- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.12 Wed, 02 Jul 2025, 01:59:55

Dalla letteratura

In collaborazione con l'Associazione Alessandro Liberati – Network Italiano Cochrane
www.associali.it

Fatti contro giudizi di valore: le linee-guida e le preferenze dei malati

Lui è un medico universitario e insegna alla Duke, negli Stati Uniti. Si occupa di clinica, bioetica e di quella interessante cosa che si chiama Behavioral Economics. Sa anche scrivere bene: cura un proprio blog e collabora con regolarità al sito della rivista Forbes. È Peter A. Ubel: sua moglie Paula ha un cancro della mammella. Il marito ne ha raccontato una parte della storia clinica in una Perspective uscita sul *New England Journal of Medicine*[1].

Dopo la mastectomia conservativa e una prima radioterapia, secondo le linee-guida del National Comprehensive Cancer Network, Paula avrebbe dovuto ricevere una brachiterapia. Questa opzione, però, non era da lei gradita al punto che avrebbe rifiutato il secondo trattamento che, peraltro, i radioterapisti non avrebbero potuto praticare perché la chirurgia ricostruttiva aveva reso non più localizzabile la sede del tumore.

La lettura del principale studio a supporto della raccomandazione della radioterapia interna aveva successivamente mostrato a Ubel come – a fronte di una riduzione dell'8% della probabilità di recidiva locale – il trattamento fosse associato a un maggiore rischio di fibrosi moderata o severa del 30%. Esposto il caso a un congresso di radioterapisti e avendoli invitati a pronunciarsi per alzata di mano su quale percorso loro avrebbero scelto, Ubel riferisce nel suo articolo di aver raccolto un feedback praticamente identico per le due opzioni. «This division of opinion was not completely surprising», commenta Ubel. «Often medical facts – such as data on rates of cancer recurrence versus rates of fibrosis – don't point toward an objectively superior treatment but instead reveal trade-offs, whereby the best choice for an individual patient depends on her preferences, on how she weighs the relative pros and cons of her alternatives».

Nella spesso irriducibile incertezza che caratterizza gli esiti di molte ricerche, la scelta dipende dall'importanza che i diversi attori assegnano agli obiettivi degli interventi e delle prestazioni sanitarie. L'autore fa l'esempio del dilemma vissuto dal Dipartimento di Polizia di Denver che si trovò a dover scegliere tra l'acquisto di proiettili più efficaci nel contrastare la criminalità e altri più sicuri per la popolazione. «Like ballistics experts, physicians hold mastery over scientific facts that are relevant to important decisions and often assume the role of advisors to laypeople facing difficult choices. In this advisory capacity, physicians must recognize that their medical recommendations sometimes involve value judgments and that reasonable people may disagree on the best course of therapy».

La presenza di cittadini – pazienti, familiari – nei comitati di redazione delle linee-guida è uno dei requisiti per la valutazione della qualità dei documenti. Non solo è quasi sempre disatteso ma è probabilmente insufficiente a promettere che le linee-guida siano redatte in modo da esporre sinceramente e in modo completo ogni possibile area di incertezza, soprattutto riconoscendo e rispettando il primato delle preferenze del malato.

Bibliografia

1. Ubel PA. Medical fact versus value judgements: toward preference-sensitive guidelines. N Engl J Med 2015; 372: 2475-7.

In queste pagine, due fotografie di Olivo Barbieri tratte dalla serie *Virtual truths*, esposte a Roma (MAXXI) nell'estate 2015.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.12 Wed, 02 Jul 2025, 01:59:55

La sfida culturale e organizzativa della medicina di precisione

«La medicina personalizzata o di precisione prevede che l'assistenza sanitaria e la sanità pubblica siano radicalmente trasformate da programmi di prevenzione e terapia più strettamente individualizzati al singolo paziente. Questi interventi saranno sviluppati sequenziando un numero sempre più elevato di genomi, costruendo biobanche più ampie e collegando le informazioni biologiche ai dati sanitari delle cartelle cliniche elettroniche o rilevati dalle tecnologie capaci di monitorare la salute delle persone». La spiegazione del nocciolo della medicina di precisione proposta in apertura di un commento di Michael J. Joyner e Nigel Paneth uscito sul *JAMA* è sintetica e chiara. È un commento non neutrale che segnala sette punti critici che minacciano alla base l'intera impalcatura del progetto per una medicina individualizzata:

