

ETICA E DEONTOLOGIA DELLA RICERCA IN ONCOLOGIA: ALCUNI CONTRIBUTI DELL'ISS

Carlo Petrini

Unità di Bioetica, Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa: ambito di lavoro

La sperimentazione sull'uomo in ambito oncologico pone, sotto il profilo dell'etica, alcuni problemi peculiari rispetto a quelli tipici di ogni sperimentazione clinica sull'uomo. Altri problemi, che sono invece presenti in ogni sperimentazione, assumono, nelle sperimentazioni in oncologia, caratteristiche particolari e un'intensità notevolmente superiore rispetto alle sperimentazioni riguardanti altre patologie.

In altre aree della medicina, infatti, le sperimentazioni sull'uomo generalmente prendono avvio con volontari sani per test di farmacocinetica, tossicità, tollerabilità. Nel caso di farmaci per l'oncologia non è possibile reclutare volontari sani a causa della tossicità potenzialmente assai elevata dei trattamenti. Pertanto, usualmente vengono arruolati pazienti affetti dal cancro e, in genere, refrattari ad altri chemioterapici già noti. Molto spesso si tratta dunque di pazienti in stadi ormai avanzati della malattia. Risulta evidente che un simile intreccio di situazioni ponga problemi di etica di grande rilievo.

Schematizzando in modo sintetico e per categorie, si può affermare che i maggiori problemi di etica per la sperimentazioni in oncologia siano riconducibili a due temi principali: un rapporto tra rischi e benefici spesso sfavorevole e la difficoltà di attuare procedure per il consenso informato. I principali timori, infatti, riguardano il fatto che, a fronte di rischi notevoli, i benefici diretti per il paziente siano generalmente improbabili, nonché il fatto che, date le circostanze drammatiche in cui si trovano i pazienti oncologici in stadi avanzati e terminali, sia assai difficile ottenere un consenso realmente libero, consapevole e basato su informazioni adeguate.

La necessità di considerare l'adeguatezza del rapporto tra rischi e benefici, sulla base delle circostanze specifiche, è unanimemente riconosciuta da codici, dichiarazioni, trattati, convenzioni. Per esempio nella Dichiarazione di Helsinki della *World Medical Association*, all'art. 18, si afferma: *“Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation”* (1). Non sono però disponibili documenti che specificino in modo univoco quale sia un rapporto rischio/beneficio accettabile.

In assenza di standard, spesso i ricercatori chiedono ai bioeticisti dell'istituzione di appartenenza e/o ai comitati etici la definizione di criteri di accettabilità. Il compito non è facile anche perché, come ampiamente dimostrato da dati in letteratura, le soglie oltre le quali, secondo persone sane, un rischio viene considerato inaccettabile sono molto diverse dalle soglie di accettabilità indicate dai pazienti: i pazienti, infatti, spesso si dicono disposti ad accettare rischi anche molto gravi, nella speranza di trovare un rimedio alla malattia che li affligge.

In uno scenario così complesso è importante che le grandi istituzioni che promuovono e coordinano ricerche in ambito oncologico stabiliscano, coinvolgendo tutte le categorie interessate (ricercatori, pazienti, familiari, esperti), criteri condivisi per la valutazione dei rischi rispetto ai benefici attesi.

Il secondo ordine di problemi, come si è detto, è connesso al consenso informato e al cosiddetto “fraitendimento terapeutico”. L’espressione *therapeutic misconception* fu coniata nel 1982 (2) e divenne oggetto di attenzione da parte dei bioeticisti in particolare dal 1987 (3). Indica le situazioni in cui i pazienti non distinguono una sperimentazione da un trattamento sanitario standard e, sottostimando i rischi delle sperimentazioni, si propongono come volontari, sperando di ottenere un beneficio che, nella realtà, è assai improbabile. In tali situazioni sorgono legittimi dubbi sulla validità del consenso informato.

Stato di sviluppo

L’Unità di Bioetica è stata istituita dal Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità nel 2007 e opera alle dirette dipendenze dello stesso Presidente. Collabora sia con i Dipartimenti e i Centri Nazionali che costituiscono l’Istituto Superiore di Sanità, sia con istituzioni esterne.

