



Consiglio Nazionale delle
Ricerche



Ministero dell'Istruzione,
dell'Università e della Ricerca



BASI SCIENTIFICHE PER LINEE GUIDA

TUMORI RARI
OTTOBRE 2002

<http://www.progettooncologia.cnr.it/>
<http://progettooncologia.cnr.it/>

PREFAZIONE

Continua l'impegno per l'estensione delle Basi Scientifiche per la Definizione di Linee Guida in Ambito Clinico per i Tumori.

Il presente documento, relativo ai Tumori Rari, si diversifica sostanzialmente dagli altri analoghi, finalizzati alla trattazione di singole e specifiche neoplasie. Questa diversificazione è dovuta al fatto che i tumori rari comprendono una eterogeneità di patologie e che a tutt'oggi esistono notevoli problematiche, dalla loro precisa definizione, alle incertezze nella decisione clinica e nell'organizzazione assistenziale, con le inevitabili implicazioni di carattere etico.

Il documento, la cui estensione ha rappresentato un importante momento di riflessione da parte di un gruppo di esperti che l'ha sottoscritto, evidenzia gli aspetti critici, la cui soluzione richiede il coinvolgimento della comunità clinica ed anche socio-sanitaria, in ambito nazionale ed internazionale ed è aperto a qualsiasi suggerimento ed integrazione.

Si ringraziano gli estensori del documento ed in particolare i coordinatori, Paolo G. Casali e Paolo Bruzzi e si esprime un particolare apprezzamento per aver voluto affrontare un settore dell'oncologia in cui le incertezze superano le conoscenze e per aver formulato, grazie alla loro importante esperienza, interessanti e lucide proposte per poter giungere la preparazione di linee guida per la pratica clinica.

Rosella Silvestrini
Coordinatore
PS Oncologia - Bridge CNR-MIUR

INTRODUZIONE

La rarità di una malattia, ad esempio di un tumore, non la rende intrinsecamente diversa dalle malattie più frequenti. La stessa definizione di rarità non può che essere convenzionale. Soprattutto, quando si scorporano le malattie nelle loro presentazioni più o meno tipiche, inevitabilmente le si frammentano in sottoentità, che si rivelano rare. Al limite, ogni paziente presenta una malattia un po' diversa da quella degli altri pazienti. Questo costituisce un problema molto preciso nella ricerca clinica. Se si desidera effettuare studi clinici su popolazioni di pazienti molto omogenee, si isolano sottogruppi spesso rari, con tutte le difficoltà che si incontrano nell'effettuazione di studi sulle malattie rare. Anche in oncologia, ogni tumore può essere considerato come un'aggregazione di varie entità con caratteristiche anche abbastanza diverse, sia dal punto di vista della problematica clinica (ad esempio, per lo stadio della malattia o le condizioni del paziente) sia dal punto di vista biologico: queste entità o questi sottogruppi in certi casi sono comunque rari, in altri lo possono diventare se si vuole garantire al loro interno un'assoluta omogeneità biologica e clinica. Questo sembra essere sempre più vero, ad esempio, man mano che la terapia medica si raffina proponendo farmaci ad azione mirata su bersagli cellulari specifici: inevitabilmente, si frazionano le neoplasie a seconda dell'espressione di questi bersagli e dunque si devono effettuare studi clinici su sottopopolazioni rare anche in neoplasie frequenti. Si potrebbe dire quindi che tutti i problemi che valgono nelle malattie e nelle neoplasie rare si possono riscontrare, più o meno amplificati, in tutte le malattie e neoplasie. Questo è un motivo in più per affrontare il problema delle malattie rare e dei tumori rari.

Questo documento si distingue sostanzialmente dagli altri della serie a cui appartiene. La serie riguarda, infatti, le basi scientifiche per l'elaborazione di linee guida per la pratica clinica su singole neoplasie. L'ultimo documento per l'appunto riguardava un gruppo di tumori rari, i sarcomi dei tessuti molli dell'adulto, ma comunque si trattava di una neoplasia specifica, affrontata nei suoi contenuti. Il presente documento riguarda invece il problema dei tumori rari in generale e intende proporre alcune possibili indicazioni di massima su come predisporre linee guida per questi tumori. Ciò facendo, esso discute, sia pure molto sinteticamente, alcuni problemi propri dei tumori rari, al di là del problema specifico dell'elaborazione di linee guida. In questo senso, non può che essere un contributo in qualche modo metodologico, assolutamente non di merito per quanto riguarda alcuna delle neoplasie suscettibili di essere considerate rare.

Nel preparare questo contributo metodologico, ci si è resi conto di quanto l'area dei tumori rari, e forse delle malattie rare, sia molto attuale oggi, anche per i motivi sopra ricordati della facile frammentazione delle stesse malattie frequenti in più sottogruppi clinicamente rilevanti, ma anche di quanto vi sia carenza di riflessioni specifiche. Al termine, si è dunque compreso che ci si trova in una fase molto preliminare di discussione sull'argomento dei tumori rari. Basti pensare che addirittura manca, ad oggi, una definizione di tumore raro. Dunque si è deciso di non potere fornire un vero e proprio documento di consenso, ma solo un primo contributo, da cui ci si augura possa muovere un processo di consenso nella comunità medica. In realtà, si dovrebbe considerare la comunità medica in senso stretto, ma anche quella socio-sanitaria, in quanto evidentemente i problemi implicati non sono solo clinici e di ricerca, ma anche organizzativi, ancor più di quanto questo non sia vero in generale. L'organizzazione dell'assistenza è infatti

cruciale nel determinare il risultato finale della pratica clinica in neoplasie nelle quali l'expertise clinico può essere così difficilmente reperibile nel territorio e in cui quindi la semplice disseminazione della conoscenza risulta assai meno efficace rispetto alle neoplasie frequenti.

Dunque, questo documento riflette semplicemente il punto di vista personale, per quanto consensuale, di coloro che lo hanno sottoscritto e che lo propongono alla comunità medica e socio-sanitaria italiana, oltre che all'autorità sanitaria nazionale e regionale. Ci si augura che da esso parta una riflessione metodologica sui tumori rari, che coinvolga gli aspetti della decisione clinica, della ricerca clinica, dell'organizzazione dell'assistenza, non rinunciando ad approfondire ulteriormente il problema della definizione di tumore raro. Questo documento fornisce qualche indicazione o perlomeno qualche spunto per questa riflessione metodologica. Ci si augura anche che questa riflessione coinvolga l'ambito nazionale, ma anche quello europeo e internazionale.

