

Il loro uso tutela il paziente e il clinico

Le linee guida nel percorso terapeutico oncologico



■ **ALESSANDRO BERTOLINI**

Direttore SC Oncologia Medica ASST della Valtellina e Alto Lario
www.alessandrobortolini.it

Il sostantivo *linea* acquista significati differenti a seconda di vari contesti. La linea di confine separa su una carta geografica quello che non ha fatto la natura. La linea ferroviaria all'opposto costruisce quella traccia metallica percorsa dal treno, che unisce anziché dividere; lo stesso fa la linea aerea, che disegna tra le nubi quel filo che avvicina il mondo. Poi la geometria, con le rette e le curve, la balistica con quella di tiro, la metropolitana, l'elettricità, il telefono.

Infine, esistono le linee guida. Il termine deriva dall'inglese, ma è tra le poche volte che la traduzione è compatibile col nostro pensiero ed altrettanto intuitiva.

Infatti, linee guida o *guide lines* hanno lo stesso significato in entrambe le lingue.

Non sempre le cose sono così lineari quando si trasferiscono gergalmente dalla medicina anglosassone.

In ogni caso, le linee guida sono un percorso che in oncologia non può essere disatteso.

Esse regolano i comportamenti clinici e la prognosi dei malati. Vediamo come.

La società di oggi è aperta al mondo mediatico in modo fin troppo esagerato.

Non esiste ramo tecnico o scientifico che non pulluli di pubblicazioni in forma cartacea o elettronica. Queste poi sono di pubblico dominio e la descrizione tecnica dell'ultimo elettrodomestico non è più solo appannaggio di chi lavori in quel campo ma anche della semplice massaia, che abbia un minimo di destrezza informatica e voglia decidere l'acquisto migliore.

Le notizie che arrivano a pubblicazione nell'ambito del percorso salute, se non filtrate e valutate con occhio attento, possono generare fallimenti terapeutici, costi esagerati, utilizzi non leciti e, quel che è peggio, accendere false speranze.

Una società che fa dell'informazione mediatica il proprio *leitmotiv* potrebbe essere male indirizzata nelle decisioni quando non possieda gli elementi in grado di far capire quanto una notizia abbia un valore aggiunto oppure no. Quando l'argomento è la salute, e non un elettrodomestico, la necessità di operare al meglio in base alle conoscenze che si acquisiscono con la lettura è molto più sentita.

È possibile reperire pubblicato tutto e il suo esatto contrario, in una sorta di gara continua a chi la dice più grossa. Tutto quanto è a disposizione di utenti che amano ancora la carta o di quelli cibernetici, più fragili e manipolabili al punto che per l'eccesso di curiosità potrebbero scambiare come scoperta da premio Nobel una ri-

Guidelines in the oncological therapeutic path

The information jungle of internet is more dangerous than ever when dealing with health. However, scientifically reliable indications can be found online which a physician can access to make the best possible decisions regarding his or her therapeutic intervention. International medical literature is undeniably documented on the introduction modes of a determined medication on the market, its costs and relative benefits. A priori there is a natural monitoring system which tests thousands of cases and recommends the assessment and adaptation paths to take for the specific treatment. The conditions for defining the "guidelines" in the treatment action emerge from this meta-analysis. A physician today, as a member of the scientific community, is obliged to take into consideration other people's results in order to offer patients an optimal solution and to avoid getting entangled in penal procedures in the event of unsatisfactory results.

cerca fasulla, oppure per panacea un messaggio costruito per promuovere la vendita di un prodotto inutile, o peggio ancora, tossico.

Per governare in modo ragionato l'universo delle cure e offrire ai pazienti il meglio delle conoscenze, la comunità medica ha stabilito una serie di percorsi informativi che conducono il clinico al miglior decidere.

Come primo passo esiste per un farmaco l'autorizzazione all'immissione in commercio (Aic), che è determinata da un'agenzia del ministero della Salute (Aifa) e che si rifà a decisioni europee condivise da un apposito organismo (Ema). Un farmaco, per essere utilizzato in Europa e poi in Italia, deve ricevere l'autorizzazione delle due agenzie.

Già questo rappresenta uno strumento di garanzia per gli utenti.

Lo stesso ente nazionale stabilisce se la nuova molecola possa essere dispensata gratuitamente dal sistema sanitario oppure se debba essere posta a totale carico del paziente.

Dati questi passaggi istituzionali, la scelta operata dal medico, a parità di malattia, dovrà muoversi tra un farmaco e un altro, purché essi abbiano le medesime indicazioni nelle regole di immissione in commercio. L'industria del farmaco opera in regime di concorrenza e non interrompe un percorso di ricerca, che porterà alla commercializzazione di una molecola con fini terapeutici, se un concorrente offrisse già una risposta farmaceutica a quel bisogno. La nuova molecola, come qualsiasi atto commerciale, appena autorizzata entrerà in concorrenza con quanto è già disponibile sul mercato del farmaco e il consumatore finale, il medico, dovrà gestire queste scelte in base alla propria professionalità.