1. sebbene promettesse di rivoluzionare la medicina, lo Humane Genome Project non ha finora mantenuto le aspettative;
2. a oggi, le targeted-therapy oncologiche non hanno prodotto successi di rilievo nella cura dei tumori e, in questo ambito, si rivelano ancora molto più efficaci alcuni interventi di screening, sugli stili di vita o le nuove applicazioni dell'immunoterapia;
3. la qualità dei dati offerti dalle cartelle cliniche elettroniche non è soddisfacente e manca del tutto un sistema che a livello nazionale garantisca la vera interoperabilità tra sistemi di gestione dei dati del paziente diversi da un'istituzione all'altra;
4. non è chiaro quale tipo di ricerca clinica possa essere sviluppata per raggiungere gli obiettivi della medicina di precisione; si sostiene con enfasi l'utilità del n-of-1 trial ma, per restare all'ambito oncologico, la realtà mostra ancora tutta la precarietà di una ricerca clinica che, anche quando pretende di essere più "precisa" possibile, poggia sul conseguimento di outcome surrogati poco rilevanti per il paziente;
5. l'influenza di conflitti di interesse è molto elevata: si assiste a una moltiplicazione di progetti di studio finalizzati ad acquisire finanziamenti federali, di enti filantropici e di industrie, quasi sempre basati su un ottimismo ingiustificato e rivenduti da una capillare attività di marketing;
6. il costo di una medicina di precisione sarebbe esorbitante, sia per le spese di ricerca sia per l'onere derivante dall'eventuale necessità di acquistare medicinali sviluppati per un numero molto esiguo di pazienti;
7. l'ultima osservazione è la principale: se la medicina di precisione non è destinata a ridurre le principali cause di mortalità e morbilità della popolazione, perché dovrebbe meritare un investimento così imponente da parte dello Stato?

Di fronte anche a solo un paio di critiche del genere, espresse sulla rivista ufficiale della medicina statunitense, chiunque avrebbe risposto: "Hai ragione, chiudiamola qui". Ma la medicina di precisione sembra essere il testimone che il Presidente degli Stati Uniti, Barak Obama, intende affidare a chi subentrerà alla guida della nazione: «Voglio che il Paese che ha eradicato la poliomielite e ha mappato il genoma umano prenda la guida verso una nuova era della medicina, un'epoca che sia capace di garantire

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.12 Wed, 02 Jul 2025, 01:59:55

le cure migliori, più indicate e più tempestive», ha dichiarato il Presidente presentando la Precision Medicine Initiative lo scorso gennaio. «I medici hanno sempre riconosciuto l'unicità del singolo paziente – ha precisato successivamente – e hanno costantemente provato a ritagliare le terapie sul malato cui erano dirette: si è riusciti ad avere una terapia trasfusionale adattata a ciascuna persona e perché, dunque, non pensare a terapie oncologiche basate sul codice genetico del malato?».

Medicina di precisione: ma anche medicina personalizzata o individualizzata. Tre espressioni praticamente intercambiabili che sono dunque diventate oggetto di un intenso confronto che è andato già oltre l'ambito dei professionisti sanitari, per coinvolgere politici e decisori. È il tipico esempio di "disruptive innovation", potenzialmente in grado di modificare radicalmente la realtà attuale[1]: strettamente legata a una capillare informatizzazione dei dati sanitari individuali, al diffuso ricorso alla tecnologia "mobile" per il monitoraggio della salute e alla disponibilità concreta del sistema a un complessivo ripensamento organizzativo.

Un passo fondamentale – sottolinea un articolo del *Lancet*[2] – sarà la costituzione di una coorte di un milione di volontari che metterà a disposizione dei ricercatori statunitensi i propri dati biologici e ogni informazione riguardante gli stili di vita seguiti. «Quello di cui abbiamo necessità, ora, è di un ampio programma di ricerca che incoraggi un approccio creativo, valutando costantemente i risultati ottenuti e costruendo una base di prove capace di guidare la pratica clinica», hanno precisato Collins e Varmus sempre sul *New England*[3].

La progettualità dell'amministrazione statunitense sembra andare incontro anche agli auspici delle grandi aziende farmaceutiche e biotecnologiche che hanno quasi raddoppiato i propri investimenti nella medicina di precisione nel corso degli ultimi cinque anni. «Non abbiamo avuto scelta – ha ammesso Randy Burkholder, vice presidente per la Policy and Research della Pharmaceutical Research and Manifacturers of America – perché è la scienza ad andare in questa direzione». Uno degli obiettivi principali è quello di mirare le terapie ai pazienti che più possono beneficiare di una determinata cura, riducendo drasticamente il numero dei non responder non soltanto in riferimento alle terapie oncologiche ma anche ad altre importanti patologie quali per esempio la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson o il diabete.

