanti provenienti da diverse regioni dell'area metropolitana di Sydney.	Lo standard di riferimento consisteva in un follow-up telefonico di 6 settimane, 3 mesi e 12 mesi dopo la consultazione iniziale. Ad ogni follow-up, i partecipanti sono stati invitati a rispondere alla seguente domanda: "La lombalgia è occasionalmente il risultato di una frattura, un'infezione, artrite o cancro. Un medico ha detto che il tuo mal di schiena è causato da uno di queste malattie rare?". Tutti i pazienti (n = 1172) sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo la presentazione alle cure primarie.	In questo studio sono state esaminate 10 red flag: età > 50 anni, inizio graduale prima dei 40 anni, età > 70 anni, inspiegabile perdita di peso, precedente storia di cancro, nessun sollievo a letto, esordio spontaneo, malessere generale, dolore costante e progressivo, alterata sensibilità della parte bassa del tronco.	Ci sono stati 11 casi (0,9%) di gravi patologie compresi 8 casi di frattura. Nonostante il basso valore di prevalenza di una grave patologia, la maggior parte dei pazienti (80,4%) aveva almeno una red flag. Alcune red flag come età > 50 anni, nessun sollievo a letto e insorgenza spontanea possiedono un valore di falsi-positivi molto alto e, se usate singolarmente, non sono affidabili.
Cook C. 2011	Studio di coorte retrospettivo.	Questo studio ha incluso 1.109 pazienti (655 donne) con lombalgia (età media = 54,8 ± 16,3 anni) visitati in un centro di chirurgia della colonna vertebrale.	Tutti i pazienti di questo studio sono stati sottoposti a una valutazione approfondita che includeva l'esame dei movimenti attivi e l'esame radiologico della colonna lombare.	Valutazione dei movimenti attivi della colonna lombare.	A 66 pazienti è stata diagnosticata una metastasi, 61 con carcinoma osseo metastatico con concomitante diagnosi. In conclusione la presenza del sintomo dolore durante un tradizionale esame del movimento attivo della colonna lombare non è specifico per ipotizzare e identificare serie patologie come il cancro.

Tabella 6 – Studi osservazionali inclusi nella revisione.

STUDI ESCLUSI E MOTIVAZIONI

Solo uno studio [13] è stato escluso a causa della scarsa metodologia e dell'assenza di dati sull'accuratezza diagnostica delle red flag.

DISCUSSIONE

Il primo obiettivo di questo studio è stato quello di identificare e valutare le più importanti red flag legate alla patologia tumorale in pazienti che, al momento del consulto, mimano un mal di schiena. La valutazione fisioterapica e lo screening in ambito di accesso sanitario primario svolgono un importante ruolo nella diagnosi precoce di una malattia grave come il tumore; è quindi, fondamentale, affinché si possa agire nel modo più adeguato e veloce possibile, che il fisioterapista individui tali pazienti in maniera tempestiva.

Il primo dato importante emerso dagli studi inclusi è la bassa prevalenza (meno dell'1%) di pazienti affetti da tumore che presentano lombalgia come sintomo principale [14].

Negli studi presenti in letteratura vengono presentate varie red flag legate al tumore in pazienti che lamentano lombalgia in ambito di accesso sanitario diretto; ma nella maggior parte di essi, però, non sono riportati i dati riguardo l'accuratezza diagnostica delle red flag prese in considerazione, inoltre, è presente un'importante carenza di consenso tra le linee guida internazionali [9].

Le più importanti red flag riportate sono: età maggiore di 50 anni, precedente storia di cancro, nessun miglioramento dei sintomi dopo un mese, insorgenza spontanea, nessun sollievo con il riposo a letto, inspiegabile perdita di peso, febbre, dolore notturno e essere sistematicamente malato [24]. Solo 4 di queste sono state studiate da più di uno studio: età maggiore di 50 anni, precedente storia di cancro, inspiegabile perdita di peso e fallimento del trattamento conservativo dopo 1 mese [14].

Da un'altra revisione è emerso che solo quattro red flag (precedente storia di cancro, VES elevata, basso ematocrito e giudizio del clinico) sono in grado, se usate isolatamente, di aumentare la probabilità post-test di neoplasia in modo clinicamente significativo [8]. Infatti, ad esempio, se la prevalenza della malignità (probabilità pre-test) in un paziente con lombalgia è circa dell'1% e il paziente ha un'età maggiore di 50 anni, la probabilità (post-test) aumenterebbe solo al 2,2%. In realtà tutte le red flag (tranne storia di cancro) possiedono una capacità predittiva modesta. Invece, nel caso di un paziente che ha avuto un tumore in passato la probabilità post-test aumenta al 19,2% [14].