Infatti, la scelta tra una serie di prodotti autorizzati per lo stesso problema risente di alcune variabili. In primis, l'esperienza del medico o il ragionamento clinico che lo stesso fa rispetto alla presenza di altre malattie, che possano confliggere con una proposta terapeutica. Non ulti-

La nuova molecola appena autorizzata entrerà in concorrenza con quanto già disponibile sul mercato del farmaco e il consumatore finale, il medico, dovrà gestire queste scelte in base alla propria professionalità.

• *The new recently approved molecule will compete with the drugs already available on the market and the final users - the GPs - will have to make their decisions based on their professionalism.*



mo, un peso può avere il costo della cura, che a parità di vantaggi farebbe propendere per una scelta più economica. Una polmonite deve essere curata con gli antibiotici, ma di questi prodotti ve ne sono tanti, di diverse classi e a parità di malattia due pazienti possono guarire in pochi giorni assumendo farmaci differenti.

Il medico oncologo è intuitivo che si trovi a gestire problemi più complessi rispetto alla scelta di un farmaco da utilizzare per curare malattie transitorie o croniche ma non inesorabili. I farmaci usati in oncologia hanno costi che nella media superano di gran lunga ogni altra branca medica. Per questo all'oncologo è richiesta un'attenzione particolare nell'uso oculato delle risorse.

Aifa, le regioni, le direzioni generali delle aziende ospedaliere sono le strutture che più spesso entrano in partnership con l'oncologo nel gestire al meglio le risorse disponibili per salvaguardare il bene salute.

Tutte le informazioni, che al mondo il singolo medico può raggiungere e studiare, sono limitate dalla disponibilità del prodotto nel singolo Paese, che a sua volta dipende dalle risorse economiche di quel sistema sanitario. Una cura di rilievo può essere presente sul mercato americano ed essere totalmente rimborsata dalle sue assicurazioni e non ancora disponibile in Europa o in Italia per costi o per pastoie burocratiche.

Per decidere come operare senza sfavorire gli utenti, rispettando la propria etica di professionista e di dipendente pubblico,

l'oncologo può fare appello alla letteratura internazionale, che in ogni caso è obbligato a leggere con regolarità.

Egli è più spesso influenzato nel percorso decisionale dalla qualità della letteratura, che è di dominio pubblico e di diverso spessore.

Esistono dei motori di ricerca in grado di elaborare in modo rapido una serie di riassunti di lavori pubblicati ed estratti per chiavi specifiche, che rappresentano il primo gradino di un percorso proteso alle conoscenze più attuali.

L'oncologo si pone una domanda: come posso curare al meglio questo paziente? Il motore di ricerca risponde, proponendo quanto è stato scritto al mondo su quell'argomento. Alcuni filtri attivati da chi ricerca l'informazione calmieranno il numero di risposte. Inutile avere dati di venti anni fa, inutile estrarre segnalazioni che non abbiano un riassunto in inglese. Inutile scovare dati in riviste di basso profilo, perché non scientifiche ma solo divulgative.

I riassunti, una volta letti e compresi, possono rimandare alla necessità di leggere in toto l'articolo originale in forma integrale.

Da qualche anno le riviste scientifiche pubblicano gratuitamente i lavori più importanti, per consentire in ogni parte del mondo l'accesso alle notizie e non fare dei medici del Terzo Mondo le vittime di un'ignoranza dovuta alla povertà e non al disinteresse. L'abbonamento ad una singola rivista scientifica può non essere alla portata di chiunque nel mondo e non basta leggere in maniera

diligente una singola pubblicazione per conoscere in modo esauritivo quanto offra al medico la letteratura internazionale.

Un medico attento deve leggere per decidere.

Le riviste scientifiche pubblicano numerose proposte, che hanno ovviamente valore nelle scelte con una differente graduazione, perché anche nel mondo della letteratura scientifica può esistere spazzatura.

Una rivista può pubblicare come primo gradino di conoscenza la descrizione di un evento (*case report*), semplicemente per raccontare cosa si è visto osservando un atto medico. Dal semplice *case report* può partire un lavoro più costruttivo, che mette assieme tante segnalazioni simili in modo retrospettivo, per creare una maggiore curiosità scientifica sullo stesso evento.

