

# La sovranità dell'incertezza

Dalla ricerca clinica sui tumori rari alle linee guida e alla decisione clinica



**Paolo Bruzzi**

Direttore  
Epidemiologia clinica  
Ircs - San Martino  
Ospedale Policlinico  
Genova

**L**e decisioni terapeutiche nei tumori rari sono complicate dalla difficoltà di condurre studi clinici in grado di fornire quelle solide conoscenze scientifiche che dovrebbero essere alla base della pratica clinica. Infatti, uno degli assiomi dell'evidence-based medicine ortodossa è che l'efficacia dei trattamenti dovrebbe essere sempre valutata in sperimentazioni cliniche di buona qualità metodologica, e in particolare randomizzate e di dimensioni adeguate. Nei tumori rari tutto ciò è molto più difficile, e spesso impossibile per vari motivi, psicologici, etici, statistici, organizzativi ed economici.

Questo è servito a giustificare la disastrosa scia che ha caratterizzato la ricerca clinica nei tumori rari: la difficoltà/impossibilità, in un tumore raro (o in un sottogruppo raro di un tumore frequente), di progettare uno studio randomizzato di adeguate dimensioni si è tradotta in una completa anarchia metodologica, in cui le ipotesi terapeutiche venivano valutate attraverso studi non solo di piccole dimensioni e non randomizzati, ma che non avevano alcun piano statistico, utilizzavano endpoint di attività (la risposta obiettiva) e non prevedevano neppure un confronto con pazienti simili (controlli storici) trattati in precedenza. L'etichetta "fase 2" serviva a nascondere queste gravissime inadeguatezze metodologiche: in realtà lo studio di fase 2 dovrebbe servire solo a decidere se procedere con un successivo studio di efficacia (quello di fase 3), quasi mai previsto in queste situazioni<sup>1</sup>. La debolezza delle evidenze sperimentali si rifletteva in raccomandazioni cliniche e generiche e comportamenti clinici eterogenei e contraddittori.

“La difficoltà/impossibilità di progettare uno studio randomizzato di adeguate dimensioni si è tradotta in una completa anarchia metodologica.

Negli ultimi due decenni, grazie a grandi sforzi collaborativi internazionali, è stato possibile in certi casi superare queste difficoltà avviando studi di dimensioni adeguate, che però hanno comportato spesso un prezzo in termini di specificità dei criteri di selezione. Per esempio, l'interpretazione degli studi sui sarcomi dei tessuti molli deve fare i conti con le grandi differenze tra vari tipi di sarcoma, in termini di biologia e di suscettibilità alle terapie. In molti casi, invece, la rarità dello specifico tumore è tale da precludere comunque l'arruolamento di una casistica di dimensioni rassicuranti sul piano della stabilità statistica.

“Perché un paziente affetto da un tumore raro non dovrebbe beneficiare di un trattamento con un'efficacia intermedia perché il risultato non è "statisticamente significativo"?

## La questione dei requisiti: dimensioni e randomizzazione

Per capire meglio le coordinate della problematica, e individuare possibili soluzioni, è utile riconsiderare i principali requisiti dello studio clinico ortodosso: la randomizzazione e le dimensioni adeguate. Due aspetti questi del tutto indipendenti: infatti, condurre uno studio non controllato invece che randomizzato non comporta grandi vantaggi sul piano statistico<sup>2</sup>. Il guadagno ottenuto con la randomizzazione in termini di prevenzione del bias è invece drammatico, per cui, anche quando le casistiche disponibili sono esigue, sarebbe preferibile lo studio controllato randomizzato.