Tecnicamente, il documento si pone evidentemente nella prospettiva della preparazione di linee guida per la pratica clinica, in quanto questo è stato il mandato ricevuto dal CNR. Dunque, esso propone perlomeno alcuni principi che sembrerebbe ragionevole seguire nella preparazione di linee guida per la pratica clinica nei singoli tumori rari. Alcuni di questi principi sono stati seguiti, per esempio, nella preparazione dell'ultimo documento di questa stessa serie, ricordato più sopra e incentrato su un gruppo di neoplasie rare come i sarcomi dei tessuti molli dell'adulto. Vi è implicita, perlomeno, una scelta di fondo, evidentemente favorevole alla preparazione di linee guida sui tumori rari. In effetti, si potrebbe anche ritenere che nei tumori rari non si debbano neppure preparare linee guida, ma semplicemente si debba raccomandare il riferimento dei pazienti a centri di eccellenza, per i quali le linee guida potrebbero non servire a molto. In realtà, il problema dei pazienti con tumore raro è molto vasto, anche quantitativamente, essendo i tumori rari tali singolarmente, ma non cumulativamente (la somma di tutti i casi di tumore raro giunge perlomeno al 5-10% dei casi di neoplasia, anche secondo le definizioni più limitative). Dunque sarebbe illusorio pensare di risolvere il problema semplicemente in questo modo. E comunque anche una tale raccomandazione, nel senso del riferimento centralizzato di questi pazienti, assolutamente valida in generale, costituisce di fatto una scelta corrispondente ad una linea guida su popolazione. Questo documento raccomanda in questo senso, perlomeno, che tutte le linee guida sui tumori rari affrontino esplicitamente il problema del riferimento del paziente. D'altra parte, le linee guida servono anche per i centri di eccellenza, in quanto esse definiscono degli standard all'interno dei quali esercitare l'expertise clinico più raffinato. La linea guida non sostituisce i trattati o l'esperienza clinica diretta: essa riflette un insieme di scelte e pratiche accettabili, sulle quali una comunità medico-scientifica e un'autorità sanitaria, e/o un "terzo pagante", si assumono una serie di responsabilità, a cominciare da quella di garantire il rimborso delle prestazioni all'interno di una comunità socio-sanitaria.

Questi sono i motivi per cui si è ritenuto di produrre questo documento, per quanto preliminare, generico e ancora non ampiamente consensuale. Ci si augura che ad esso, come ad altri tentativi precedenti e imprese in corso, segua un interesse sia della comunità dei clinici e dei ricercatori, sia dell'autorità sanitaria, nazionale e regionale, mantenendo un contatto con gli ambiti europei e internazionali che stanno ugualmente affrontando questo argomento.

Hanno partecipato alla redazione di questa proposta di consenso:

Massimo Aglietta
Gianni Barosi
Rossella Bertulli
Franco Berrino
Paolo Bruzzi
Rosaria Bufalino
Riccardo Capocaccia
Paolo G. Casali
Natale Cascinelli
Claudio Clemente
Maria Grazia Daidone
Filippo De Braud
Tommaso M. De Pas
Gemma Gatta
Alessandro Gronchi
Roberto Labianca
Diego Liberati
Lisa Licitra
Silvia Marsoni
Andrea Micheli
Patrizia Olmi
Piero Picci
Fausto Roila
Juan Rosai
Mario Santinami
Arrigo Schieppati
Ernesto Setti
Carlo Tondini
Arduino Verdecchia

INDICE

METODOLOGIA

- 1. LA DEFINIZIONE DI TUMORE RARO**
- 2. IL PROBLEMA CLINICO DEI TUMORI RARI**
- 3. AFFRONTARE L'INCERTEZZA: ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA**
- 4. AFFRONTARE L'INCERTEZZA: LA DECISIONE CLINICA**
- 5. AFFRONTARE L'INCERTEZZA: LA RICERCA CLINICA**
- 6. CONSEGUENZE SULL'ELABORAZIONE DI LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA**

METODOLOGIA

La produzione di questo testo ha seguito alcune fasi in successione:

- Creazione di una mailing list dedicata e discussione preliminare nell'ambito di un gruppo multidisciplinare di esperti
- Discussione guidata mediante un incontro dedicato nell'ambito del gruppo multidisciplinare di esperti
- Elaborazione di una proposta di consenso da parte dei Coordinatori
- Sottoposizione della proposta al gruppo multidisciplinare di esperti
- Integrazione dei pareri e commenti nella versione finale

* Realizzazione a stampa e inserimento online delle basi scientifiche in un sito Web liberamente accessibile, con facoltà degli utenti di inviare commenti ai Coordinatori

1. LA DEFINIZIONE DI TUMORE RARO

Attualmente, manca una definizione soddisfacente di tumore "raro". I tumori rari sono malattie rare. Dunque potrebbero adottarsi anche per essi le definizioni in uso per le malattie rare. In realtà, vi è stato consenso sul fatto che la definizione di tumore raro debba distinguersi da quella di malattia rara. In Europa, sono definite rare le malattie che hanno una prevalenza uguale o inferiore a 50/100.000. Il criterio è dunque la prevalenza. Con una tale soglia dovrebbero però essere inclusi tra le malattie rare anche tumori relativamente frequenti, come i tumori della testa e del collo, i tumori dell'esofago, i tumori del fegato, i tumori del pancreas, i tumori cerebrali e tutte le leucemie. Nei tumori, sembra invece preferibile assumere a criterio per la definizione di "rarietà" non la prevalenza (numero di casi in atto nella popolazione), quanto l'incidenza (numero di nuovi casi nella popolazione in un determinato intervallo di tempo). La prevalenza include sia i nuovi casi, sia quelli diagnosticati in precedenza ed è quindi influenzata dalla sopravvivenza. Un tumore può avere una bassa prevalenza pur essendo molto frequente, se si associa ad una sopravvivenza limitata e viceversa un tumore raro, con bassa incidenza, potrebbe avere una prevalenza elevata in rapporto ad una sopravvivenza prolungata. Inoltre, vi è stato consenso sul fatto che la soglia di incidenza da assumere a criterio di tumore raro dovrebbe essere tale da individuare un numero sufficientemente ristretto di casi. E' auspicabile che si crei un consenso sulla definizione di una tale soglia e che si possa dunque addivenire ad una "lista" dei tumori rari compilata di conseguenza. Una soglia ragionevole potrebbe essere un tasso di incidenza intorno a 2-3/100.000. Questo comprenderebbe nella definizione di tumore raro circa il 5-10% delle neoplasie. E' anche chiaro che una soglia come quella proposta, o a maggior ragione una più elevata, verrebbe a comprendere di fatto almeno due fasce distinte di tumori rari: una fascia di tumori rarissimi, per non dire eccezionali ed un'altra fascia di tumori rari, ma contigui ad altri considerati a frequenza intermedia. E' chiaro che le problematiche per queste due fasce di casi sono in buona parte diverse, sia sul piano assistenziale che su quello della ricerca. Si raccomanda che sia ricercato un consenso su una definizione di tumore raro basata sull'incidenza, che sia elaborata di conseguenza una lista di tumori rari e che si scorporino fasce diverse di tumori rari.