L’Unità di Bioetica ha contribuito all’approfondimento dei temi sopra citati in particolare mediante:

- produzione, nell’ambito del progetto “Eurocan+Plus: Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities”, di rapporti riguardanti il funzionamento dei comitati etici (4) e l’armonizzazione delle norme per la sperimentazione clinica (5) in ambito oncologico in Europa;
- produzione, nell’ambito di “Alleanza Contro il Cancro”, di rapporti riguardanti la sperimentazione clinica in oncologia, con indicazioni operative per i ricercatori (6) e per i membri di comitati etici (7);
- attività didattica per l’*Organization of European Cancer Institutes* (OECI), in collaborazione con l’*European School of Oncology* (ESO) e l’*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (8);
- supporto, mediante la partecipazione con ruolo di membro, a comitati etici di Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), enti di ricerca e istituti ospedalieri per la revisione di protocolli di ricerca sperimentale in oncologia;
- partecipazione, con ruolo di membro, a gruppi di lavoro a livello europeo (nodo italiano di BBMRI, *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, Working Group* n. 1 su: “Proposta di regolamentazione delle biobanche per ricerca e dei criteri di definizione per la donazione di campioni alla ricerca”) e nazionale (Gruppo misto Comitato Nazionale per la Bioetica - Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita) per l’elaborazione di linee guida e documenti operativi riguardante la raccolta, conservazione e uso di materiale biologico, anche in riferimento all’oncologia e in particolare per quanto riguarda il consenso informato (9, 10);
- partecipazione a dibattiti ed eventi sui medesimi temi di cui al punto precedente, quali, ad esempio: la presentazione del documento “Dalle biobanche alle bioteche di ricerca” nell’ambito del Convegno “Le banche dei tessuti. È possibile donare le proprie cellule per la ricerca?” organizzato a Milano dall’*European Society Medical Oncology* (ESMO) e dall’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), l’inaugurazione della biobanca del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, e altri;
- collaborazione con altre istituzioni partecipanti al Programma 1 di Alleanza Contro il Cancro su “Riduzione delle disparità nell’accesso dei pazienti ai mezzi diagnostici e alle terapie” (*work package* 5: “Comunicazione e strutture informative in oncologia”), e in particolare con l’Associazione Italiana Malati di Cancro, Parenti e Amici (AIMaC), per la redazione di materiale informativo destinato ai pazienti e ai loro familiari (11).

Tali argomenti sono stati affrontati, conformemente ad un impegno che varie componenti dell'ISS hanno sviluppato negli ultimi anni e prevedono di sviluppare nei prossimi, con una particolare attenzione verso la ricerca traslazionale, cioè la ricerca finalizzata a favorire il trasferimento dei risultati dalla ricerca di base alla pratica clinica (12), nonché da questa alle politiche sanitarie (13). L'attività dell'Unità di Bioetica in tale ambito ha portato alla pubblicazione di lavori scientifici (14, 15, 16) e all'intervento in eventi organizzati da varie istituzioni (ENEA, Società Italiana di Ematologia, e altre.).

Inoltre, per incarico del Presidente dell'ISS, l'Unità di Bioetica collabora da alcuni anni con il Centro Nazionale Trapianti (CNT) e, fin dalla sua istituzione, con il Centro Nazionale Sangue (CNS). La collaborazione dell'Unità di Bioetica riguarda prevalentemente la normativa concernente la raccolta, la conservazione e l'utilizzo delle cellule staminali del sangue cordonale, che, come è noto, hanno importanti applicazioni terapeutiche per la cura di malattie ematologiche di tipo neoplastico, e soprattutto di alcuni tipi di leucemie e di linfomi. L'attività dell'Unità di Bioetica si realizza innanzi tutto nella partecipazione con il ruolo di membro del Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie. Il Gruppo Tecnico Multidisciplinare è previsto dal DM 18 novembre 2009 (17). Sono stati approfonditi in particolare aspetti di etica del consenso informato (18, 19) e, più in generale, di biodiritto riferito al problema specifico (20). Approfondimenti di diritto comparato sono stati presentati, su invito, al Forum di Biodiritto (coordinato dalle Università di Trento e di Ferrara) (21) e all'Assemblea Generale della Pontificia Accademia per la Vita (Workshop "*Umbilical cord blood banking*", 17th General Assembly of the Pontifical Academy for Life, Città del Vaticano, 25 febbraio 2011). Da quest'ultima circostanza sono scaturite pubblicazioni di rilevanza internazionale (22, 23).