Il vero motivo della difficoltà a randomizzare negli studi sui tumori rari sta nel fatto che spesso non esistono terapie "standard" di efficacia dimostrata o perlomeno plausibile – il che costringerebbe a studi con un braccio di controllo non trattato, sempre difficili da proporre ai pazienti e ai comitati etici, e in certi casi, quando l'efficacia della terapia sperimentale è invece plausibile, francamente poco etici. Questa difficoltà di tipo etico non è specifica dei tumori rari, e anzi si sta riproponendo con molte moderne terapie: di solito, l'efficacia di un trattamento che ha uno specifico bersaglio molecolare viene dimostrata in un trial convenzionale condotto in pazienti con il tumore in cui l'alterazione molecolare "bersaglio" è più frequente, selezionati per la presenza dell'alterazione. Quasi sempre però l'alterazione si ritrova, molto più raramente, anche in altre neoplasie, ponendo nelle valutazioni di efficacia problemi statistici identici a quelli dei tumori rari, e ancor più marcati problemi etici per la randomizzazione, a causa della potenziale efficacia della terapia "mirata".

Esiste quindi nei tumori rari (e nelle varianti rare di tumori frequenti) una tensione etica tra l'esigenza della comunità di utilizzare solo terapie di provata efficacia e il desiderio del medico e del paziente di "provare" terapie la cui efficacia è plausibile anche se non dimostrata con certezza.

Il problema della valutazione dell'efficacia dei trattamenti attraverso sperimentazioni cliniche non controllate è stato finora colpevolmente scotomizzato dalla comunità dell'evidence-based medicine, che arriva a chiamare queste sperimentazioni "observational studies". Quando invece dovrebbe essere affrontato con urgenza per evitare che si ripetano gli sbandamenti mostrati in alcune recenti occasioni sia dalle più prestigiose riviste scientifiche che dalle agenzie regolatorie (Fda ed Ema).

L'incertezza statistica legata alle piccole dimensioni degli studi aggiunge un ulteriore fattore di tensione perché diventa più difficile, o impossibile, dimostrare la presenza di un effetto positivo, se non miracoloso. Ma perché un paziente affetto da un tumore raro non dovrebbe beneficiare di un trattamento con un'efficacia intermedia solo perché il risultato non è "statisticamente significativo"?

## La soluzione nella plausibilità dell'ipotesi

I piccoli numeri rappresentano una barriera insormontabile se si resta in una logica statistica frequentista, nella quale i risultati di un esperimento sono analizzati al buio, fingendo che non esistano altre conoscenze che ne possono condizionare l'interpretazione: è una logica paralizzante, che non a caso non è mai utilizzata dall'uomo nei suoi processi decisionali, che invece si basano su un'integrazione continua di tutte le informazioni disponibili, pesate in base alla loro affidabilità, pertinenza e rilevanza.

“La formale adozione di logiche bayesiane permetterebbe processi decisionali più trasparenti.

La statistica bayesiana, che formalizza questa diversa impostazione, rappresenta l'unica possibile soluzione alle problematiche poste dai tumori rari, ma viene ancora vista con scetticismo/sospetto dalla comunità biomedica, per la dipendenza delle conclusioni da una "distribuzione di probabilità a priori": essa rappresenta di fatto la plausibilità dell'ipotesi terapeutica in studio, ed è quindi arbitraria.

Questo scetticismo non è giustificato, perché la formale adozione di logiche bayesiane permetterebbe ai processi decisionali nei tumori rari, che già oggi le utilizzano ampiamente sia a livello di linee guida che di scelte cliniche, di diventare più trasparenti per la necessità di esplicitare le assunzioni (ipotesi a priori) su cui si basano. ▀

1. Tipica di questo atteggiamento era l'affermazione, diffusa ma abbastanza demenziale, "non abbiamo i numeri per lo studio di fase 3 (considerato sinonimo di studio randomizzato) per cui faremo uno studio di fase 2 (considerato sinonimo di studio non controllato)", in cui si confondevano metodologia e scopo di uno studio.
2. La precisione degli stimatori di outcome/effetto usati negli studi clinici è correlata con la radice quadrata del numero di eventi o di soggetti, per cui dividere la casistica in due gruppi invece di confrontare i risultati osservati in un unico gruppo trattato con valori teorici comporta perdite modeste.