2. IL PROBLEMA CLINICO DEI TUMORI RARI

In ultima analisi, il problema dei tumori rari coincide con quello di una maggiore incertezza nella decisione clinica. Da questa incertezza derivano tutti i problemi, relativamente non solo alla decisione clinica, ma anche all'organizzazione dell'assistenza ed alla ricerca clinica. L'incertezza dei tumori rari deriva da due fattori. Il primo fattore è la carenza di "evidenze" adeguate, sia sul piano della "precisione" statistica sia su quello della qualità metodologica. Questa carenza (v. oltre) è certamente correlata alla rarità della malattia, ma a peggiorare ulteriormente la situazione vi sono problemi di altro tipo, sia organizzativi sia di piena comprensione, da parte della comunità clinica, delle problematiche metodologiche della ricerca clinica. Sta di fatto che, anche in condizioni ideali, l'insieme delle conoscenze disponibili sull'efficacia di ognuna delle varie opzioni possibili nella gestione di un paziente con tumore raro poggerebbe necessariamente su un'esperienza valutativa di dimensioni (in certi casi enormemente) più ridotte, rispetto a un tumore a più elevata incidenza. Di conseguenza, è inevitabile che la decisione clinica nei tumori rari debba avvenire in condizioni di incertezza maggiore rispetto a quelle che si hanno nei tumori più frequenti. Questo non impedisce, ma anzi rafforza la necessità che le decisioni cliniche abbiano una solida ed esplicita base razionale.

Il secondo fattore che contribuisce all'incertezza nella decisione clinica sui tumori rari è il difetto di esperienza clinica diretta da parte del medico e della struttura sanitaria che si prendono carico del paziente nel territorio. Questa è una conseguenza automatica della rarità della neoplasia. Solo i centri di riferimento per i singoli tumori rari possono maturare questo expertise, in quanto evidentemente la composizione del loro bacino di utenza non corrisponde alla popolazione generale. I centri periferici, o comunque i centri che non assolvono ad una funzione di riferimento per il singolo tumore raro, non disporranno in linea di massima dell'expertise clinico ottimale su quel tumore. Si potrebbe pensare che, in tempi di "medicina basata sull'evidenza", l'expertise clinico individuale sia meno importante di un tempo, in quanto appunto la decisione clinica deve fondarsi su dimostrazioni obiettive di efficacia, adeguatamente pubblicate, piuttosto che sul senso clinico individuale del medico. Innanzitutto, alcuni aspetti dell'attività clinica non possono essere assorbiti nell'ambito della medicina basata sull'evidenza, ma richiedono capacità che possono svilupparsi solo con l'esperienza diretta (si pensi ad esempio alla diagnostica patologica di alcune neoplasie molto rare). In secondo luogo, l'obiettiva evidenza di efficacia sottende, auspicabilmente, le decisioni cliniche sostanziali sul caso del paziente, ma non tutte le decisioni della sua vicenda clinica quotidiana. E' peraltro possibile che anche per alcune decisioni sostanziali, proprio per l'incertezza che può sussistere, non si disponga di un'obiettiva evidenza di efficacia. In questi casi, strumenti come le linee guida, o similari, possono compensare il difetto di evidenza, attraverso la diffusione di un consenso maturato fra esperti, a condizione che questo consenso non rifletta l'opinione arbitraria o solo l'esperienza individuale, comunque maturate, di questi esperti, ma sia il risultato di un processo razionale, del tutto esplicito e adeguatamente descritto, fondato su tutte le conoscenze disponibili che abbiano qualche pertinenza con la problematica in oggetto. La conoscenza dei vari fattori, delle incertezze e soprattutto dei meccanismi razionali che hanno prodotto gli orientamenti su cui si è raggiunto il consenso finale è fondamentale in

relazione alla necessità, universale per il medico, di dovere sempre individualizzare la decisione clinica ed adattarla al caso singolo. Qualunque decisione clinica "strategica" va poi applicata lungo tutto l'iter della vicenda clinica. In questo processo l'expertise clinico ha un ruolo importante, per quanto possa essere forse difficilmente definibile. Questo concetto appartiene peraltro, molto chiaramente, ai principi della medicina basata sull'evidenza, che è solitamente definita come l'applicazione dell'evidenza di efficacia al caso singolo attraverso adeguate qualità di "decision making" e di "performance" dell'atto medico. Questo è il motivo, in termini di principio, per cui, a tutt'oggi, il trattamento di una malattia da parte di medici e di strutture sanitarie, che non dispongano di expertise clinico diretto, rappresenta un fattore potenzialmente condizionante in senso sfavorevole la qualità di cura. Si raccomanda di tenere conto di questi due inevitabili fattori di maggiore incertezza nei tumori rari, quando si predispongono linee guida per la pratica clinica per uno o più tumori appartenenti a questa categoria, affrontandoli nelle loro implicazioni per quanto riguarda l'organizzazione dell'assistenza, la decisione clinica, la ricerca clinica. Vi è stato consenso sul fatto che tutti questi tre aspetti dovrebbero essere espressamente affrontati nelle linee guida. Così, per esempio, le linee guida su un singolo tumore raro dovrebbero chiarire come l'assistenza possa essere organizzata al meglio per ottimizzare l'esito, come la decisione clinica possa affrontare il possibile difetto di evidenza, come la ricerca clinica successiva possa essere indirizzata al meglio per ridurre quel difetto di evidenza.