Anche le red flag ESR elevato ($LR + = 18,0$), ridotto ematocrito ($LR + = 18,2$) e giudizio del clinico ($LR + = 12,1$) sono correlate ad un aumento della probabilità che il tumore sia la causa della lombalgia [14], tuttavia, in questo studio la decisione di eseguire i test di laboratorio era basata sul giudizio clinico: i risultati sarebbero quindi soggetti a una forma di errore sistematico [14].

CONCLUSIONI

In conclusione, i dati suggeriscono che solo una red flag (precedente storia di cancro), se usata isolatamente, aumenta significativamente la probabilità che la causa della lombalgia sia un tumore [8]; è quindi fondamentale indagare e valutare una combinazione di più red flag.

Dalla revisione emerge che la sensibilità della combinazione di queste quattro red flag: età maggiore di 50 anni, precedente storia di cancro, inspiegabile perdita di peso e fallimento del trattamento conservativo dopo 1 mese, risulta essere del 100% [14].

Indicazioni cliniche

Una soluzione pragmatica, consigliata dagli autori delle due più importanti revisioni [15,8] è considerare la possibilità della presenza di tumore (anche alla luce della sua bassa prevalenza in ambito di accesso diretto) solo nel caso risultasse positiva una combinazione di red flag. In questa ottica, e alla luce dei risultati di questa revisione, l'autore sottolinea l'importanza di indagare in fase anamnestica e di mantenere monitorate nel corso del trattamento la combinazione delle principali red flag:

1. precedente storia di cancro;
2. età maggiore di 50 anni;
3. inspiegabile perdita di peso;
4. fallimento del trattamento conservativo dopo 1 mese.

Dalla letteratura, a causa dei limitati dati riportati riguardo l'accuratezza diagnostica delle red flag, è emerso che non è ancora possibile costruire un percorso diagnostico specifico per individuare i pazienti che, affetti da patologia tumorale, si presentano con il mal di schiena. Tuttavia, alla luce dei risultati di questa revisione si propone uno strumento di screening (*Tabella 7*) che potrebbe aiutare il fisioterapista nell'identificazione di tali pazienti.

	SI	NO
Il paziente ha avuto tumori in passato?		
Il paziente ha più di 50 anni?		
Il paziente ha avuto perdite di peso inspiegabili nell'ultimo mese?		
Il paziente, nonostante aver subito trattamenti fisioterapici nell'ultimo mese, riferisce che non ci sono stati cambiamenti della sintomatologia?		

Tabella 7 – Strumento di screening proposto per patologia tumorale.

Dall'analisi dei dati statistici presenti in letteratura si può affermare che una combinazione di 4 risposte negative è sufficiente per escludere la probabilità che il tumore sia la causa del mal di schiena [14]. Nel caso di risposte positive, invece, non sono presenti in letteratura dati riguardanti la specificità di combinazioni di red flag. Tuttavia, “storia di tumore” rimane la red flag con la probabilità più alta che la lombalgia sia dovuta a un tumore [8].

Questo strumento (in caso di una o più risposte positive) può aiutare il fisioterapista ad individuare i pazienti affetti da tumore ma grazie alla alta sensibilità delle red flag prese in considerazione potrebbe possedere un forte potere di *role-out* cioè, la capacità, in questo caso, di escludere i pazienti senza tumore.

Indicazioni per la ricerca

Da questa revisione, inoltre, emerge una carenza di studi diagnostici di buona qualità; la maggior parte degli studi in letteratura, infatti, ha indagato e valutato singolarmente le red flag legate alla neoplasia. Basandoci sui risultati di questa tesi, in accordo con le proposte emerse dalle revisioni più recenti [15,8,9], evidenziamo la necessità di valutare, al fine di migliorarne la performance, l'accuratezza diagnostica di varie combinazioni di red flag, come è stato fatto, per esempio, con la *Ottawa ankle rule*.