Può sorgere a questo punto l'idea di uno studio prospettico, assegnando i pazienti a cure proposte in base a quanto descritto, per vedere se l'evento possa essere riproducibile e se abbia un valore ben oltre la semplice casualità descrittiva. Se la ricerca così condotta manifestasse dei risultati, si disporrà uno studio clinico con l'intento di acquisire un parere registrativo, cioè dare ad Aifa ed Ema i motivi per variare le indicazioni di quella cura, o addirittura per indurle ad autorizzare la commercializzazione di quella proposta scientifica come nuova cura. Per fare tutto questo percorso alle volte ci vogliono anni.

A questo punto il gioco è fatto: i pazienti possono accedere alla nuova risorsa e l'oncologo attento può modificare il suo modo di lavorare.

La letteratura internazionale ovviamente non si ferma a questo punto e tantomeno la libertà decisionale del medico.

Tanti lavori simili messi assieme e descritti costituiscono una *review*, che offre al lettore una comoda ed onesta valutazione di eventi senza affannarsi a raccogliere tutti gli articoli pubblicati sull'argomento.

La *review* è un riassunto della letteratura, dove chi scrive ha esaminato di un problema quanto è stato pubblicato e offre con comparazioni statistiche cosa attendersi come risposta.

Lavori simili vengono messi insieme e descritti in modo analitico, con lo scopo di dare più forza a quanto è stato osservato. In genere, durante questo approfondimento scientifico, compaiono effetti collaterali più rari, suggerimenti nel gestire la cura con dosaggi dei farmaci più adeguati e grazie a questi riassunti si possono addirittura individuare dei gruppi di malati che meglio rispondano ai trattamenti, per trasformare una cura da generalizzata a personalizzata.

La *review* ha un valore superiore al singolo articolo, che in genere descrive un fenomeno in base a quanto chi ha elaborato la ricerca si attenda dai risultati. Va oltre la semplice missione compiuta e arriva anche a definire l'esatto contrario, serve poco o non serve affatto.

Conoscere la letteratura fino a questo livello libera il clinico dal seguire pedestramente le regole di immissione in commercio e consente di curare meglio i pazienti.

La ricerca compie un passaggio ulteriore: affida all'indagine statistica quanto nel mondo intero è stato prodotto di lavori scientifici su un dato argomento sommando come valore statistico tutti i risultati prodotti.

Il lavoro che ne esce è una metanalisi, che darà una risposta scientifica al quesito posto e sarà in grado di influenzare decisioni terapeutiche di massa.

Meglio non c'è, per confermare un trattamento, che la metanalisi. Tuttavia, quando la metanalisi giunge a pubblicazione, il farmaco è già stato utilizzato da migliaia se non milioni di pazienti e può subire una radicale modifica d'utilizzo. Il professionista informato potrà cambiare le proprie decisioni nell'interesse dei malati, nonostante l'Aic, il lavoro registrativo o il *case report*.

Un clinico può curare il paziente semplicemente perché lo dice il ministero, oppure perché ha letto di un *case report* descritto dall'altra parte del mondo, o anche perché ha partecipato ad uno studio clinico, ad un percorso registrativo oppure perché conosce l'ultima *review* pubblicata su quel farmaco. Meglio sarebbe se utilizzasse il criterio della metanalisi, e offrisse al malato una cura che discenda da un'osservazione statistica di peso incontrovertibile.

Un medico fa parte di una comunità scientifica in cui ha l'obbligo di confrontarsi e non è più un vecchio cerusico in un buio scantinato, libero di fare ciò che egoisticamente crede essere il meglio per il paziente. Deve sottostare a delle regole.

Per utilizzare le conoscenze scientifiche l'oncologo può verificare se altri si comportino allo stesso

Per utilizzare le conoscenze scientifiche, l'oncologo all'interno di un board di clinici può condividere per esperienza e conoscenze una comune strategia di comportamento.

● *To exploit scientific expertise, the oncologist sitting in a board of clinicians can share a common behavioural strategy thanks to his experience and background.*



so modo all'interno di un board di clinici, che attorno ad un tavolo discutono di un argomento e arrivano a condividere per esperienza e conoscenze una comune strategia di comportamento.

Il singolo propone all'interno di un gruppo, offre al gruppo le proprie certezze e ottiene dalla forza del board le motivazioni per prendere le decisioni più opportune. Il board è fatto da una decina di persone e ha un valore per il gruppo che lo costituisce. Non persegue nessun fine se non quello di esprimere conoscenze e valutazioni al minimo comune denominatore. Se non esiste altro percorso attivato è in ogni caso un buon punto di partenza. Tutela il paziente, perché il proprio oncologo non usa pedestremente la farmacologia, ma condivide con altri clinici i medesimi comportamenti.