In quest'ottica, un aspetto certamente carente è quello relativo alla metodologia per la produzione di indicazioni operative in difetto di evidenza. Le linee guida per la pratica clinica, nate come strumento per sintetizzare e rendere fruibile l'evidenza disponibile nella pratica clinica, poggiano su una base metodologica ben consolidata, il cui strumento principale è la "revisione sistematica" (con eventuale "meta-analisi"), di solito focalizzata sugli studi metodologicamente più attendibili. Nelle malattie con frequenza medio-alta, la quantità e qualità delle evidenze disponibili è tale da rendere superflui o ininfluenti (almeno in teoria) elementi di giudizio arbitrari o comunque soggettivi. Nelle malattie rare, lo scarso peso (sicuramente dal punto di vista statistico, spesso anche da quello metodologico) delle evidenze disponibili rende molto più rilevante l'influenza di questi elementi di giudizio soggettivi. Se non si vuole abbandonare il percorso segnato da quella profonda rivoluzione concettuale della medicina che è stata la medicina basata sull'evidenza, è necessario modificarne o integrarne la metodologia. La carenza di evidenze dirette e incontrovertibili, infatti, costringe a utilizzare, nella costruzione del consenso e nella stesura delle linee guida nei tumori rari, studi di qualità subottimale e talora scadente o evidenze la cui pertinenza con la problematica in oggetto non è completa (ad esempio, studi nella stessa neoplasia, ma in un diverso stadio, o studi in una neoplasia di un'altra sede con forti analogie biologiche con quella oggetto delle linee guida). E' chiaro che questa operazione è difficilmente standardizzabile e sicuramente sono necessarie ricerche e proposte in questo settore per arrivare all'identificazione di una metodologia condivisa e accettata dalla comunità scientifica e clinica. E' fondamentale però evitare che le linee guida nei tumori rari vengano ad essere semplicemente una serie di consigli di esperti, formulati in base a criteri ignoti o comunque arbitrari e che riflettano semplicemente l'esperienza clinica individuale. Questo si situerebbe all'opposto della medicina basata sull'evidenza.

In questa sede ci si limita a raccomandare che le linee guida per la pratica clinica nei tumori rari si attengano allo schema concettuale consolidato nelle

patologie più frequenti, cioè che muovano da una revisione sistematica di tutta l'evidenza disponibile, valutata, in base alla qualità metodologica e alla pertinenza rispetto al quesito clinico in studio, pervenendo a giudizi sintetici che esplicitino i criteri adottati.

3. AFFRONTARE L'INCERTEZZA: ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA

Il riferimento del paziente con tumore raro verso i centri di eccellenza costituisce un semplice quanto ovvio meccanismo per la riduzione dell'incertezza. Nei centri di eccellenza è, in genere, accessibile direttamente tutto l'expertise necessario alla gestione del caso clinico; gli errori strategici tendono a non avvenire per la consuetudine diretta, di tutta l'istituzione, con la patologia in questione; è garantito un collegamento con la ricerca clinica, con vantaggio per il progresso delle conoscenze così come per la qualità di cura. In pratica, considerati i due fattori di incertezza sopra citati, il riferimento centralizzato dei pazienti con tumore raro consente di eliminare il primo fattore (difetto di expertise clinico presso la struttura sanitaria), mentre, per quanto riguarda il secondo fattore (difetto di evidenza di buona qualità), contribuisce se non altro a limitarlo per i pazienti futuri, in quanto il centro di eccellenza è certamente coinvolto nella ricerca clinica.

Vi è stato dunque consenso sul fatto che il riferimento centralizzato dei pazienti con tumori rari rappresenti una buona soluzione. Essa è da incoraggiare, perlomeno in mancanza di alternative. Il riferimento ai centri di eccellenza non è tuttavia esente da problemi, in quanto comporta disagi per il paziente, che spesso deve sottostare ad una "migrazione sanitaria", e per gli stessi centri di eccellenza, che tendono a congestionarsi. E' peraltro chiaro che, se per esempio i nuovi casi di tumore raro fossero nell'ordine, realistico, di 20.000 all'anno, un riferimento propriamente centralizzato sarebbe del tutto impossibile. E' da considerare inoltre che i centri di eccellenza sarebbero tali per singoli tumori rari, non per tutti i tumori rari. Un tipico problema è costituito dal fatto che il paziente tende a fare affidamento totale sul centro di eccellenza, non solo nelle decisioni cliniche strategiche o in alcuni tempi diagnostico-terapeutici ad alta complessità, come possono essere in particolare la diagnostica istopatologica o il trattamento locale, ma anche nella quotidianità dell'assistenza. Questo assorbe molte risorse del centro di eccellenza, al di là di quanto sarebbe concettualmente richiesto dalle difficoltà specifiche del caso. In realtà, in linea di principio, almeno parte del trattamento potrebbe quasi sempre essere effettuata anche presso istituzioni più vicine al domicilio del paziente. Questo ridurrebbe, almeno in parte, la migrazione sanitaria e la congestione dei centri di eccellenza, ma trova un ostacolo nella continuità assistenziale, che naturalmente risulta frammentata da un multiplo riferimento del paziente. Perlomeno, una tale soluzione può risultare fattibile solo a patto che fra i centri di eccellenza ed altre istituzioni distribuite nel territorio si instaurino rapporti regolari, all'interno di un sistema che garantisca la qualità di cura. In pratica, il riferimento condiviso fra più istituzioni, di cui almeno una sia un centro di eccellenza e le altre siano ragionevolmente vicine al luogo di residenza del paziente, diviene percorribile solo a patto di garantire la continuità assistenziale e una buona qualità di cura. Questo rappresenta, oggettivamente e soggettivamente per il paziente, una condizione assoluta di affidabilità del riferimento condiviso.