In questo momento lo studio delle red flag è in una “zona grigia” della letteratura: non esistono ancora prove di efficacia sufficienti che ci permettono di definire e risolvere al meglio questo importante problema diagnostico. Dobbiamo quindi affidarci agli altri due pilastri su cui si fonda la Medicina Basata sulle prove di efficacia (EBM) e cioè ai “*valori del paziente*” (richiesta d'aiuto, aspettative rispetto al suo problema clinico) e all’*”expertise del fisioterapista”*. Sicuramente una formazione avanzata post-laurea nell'ambito della riabilitazione dei disturbi muscoloscheletrici può aiutare il clinico nella gestione di questi fondamentali aspetti diagnostici. Tutto questo conferma

uno dei problemi della letteratura odierna ovvero la maggior prevalenza di studi clinici randomizzati controllati rispetto a studi eziologici o di tipo diagnostico. In questo senso, la ricerca, nei prossimi anni dovrebbe orientarsi verso lo studio dei fattori prognostici con alti livelli di sensibilità (es. biomarkers), al fine di migliorare la gestione da parte del fisioterapista del paziente in accesso diretto. Questo potrebbe tradursi in una maggiore consapevolezza del Sistema Sanitario Nazionale delle potenzialità diagnostiche funzionali del fisioterapista nell'accesso diretto, basato su prove di efficacia. Sviluppo naturale di questa strada sarà l'implementazione di Linee Guida basate su studi presenti in letteratura che porterà ad una crescita professionale e di responsabilità del fisioterapista.

BIBLIOGRAFIA

1. Downie A, Williams CM, Henschke N, et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ* 2013;347:f7095;
2. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 2006;332:1430–4;
3. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain?. *JAMA* 1992;268(6):760–5;
4. Jarvik JG, Deyo RA. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Intern Med* 2002;137(7):586–597;
5. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low back pain? *JAMA* 1992;268(6):760–765;
6. Van Goethem J, van den Hauwe L, Ozsarlak O, de Schepper AM, Parizel PM. Spinal tumors. *Eur J Radiol* 2004; 50:159–176;
7. Sciubba DM, Gokaslan ZL. Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol.* 2006 Nov;15(3):141-51;
8. Henschke N, Maher CG, Ostelo RW, de Vet HC, Macaskill P, Irwig L. Red flags to screen for malignancy in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD008686;
9. Verhagen P, Downie A, Popal A, Maher G, Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J* 2016; Sep;25(9):2788-802;
10. Deyo RA, Diehl AK. Cancer as a cause of back pain: frequency, clinical presentation and diagnostic strategies. *J Gen Intern Med* 1988;3:230–8;
11. Shea BJ, Hamel C, Wells GA et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10):1013-20;
12. Lo CK, Mertz D, Loeb M¹. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol.* 2014 Apr 1;14:45;
13. Casazza B. Diagnosis and Treatment of Acute Low Back Pain. Volume 85, Number 4 February 15, 2012. University of North Carolina School of Medicine, North Carolina;
14. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. Screening for malignancy in low back pain patients: a systematic review. *Eur Spine J.* 2007;16:1673-9;
15. Downie A, Williams CM, Henschke N et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review. *BMJ* 2013;347:f7095;

16. Pena M., Galasko B. Delay in diagnosis of intradural spinal tumors. *Spine* Volume 1. numero 9, 1992;
17. Jacobson AF. Musculoskeletal pain as an indicator of occult malignancy: yield of bone scintigraphy. *Archives of Internal Medicine* 1997;157:105–9;
18. Reinus WR, Strome G, Zwemer FL Jr. Use of lumbosacral spine radiographs in a level II emergency department. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:443–7;
19. Cook C, Ross MD, Isaacs R, Hegedus E. Investigation of nonmechanical findings during spinal movement screening for identifying and/or ruling out metastatic cancer. *Pain Pract.* 2012 Jul;12(6):426-33;
20. Leerar PJ, Boissonnault W, Domholdt E, Roddey T. Documentation of red flags by physical therapists for patients with low back pain. *J Man Manip Ther.* 2007;15:42-9;
21. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(10):3072–80;
22. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *J.BMC Med Res Methodol.* 2003 Nov 10;3:25;
23. Donner-Banzhoff N, Roth T, Sönnichsen AC, Luckmann J, Leonhardt C. Evaluating the accuracy of a simple heuristic to identify serious causes of low back pain. *Family Practice* 2006;23(6):682–6;
24. Koes BW, van Tulder MW, Lin CWC, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *European Spine Journal* 2010;19(12): 2075–94;