Un secondo livello può essere la *consensus conference*, dove un gruppo di esperti, in genere con conoscenze multidisciplinari, si accorda su decisioni terapeutiche in base alla propria esperienza e alla letteratura che conosce. Una *consensus conference* ha in genere un pubblico che può interagire con gli esperti e la aiuta ad emettere quei giudizi che possono avere un peso decisionale anche internazionale.

Seguire le regole dettate da una *consensus conference* non è sbagliato, quando non vi sia nulla di più chiaro e soprattutto quando questo momento di confronto non risulti *una tantum* ma frutto di un periodico aggiornarsi. Vi sono famose *consensus conference* che sono editate a cadenza fissa, come lo sono le Olimpiadi ogni quattro anni.

Non siamo ancora arrivati in fondo a quel percorso che offra garanzia al paziente e al clinico nel processo decisionale. Il punto finale è il ricorso sistematico alle linee guida.

Non sono le istruzioni di una scatola di montaggio, come il meccano o i pezzi del Lego con cui giocavo da bambino. L'incastro era unico e non modificabile, pena il fallimento nella realizzazione della



costruzione. Certo, l'incastro poteva e può essere usato in modo differente, ma porta più spesso a vicoli ciechi perché le istruzioni di una scatola Lego sono univoche, quando si voglia costruire ciò per cui è stata venduta.

Le linee guida in genere sono più aperte nelle decisioni rispetto alle costruzioni che usavamo da bambini e lasciano più libertà d'azione, quando sono tutte possibili. Presa una decisione tra quelle disponibili, questa porterà in caso di necessità al gradino successivo, dove si troveranno altre alternative.

Chi agisce secondo linee guida sa che una decisione è sostenuta da criteri che identificano il valore della scelta. Non c'è nulla di soggettivo nello stilare queste norme di comportamento, ma regole standardizzate verificabili.

Applicando le linee guida, l'oncologo non è più solo nel decidere, ma segue valutazioni validate da un pool di esperti, che hanno esaminato la letteratura internazionale e generato gli opportuni consigli.

Non si usa nella decisione solo quello che è trascritto dall'autorizzazione all'immissione in commercio (Aic) di un farmaco. Non si ricorre ad una diagnostica o ad una cura solo perché costose, ma si seguono gli indirizzi forniti da chi ha esaminato in modo proficuo la letteratura esponendo dei giudizi *super partes*.

Il governo italiano ha proposto nell'ultima Finanziaria una depenalizzazione dell'errore medico, quando questo discendesse dall'uso sistematico di linee guida. Quelle seguite devono essere esplicitate in ogni atto medico, in ogni consenso clinico e non estratte dal cappello se qualcosa andasse storto e il

Le linee guida non sono le istruzioni univoche di una scatola di montaggio, come il Meccano o i pezzi del Lego, in quanto nelle decisioni lasciano più libertà di azione.

• *The guidelines are not like the univocal instructions for assembly in a Meccano or Lego box since they provide more freedom of action when making decisions.*

medico si trovasse nella necessità di coinvolgere il proprio legale. In pratica, chi segua un indirizzo condiviso, manterrà la propria copertura assicurativa e non incorrerà in procedimenti, mentre il non utilizzo di linee guida nei comportamenti clinici non salverà da responsabilità penali o civili.

Le linee guida rappresentano oggi il riferimento per la miglior cura oncologica. Per stare al passo con l'evoluzione scientifica esse devono essere aggiornate almeno annualmente.

Le linee guida rispondono a quesiti specifici, con una tipologia di risposta che denuncia la qualità delle evidenze cliniche disponibili, codificate in quattro livelli decrescenti di importanza da A a D e un grado di raccomandazione di utilizzo della risposta anch'esso di quattro livelli, per un totale di 16 teorie combinazioni.

Per formulare un'evidenza clinica il pool di esperti valuta il tipo di letteratura disponibile, dando più importanza alle revisioni sistematiche o alle *review* della letteratura. Il singolo articolo pubblicato non consente alla linea guida di elaborare la risposta più evidente (codificata A), perché i dati della letteratura potrebbero essere inquinati da una certa casualità.

Curare i malati con risposte terapeutiche di evidenza A offrirà al clinico la certezza della miglior scelta del momento, se ovviamente all'evidenza si associasse una raccomandazione d'utilizzo positiva forte.

All'opposto, il caso dell'evidenza D con raccomandazioni negative forti non deve in alcun caso essere preso in considerazione.

L'uso delle linee guida tutela paziente e clinico dall'accanimento terapeutico, perché il valore di una cura deve avere un grado di evidenza accettabile e una raccomandazione positiva.

Questa scala di valori delle possibili risposte ad un singolo quesito offre al clinico le istruzioni per il corretto uso dei farmaci oncologici, salvaguardando pazienti, comunità e risorse del servizio sanitario nazionale.