Dunque, la soluzione del riferimento centralizzato dei pazienti con tumore raro è una buona soluzione in linea di principio e in linea di fatto. Essa può essere sostituita da soluzioni che decentrino razionalmente o virtualizzino alcune fasi dell'iter diagnostico-terapeutico, all'interno di un'organizzazione nella quale la collaborazione sia tale da garantire la continuità assistenziale e la qualità. Questo, concettualmente, può avvenire solo all'interno di reti

collaborative strutturate. Una rete collaborativa deve contraddistinguersi per avere affrontato in maniera esplicita questo problema. In pratica, una rete collaborativa si caratterizza per l'esistenza di modalità esplicitate di condivisione dei casi clinici, strutturate in maniera tale da far sì che ciò che non viene fatto nel centro di eccellenza venga fatto, al livello di quest'ultimo e all'interno di una coerenza assistenziale continuativa, altrove. Questo requisito può apparire astratto, ma è esperienza comune di chi tratta pazienti oncologici in condivisione con altre strutture il fatto che siano sempre a rischio di inadeguatezze aspetti come il mantenimento delle scadenze temporali richieste dal programma terapeutico, l'applicazione completa della decisione clinica originale, l'applicazione flessibile della decisione stessa alla luce dell'evoluzione del caso sotto terapia. Questo richiede collaborazione clinica, a volte anche quotidiana. In questo senso, la rete collaborativa deve caratterizzarsi per alcuni aspetti: 1) disponibilità di linee guida per la pratica clinica condivise fra i partecipanti alla collaborazione; 2) esistenza di un sistema di garanzia della qualità di cura; 3) esistenza di concrete possibilità di interazione rapida fra i partecipanti in modo da condividere gli imprevisti e gli spostamenti fisici del paziente. Nel modello della Rete Tumori Rari, si distingue fra pazienti "logici", "virtuali" e "fisici" di rete. I pazienti logici di rete vengono trattati secondo criteri condivisi di garanzia di qualità, senza condivisione attiva del caso. I casi virtuali vengono discussi fra due o più strutture della Rete, senza spostamento fisico del paziente. I pazienti fisici di rete si muovono fra le strutture della Rete, in maniera razionale e quanto possibile limitata, cioè quanto oggettivamente necessario per garantire una buona qualità di cura. Lo stesso paziente può appartenere all'una o all'altra categoria a seconda della fase in cui si trova (ad esempio può effettuare la chemioterapia vicino al domicilio dopo che il suo caso è stato discusso virtualmente e può muoversi in un secondo momento per l'effettuazione di un trattamento locoregionale). Tutti i casi di rete devono essere registrati in un data base, su cui possono essere effettuate verifiche sulla qualità di cura. Evidentemente, la telematica può oggi consentire di realizzare una condivisione dei pazienti quale in precedenza non era proponibile. Così, le informazioni testuali sui casi possono essere condivise facilmente, rispettando solo alcuni requisiti di sicurezza, ma anche le immagini medicali più importanti in oncologia clinica, cioè quelle istopatologiche e quelle radiologiche statiche (essenzialmente di TAC e RM), possono essere condivise abbastanza agevolmente, nella realtà odierna del Sistema sanitario italiano.

Vi è stato dunque consenso sul fatto che una rete collaborativa possa rappresentare una buona soluzione per la gestione di pazienti con tumori rari, a condizione che:

1. la rete sia organizzata secondo criteri esplicitati;
2. la rete comprenda strutture sanitarie che abbiano accettato di collaborare regolarmente secondo criteri condivisi, eventualmente anche attraverso una loro stratificazione per funzioni diverse (con differenziazione tra centri di terzo livello, con funzioni di programmazione diagnostico-terapeutica multidisciplinare ed effettuazione dei tempi diagnostico-terapeutici anche più complessi, e centri di secondo livello, con funzioni di riferimento dei pazienti ed eventualmente di effettuazione dei tempi diagnostico-terapeutici meno impegnativi);
3. la rete si doti di criteri di garanzia di qualità clinica, cioè linee guida per la pratica clinica o strumenti similari e strumenti di verifica della qualità, se possibile anche con possibilità di valutare sistematicamente l'esito finale;

4. la rete posseda al suo interno tutto l'expertise clinico di eccellenza richiesto per le patologie che tratta;
5. la rete utilizzi le risorse tecnologiche più idonee alla condivisione in tempi brevi dei casi, dunque sfruttando anche le potenzialità della telematica, affrontando per questo i problemi relativi alla qualità tecnologica;
6. la rete preveda un'informazione esaustiva ed esplicita al paziente anche in merito al fatto che il suo caso viene condiviso e ne ottenga il consenso al riguardo, affrontando nel contempo i problemi relativi alla tutela della riservatezza dei dati sensibili;
7. la rete preveda una qualche forma di monitoraggio, almeno in parte esterno ad essa;
8. la rete massimizzi le sue possibilità di contribuire direttamente o indirettamente alla ricerca clinica, traslazionale e di base, come è particolarmente importante fare nei tumori rari, ad esempio attivando collaborazioni idonee con i gruppi collaborativi per la ricerca clinica;
9. la rete preveda un data base con registrazione di tutti i casi di rete e, quando possibile, di tutte le transazioni su di essi avvenute.

Vi è stato consenso sul fatto che le autorità sanitarie nazionali e regionali dovrebbero considerare gli aspetti organizzativi peculiari dei tumori rari. In particolare dovrebbe essere considerata la necessità del riferimento dei pazienti con tumore raro a centri di eccellenza o in alternativa verso reti collaborative comprendenti centri di eccellenza. L'incoraggiamento di queste due soluzioni comporterebbe fra l'altro lo studio di un sistema idoneo di retribuzione delle prestazioni. In particolare, dovrebbe essere affrontato il problema della remunerazione delle prestazioni a distanza fornite dai centri di eccellenza e dovrebbe essere incoraggiato anche attraverso meccanismi finanziari specifici sulla periferia il riferimento dei pazienti con tumore raro verso centri di eccellenza o reti collaborative.

Si è ritenuto anche significativo il possibile contributo delle reti collaborative alla creazione di ampi data base clinici. È da considerare in questo senso l'importanza anche delle segnalazioni descrittive e aneddotiche nei tumori molto rari e nelle presentazioni eccezionali. La decisione clinica potrebbe a volte ancorarsi perlomeno a qualche riscontro obiettivo se vi fosse una maggiore condivisione di tali informazioni nella comunità medica. In questo senso, la pubblicazione rigorosa di tali segnalazioni e la disponibilità di banche dati di casi clinici consultabili potrebbero essere utili. La consultazione di tali banche dati potrebbe anche avvalersi di tecnologie innovative di estrazione della conoscenza. Tutto questo può ovviamente implicare problemi metodologici nuovi, da studiare.