Se il Congresso americano accoglierà la proposta di Obama, deliberando lo stanziamento previsto in circa 215 milioni di dollari, il progetto si dispiegherà potendo contare sul coinvolgimento di molti tra i principali centri pubblici e privati degli Stati Uniti. «In passato, la medicina ha sempre proceduto per prove ed errori» – ha dichiarato al *Lancet* Robert Diasio, direttore del centro di ricerca sul cancro della Mayo Clinic – «ma al giorno d'oggi questo non ha più senso». Con la rivoluzione del genoma è possibile andare oltre ed è indicativo che la grande "clinic" di Rochester si sia già dotata di una divisione per la Individualized Medicine. Allo stesso modo la Cleveland Clinic, la Wisconsin's Marshfield Clinic o la Duke University di Durham.

Come notano i già citati Collins e Varmus, la medicina di precisione, però, non potrà sostituire ciò che di buono l'assistenza sanitaria è già riuscita a ottenere: le politiche di prevenzione, alcune metodologie di screening, molte terapie consolidate ed efficaci non potranno che continuare a svolgere il proprio ruolo. Serve uno sguardo comprensivo e consapevole, capace certamente di cogliere le opportunità delle prospettive che sembrano offrirsi, ma attento anche a individuare i rischi esistenti, in primo luogo in termini di aumento del gap tra grandi centri di ricerca e di assistenza e gli ospedali di minori dimensioni. In altre parole, quella della medicina di precisione è una sfida che va governata, anche per dare una risposta corretta alle crescenti aspettative che è inevitabile sorgano tra i pazienti e i cittadini. E soprattutto per evitare che le tre P indicate da uno degli articoli del *New England Journal of Medicine* (Personalized, Problematic, and Promising) si leghino ad altri termini, quelli paventati da Richard Lehman in un commento sul blog di *The BMJ*: Pricey, Profitable, and Perplexing[4].

La chiave, dunque, è nella lettera P che – guarda caso – è l'iniziale anche di due parole – Persona e Paziente – che quasi sempre, con il crescere degli interessi in campo, rischiano di avere la peggio. È giunto quanto mai opportuno il Viewpoint di Roy C. Ziegelstein sul *JAMA Internal Medicine*[5]: Personomics. Ha ripreso un neologismo creato pochi anni fa augurandosi di poter… fare tornare di moda l'attenzione per il malato, *empowered* da quell'-omics che sembra riuscire a impreziosire qualsiasi disciplina. «There can be no doubt that if genomics, proteomics, pharmacogenomics, metabolomics, and epidegenomics can be used to identify treatments that are uniquely tailored to the individual, the possibilities are almost unimaginable. However, an important element has been left out of the discussion. Individuals are not only distinguished by their biological variability: they also differ greatly in terms of how disease affects their lives. People have different personalities, resilience, and resources that influence how they will adapt to illness, so that the same disease can alter one individual's personal and family life completeley and not affect that of another person much at all».

Tanto si investe in queste nuove prospettive – in termini sia di attenzione sia di risorse – tanto si taglia sul tempo dedicato allo studio del malato, al colloquio con il paziente, alla valutazione dei suoi bisogni e delle sue aspettative, alla considerazione dell'impatto economico che la malattia o le cure potranno avere su di lui e sulla sua famiglia. «The potential of pharmacogenomics to allow health care providers to prescribe the right drug at the right dose at the right patient matters only if this treatment is avalaible at the right pharmacy at the right price so that it will actually be taken in the right amount on the right day at the right time».

Bibliografia

1. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine: personalized, problematic, and promising. N Engl J Med 2015; 372: 2229-34.
2. Jaffe S. Planning for US Precision Medicine Initiative underway. Lancet 2015; 385: 2448-9.
3. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. N Engl J Med 2015; 372: 793-5.
4. Lehman R. Journal review. June 1st, 2015. http://blogs.bmj.com/bmj/2015/06/01/richard-lehmans-journal-review-1-june-2015/ Ultimo accesso 21 giugno 2015.
5. Ziegelstein RC. Personomics. JAMA Intern Med 2015; 175: 888-9.