4. AFFRONTARE L'INCERTEZZA: LA DECISIONE CLINICA

Al letto del paziente, la decisione clinica non può essere rinviata ad un tempo successivo, a quando cioè si sia formata evidenza di buona qualità. Analogamente, non è quasi mai sostenibile il principio del minimalismo diagnostico-terapeutico in difetto di evidenza. In altri termini, il principio del "non fare" in assenza di evidenza è già un principio discutibile e poco realizzabile in generale, ma a maggior ragione è discutibile nelle malattie rare. Nelle malattie rare, esso si tradurrebbe in ultima analisi in un'asimmetria rispetto alle malattie frequenti. Infatti, nelle malattie frequenti è più probabile disporre di buona evidenza e dunque si "farebbe" comparativamente di più rispetto alle malattie rare. Dunque, vi è stato consenso sulla necessità di tollerare nei tumori rari una qualità dell'evidenza inferiore a quella che in genere si richiede nei tumori frequenti. Ciò detto, occorre però soddisfare alcune condizioni.

La prima condizione è che non venga meno il principio essenziale alla base della medicina basata sull'evidenza, secondo il quale la decisione clinica deve essere fondata su una qualche obiettiva evidenza di efficacia. Il fatto che la qualità di questa evidenza possa essere subottimale non deve significare che l'evidenza possa mancare in assoluto. Inoltre, l'utilizzo di questa evidenza dovrebbe avvenire in maniera razionale ed esplicitata e dovrebbe essere supportato da un sufficiente consenso nella comunità degli esperti della neoplasia. Dunque, vi è stato consenso sul fatto che alla base di ogni decisione clinica, anche nei tumori rari, evidenza vi debba sempre essere e che, particolarmente quando essa sia subottimale, il suo utilizzo debba sempre avvenire esplicitando quanto possibile l'incertezza e riflettendo un orientamento della comunità degli esperti, per ridurre al massimo l'arbitrarietà della decisione stessa.

La seconda condizione è che il paziente sia informato dell'incertezza con cui la decisione clinica è assunta e sia quindi a maggior ragione coinvolto nella decisione stessa. Pazienti diversi, infatti, possono valutare una stessa incertezza in maniera diversa e pervenire a decisioni diverse in situazioni cliniche analoghe. Il principio etico-clinico dell'autonomia decisionale del paziente richiede che la buona decisione clinica sia sempre una decisione condivisa fra medico e paziente, considerando in particolare i valori di quest'ultimo. Questo è un principio generale, nelle malattie frequenti come nelle malattie rare. In queste ultime, essendo maggiore l'incertezza, avrà particolare significato l'attitudine del paziente verso l'incertezza e verso il rischio. In questo senso, sono il coinvolgimento del paziente, il suo consenso e l'incorporazione dei suoi valori nella decisione finale in condizioni di incertezza a legittimare una decisione clinica che debba forzatamente basarsi su un'evidenza di qualità subottimale. Il coinvolgimento del paziente è la base su cui è possibile usare quell'evidenza, è il criterio che ne legittima l'utilizzo. Questo vuol dire, in qualche modo, trovare nel coinvolgimento del paziente una forma di compensazione al difetto di evidenza. E' una compensazione al letto del paziente di un difetto che riguarda la formazione dell'evidenza nella ricerca. Vi è stato dunque consenso sul fatto che l'utilizzo di una evidenza di qualità subottimale sia sempre da subordinare ad un coinvolgimento del paziente, che, per quanto possibile, sia reso edotto dell'incertezza e possa far valere nella decisione clinica i suoi valori, con riferimento in particolare alla sua attitudine verso l'incertezza e verso il rischio.

La distinzione fra "rischio" e "incertezza" è in qualche misura artificiosa. Comunque, essa si riferisce al fatto che l'esito finale è sempre anticipabile solo in termini probabilistici. Così, per esempio, vi sarà un rischio di morte o di altro esito sfavorevole, che potrà essere quantificato in una probabilità. Questa probabilità sarà in effetti una distribuzione di probabilità, con una forma e un'ampiezza che rifletteranno l'incertezza sulla sua quantificazione. Ciò detto, in linea di principio, per esempio, due pazienti potranno valutare diversamente una stessa probabilità di guarigione ottenibile con un trattamento molto tossico e decidere diversamente sull'effettuazione del trattamento stesso. Inoltre, due pazienti che valutino nello stesso modo quel rischio in rapporto a quella tossicità e che dunque deciderebbero allo stesso modo con riferimento al rischio, potrebbero decidere diversamente in relazione alla distribuzione della probabilità. Per esempio, un paziente potrebbe decidere di non considerare nemmeno il possibile vantaggio del trattamento se l'incertezza è molto ampia, mentre l'altro paziente potrebbe decidere in senso opposto. In quanto appunto l'incertezza nei tumori rari può essere globalmente superiore, vale la pena sottolineare che al paziente dovrebbe essere rappresentata anche l'incertezza associata alla quantificazione del rischio, corrispondente in qualche modo alla distribuzione della probabilità a cui ci si riferisce. In termini di principio questo è chiaro, per quanto non necessariamente facile per il medico da ricavare dalla letteratura medica. Più difficile, comunque, può essere la veicolazione del messaggio al paziente in termini cognitivi. Il tutto è reso ulteriormente complesso dalle variabili psicodinamiche, che ovviamente interferiscono nella decisione clinica al di là di quelle cognitive.

La stessa informazione al paziente oncologico è notoriamente un terreno difficile, di cui sono discusse le problematiche etico-cliniche e socio-culturali. Particolarmente in Italia, l'informazione al paziente oncologico, perlomeno con riferimento alla prognosi, tende ancora oggi ad essere meno ampia rispetto ad altre socio-culture, anche non distanti geograficamente (nord Europa, etc.). L'evoluzione degli ultimi anni, sotto il profilo etico-giuridico e socio-culturale, è stata certamente verso una sempre maggiore informazione, ma certamente possono sussistere in Italia difficoltà ulteriori rispetto ad altre realtà, che si aggiungono a quella cognitive e psicodinamiche sopra ricordate.

Dunque, ci si rende conto del fatto che il pieno coinvolgimento del paziente nella incertezza propria di una decisione su un tumore raro può essere difficile. Vi è stato consenso sul fatto che il coinvolgimento del paziente nella decisione clinica debba essere ricercato nei tumori rari come e più che nei tumori frequenti, cercando di veicolare anche il messaggio della maggiore incertezza degli esiti possibili con le opzioni diagnostico-terapeutiche disponibili. Uno sforzo particolare dovrebbe essere fatto per supportare il medico in questo compito difficile. Da una parte, la letteratura medica dovrebbe essere formulata in modo da rendere disponibili al medico le informazioni necessarie per una decisione razionale in condizioni di incertezza. D'altra parte, sarebbe utile che nella formazione del medico si considerasse il suo compito di veicolare messaggi anche complessi riguardanti rischio e incertezza di opzioni diagnostico-terapeutiche in competizione nelle decisioni cliniche da condividere con i pazienti.

Una metodologia che si fonda sulla formulazione esplicita del rischio e dell'incertezza e delle preferenze del paziente è costituita dall'analisi decisionale. Essa può assolvere ad una funzione formativa del medico. Può

anche consentire di affrontare più razionalmente singole decisioni cliniche in condizioni di incertezza, anche qualora venga utilizzata in modi qualitativi o semi-quantitativi. Concettualmente, essa richiede di strutturare il problema decisionale, di esplicitare il rischio e l'incertezza dei possibili esiti, di conoscere le preferenze del paziente per gli esiti stessi. In questo risiede il valore del suo insegnamento metodologico per il medico, al di là del fatto che essa può consentire un trattamento anche matematico del problema decisionale. La difficoltà maggiore che essa incontra risiede nell'esplicitare le probabilità. Sarebbe compito della ricerca clinica fornire informazioni che consentano di affrontare le singole decisioni cliniche secondo approcci almeno qualitativamente simili a quello formalizzabile con l'analisi decisionale.

In generale, vi è stato consenso sul fatto che la decisione clinica nei tumori rari rappresenti un'area di possibile ricerca metodologica, che può intersecarsi con l'area di ricerca sulla decisione clinica collaborativa, quale necessaria all'interno di reti, come prospettabili per i tumori rari.

5. AFFRONTARE L'INCERTEZZA: LA RICERCA CLINICA

La ricerca clinica nei tumori rari e in particolare quella terapeutica, è stata condizionata da problematiche di comprensione, da parte della comunità medica, della metodologia della ricerca clinica. Si è così fatto un uso letterale, e in un certo senso burocratico, di assunti metodologici generali, il cui obiettivo è quello di favorire studi di dimensioni adeguate nelle situazioni in cui questo è possibile. L'equivoco più importante è quello tra due concetti fondamentali della biostatistica, il concetto di "validità" e quello di "precisione". La validità di uno studio è la sua capacità di fornire stime non affette da distorsioni, vale a dire stime che differiscono dalla verità solo per effetto del caso. La validità di uno studio è per definizione indimostrabile (sarebbe necessario replicare lo studio, in identiche condizioni sperimentali, un numero infinito di volte e nel frattempo conoscere la verità). La ricerca metodologica degli ultimi cinquant'anni ha però fornito un insieme di criteri che permettono di valutare se uno studio può ragionevolmente essere ritenuto sufficientemente valido. Nell'ambito di questi criteri, per gli studi terapeutici, il primo (ma non l'unico e in certi casi neppure il più importante) criterio è quello della presenza di un gruppo di controllo, avviato alla terapia standard, creato insieme con il gruppo avviato al trattamento sperimentale attraverso un meccanismo rigorosamente casuale (randomizzazione). La validità di uno studio randomizzato prescinde completamente dalle sue dimensioni (anche se in certi casi le dimensioni inadeguate possono far sospettare carenze metodologiche anche gravi). Anche uno studio randomizzato con due pazienti può essere del tutto valido dal punto di vista statistico. In effetti, l'analisi congiunta di una serie di piccoli studi randomizzati metodologicamente inappuntabili dovrebbe permettere di ottenere stime non distorte dell'efficacia del trattamento. La precisione di una stima, in senso statistico, indica invece la probabilità che la stima ottenuta sia più o meno distante dal valore atteso, vale a dire dal valore che si sarebbe ottenuto se lo studio avesse avuto dimensioni infinite e dipende, negli studi di sopravvivenza, dal numero di eventi osservato. In uno studio valido, il valore atteso rappresenta la verità, mentre in uno studio con gravi distorsioni questo valore atteso rappresenta una stima sbagliata, che all'aumentare delle dimensioni dello studio verrebbe stimata con sempre maggiore precisione. Questo è il motivo per cui è del tutto inutile aumentare le dimensioni di studi con vizi metodologici gravi. È anche vero che uno studio del tutto valido, ma di dimensioni inadeguate, può risultare scarsamente utile, perché non permette di trarre conclusioni solide sull'efficacia del trattamento in studio. Da qui è nato il procedimento per la stima delle dimensioni del campione (il cui impianto concettuale presenta vari punti critici), che è stato interpretato come un corollario imprescindibile dello studio randomizzato e che quasi sempre porta a stimare che lo studio in progetto richieda l'arruolamento di varie centinaia, o anche migliaia, di pazienti.

Nei tumori rari questo è spesso impossibile e la soluzione non può essere quella del rilassamento dei criteri di inclusione dei pazienti, in quanto ne deriva l'inclusione in uno stesso studio di pazienti altamente eterogenei, ponendo le premesse per risultati ambigui e di difficile interpretazione. Analogamente, è chiaro che l'inclusione di presentazioni rare nei criteri di inclusione di studi clinici comprendenti altre presentazioni più frequenti non rende automaticamente generalizzabili i risultati degli studi anche a quelle presentazioni rare. Di conseguenza, il problema delle dimensioni dello

studio, risolvibile nei tumori a media rarità con sforzi collaborativi nazionali o internazionali, è ineludibile nei tumori eccezionali.

Da queste considerazioni è nata l'erronea, ma diffusissima credenza che nei tumori rari sia impossibile condurre studi randomizzati. Al loro posto è stata utilizzata la metodologia dello studio di fase II, essenzialmente perché esso richiede un minor numero di pazienti. In realtà lo studio di fase II, solo in oncologia e per i farmaci citotossici, non richiede un gruppo di controllo randomizzato, a causa dell'elevata specificità dell'endpoint considerato, che è la risposta obiettiva. In secondo luogo, le sue limitate dimensioni derivano dal fatto che rappresenta una semplice procedura di "screening" per selezionare i farmaci/trattamenti così attivi da giustificarne l'avvio agli studi di efficacia, cioè gli studi randomizzati. Nei tumori rari, invece, disegni di fase II sono stati utilizzati come surrogati degli studi randomizzati, aggiungendo ai limiti di precisione derivanti dalle piccole dimensioni quelli di validità: esiste infatti un'aneddotica assai ampia sulle distorsioni che si verificano sulla sopravvivenza in studi non randomizzati, soprattutto se non sorretti da un adeguato disegno metodologico. In effetti, per fornire stime della stessa precisione, uno studio randomizzato richiede non più del doppio del numero di pazienti necessario per uno studio non controllato e in certi casi anche meno del doppio, dal momento che la maggior parte dei problemi metodologici dello studio non controllato viene cancellata dalla randomizzazione. D'altra parte, è ragionevole pensare che le indubbie difficoltà che il clinico incontra quando deve proporre a un paziente uno studio randomizzato siano acute, nei tumori rari, dalla necessità di spiegare al paziente tutta l'incertezza che circonda queste neoplasie e in particolare l'efficacia dei cosiddetti comportamenti standard. Questo spiegherebbe il favore con cui è stata accettata la presunta impossibilità di condurre studi randomizzati nei tumori rari.

Viceversa, è possibile disegnare studi non controllati di una certa attendibilità senza ricorrere alla scorciatoia dello studio di fase II, che, purtroppo, ha quasi monopolizzato la ricerca clinica nei tumori rari negli anni '80 e '90, producendo enormi danni. Le principali strade perseguite dalla ricerca metodologica in questo settore sono due:

- a) studi randomizzati di piccole dimensioni, che incorporino nel loro disegno e analisi una sintesi di tutte le evidenze disponibili, attraverso tecniche di tipo bayesiano;
- b) studi di efficacia non controllati, che abbiano un preciso ed esplicito razionale metodologico e statistico.

La scelta dell'una o dell'altra opzione è legata a vari fattori, come le caratteristiche del tumore in studio, la sua prognosi con il trattamento standard, la plausibilità e le aspettative riposte nel trattamento sperimentale etc. In entrambi i casi, il disegno dello studio deve poggiare su un'estensiva revisione della letteratura disponibile, che non deve essere sistematica solo in senso bibliografico, ma soprattutto in un'ottica oncologica: la scarsità o l'assenza di studi randomizzati incentrati sul quesito in studio rende infatti importante utilizzare tutte le conoscenze disponibili, comprese quelle derivanti da studi la cui pertinenza con l'ipotesi in studio è indiretta o anche marginale, e studi di qualità discutibile. La metodologia per questa operazione, che dovrebbe renderla quanto più possibile obiettiva e riproducibile, è in larga parte da sviluppare.

Esiste una sia pur scarsa letteratura statistica su queste due possibilità. Studi non controllati prospettici di medie dimensioni sono già condotti in tumori rari da vari gruppi cooperativi nazionali e internazionali, ma spesso manca il supporto di un razionale statistico adeguato. In tumori di rarità intermedia, talora sono condotti studi randomizzati convenzionali, grazie a sforzi collaborativi molto ampi. Mancano invece esempi di studi progettati con un approccio di tipo bayesiano.

In generale, laddove possibile, si raccomanda di promuovere nei tumori rari studi collaborativi anche a dimensione internazionale, così da rendere possibile l'assemblaggio di casistiche quanto più ampie possibile. E' invece da scoraggiare la pratica degli studi non controllati mono- o oligo-centrici di piccole dimensioni.

In ogni caso, si raccomanda che ogni nuova proposta di ricerca clinica nel campo dei tumori rari sia corredata di un razionale metodologico e statistico adeguato, che ovviamente non potrà quasi mai fare riferimento agli algoritmi concettuali convenzionali.

6. CONSEGUENZE SULL'ELABORAZIONE DI LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA

In conclusione, vi è stato consenso su alcune semplici implicazioni di quanto sopra accennato per ciò che riguarda l'elaborazione di linee guida per la pratica clinica nei tumori rari. Di questi ultimi manca ad oggi, peraltro, una definizione soddisfacente, che sarebbe auspicabile vi fosse.

- Le linee guida per la pratica clinica possono assolvere ad una funzione utile anche nei tumori rari. La rarità della neoplasia dovrebbe essere espressamente indicata nelle singole linee guida, per le implicazioni che questo può avere per l'approccio clinico, l'organizzazione dell'assistenza, la ricerca clinica, traslazionale e di base, inclusa la ricerca farmacologica (con riferimento alle normative sui farmaci "orfani", etc.).
- Le linee guida sui tumori rari dovrebbero sempre affrontare il problema del riferimento del paziente. Il riferimento verso centri di eccellenza è una buona soluzione, che però presenta costi finanziari e umani non trascurabili. Il riferimento verso reti di eccellenza rappresenta una soluzione migliore in linea di principio, a condizioni tuttavia che queste reti soddisfino alcune condizioni di buona qualità.
- Raccomandazioni cliniche sui tumori rari possono fondarsi anche su un'incertezza più ampia di quella generalmente auspicabile. Le linee guida dovrebbero esplicitare l'incertezza degli esiti associati alle opzioni diagnostico-terapeutiche proponibili, allo scopo di favorire in tutti i modi il coinvolgimento consapevole del paziente nella decisione clinica. Questo coinvolgimento legittimo, in linea di principio, l'uso di opzioni diagnostico-terapeutiche di efficacia più incerta. L'uso di queste opzioni deve peraltro fondarsi su un'evidenza obiettiva, per quanto parziale, di efficacia e su un consenso nella comunità medico-scientifica.

Ci si augura che questo documento possa rappresentare un riferimento utile per ulteriori riflessioni sulle implicazioni cliniche, organizzative e di ricerca nel campo dei tumori rari. Si è constatata in questo senso la disponibilità molto limitata di contributi sull'argomento, se rapportata all'importanza che l'argomento stesso sottende, qualitativamente e quantitativamente. L'importanza qualitativa risiede nel fatto che alcuni tumori rischiano di essere trascurati a danno di alcune fasce di pazienti e inoltre nel fatto che i tumori rari sono solo il paradigma di situazioni sempre più tipiche dell'oncologia clinica. L'importanza quantitativa risiede nel fatto che il numero totale dei pazienti con tumore raro corrisponde a quello di uno o più tumori a frequenza elevata o intermedia. I destinatari di questo invito sono i medici, i ricercatori, gli amministratori, i pazienti e le loro associazioni.