Conclusioni e prospettive future

Molte circostanze convergono nell'evidenziare come il coinvolgimento e l'impegno dell'ISS su vari aspetti dell'etica della ricerca oncologica siano destinati a crescere. In tutte le iniziative (progetti di ricerca, reti di ricerca, infrastrutture nazionali e internazionali) descritte in altre parti del presente Rapporto (alle quali si rimanda) vi sono infatti componenti di etica non trascurabili.

Le esigenze sorgono però anche da varie altre circostanze. Tra queste si possono citare, come esempio, i prevedibili sviluppi del disegno di legge: "Sperimentazione clinica e altre disposizioni in materia sanitaria", presentato dal Ministro della Salute Ferruccio Fazio e approvato dal Consiglio dei Ministri il 24 settembre 2010. Esso stabilisce, tra l'altro, una sensibile riduzione del numero di comitati etici in Italia: attualmente essi sono 254. Si propone di ridurli a circa una trentina (su base regionale). Con notevole frequenza i comitati etici locali chiedono, in modo informale, pareri all'Unità di Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità a proposito di sperimentazioni che sollevano criticità di etica, e in particolare per sperimentazioni in oncologia. In alcuni casi i pareri sono stati chiesti anche da singoli ricercatori o da gruppi di ricerca, e talvolta hanno condotto a fattive collaborazioni (24). Le esigenze e le attese che i comitati etici locali presentano all'Istituto Superiore di Sanità sono emerse, tra l'altro, in occasione del convegno "Etica della ricerca e ricerca dell'etica in oncologia: il ruolo dei comitati etici", svoltosi presso lo stesso Istituto Superiore di Sanità il 5 maggio 2009, e al quale l'Unità di Bioetica partecipò attivamente. Qualora i comitati etici avessero una base regionale e conseguentemente un ruolo istituzionale di maggior rilievo, probabilmente l'Istituto verrebbe interpellato non soltanto in modo informale mediante contatti personali, ma anche mediante richieste di pareri ufficiali. In tal caso, l'Istituto dovrà essere adeguatamente attrezzato per rispondere in modo efficace.

Sulla base dell'esperienza maturata e del crescente coinvolgimento dell'ISS in sperimentazioni nel settore oncologico, si possono individuare, sotto il profilo etico, alcuni punti critici sui quali l'Istituto dovrà certamente esprimersi:

- protocolli di ricerca basati su elementi aggiuntivi non correlati direttamente al quesito primario della ricerca: si tratta di protocolli che spesso suscitano legittime perplessità sotto il profilo dell'etica e che, considerando anche l'esperienza nell'ambito del Comitato Etico dell'ISS, diventano sempre più frequenti;
- distinzione tra sperimentazione e trattamento clinico ordinario: spesso i confini tra i due sono difficile da tracciare e innegabilmente vi sono sovrapposizioni (tutti i trattamenti, incluse le pratiche ordinarie, sono, in qualche misura anche sperimentazioni, in quanto non si può mai predire con certezza l'esito), ma è importante cercare di distinguere, anche per evitare che sperimentazioni vengano presentate come trattamenti già in uso nella pratica clinica);
- sperimentazioni con soggetti incapaci di esprimere il consenso: si tratta di un tema a proposito del quale l'Unità di Bioetica ha già sviluppato un'esperienza pluriennale, sia con riferimento a persone affette da demenza (25, 26, 27, 28) (come membro del *Data Safety and Monitoring Board* del progetto “Antipsicotici e demenza di Alzheimer: una sperimentazione clinica multicentrica a lungo termine”), sia con riferimento a persone affette da sindrome della veglia relazionale (29, 30) (come responsabile di un'Unità Operativa del progetto “Revisione della nosografia degli stati vegetativi: applicazione di metodiche di analisi del comportamento a soggetti in coma e stato vegetativo”), e che ora sta ulteriormente sviluppando su richiesta del Presidente del Comitato Nazionale per la Bioetica e come membro del *Working Group on Ethical Issues di Alzheimer Europe*;
- “fraitendimento terapeutico”: conseguentemente al punto precedente, si deve prestare adeguata attenzione alla necessità che i medici e i ricercatori si sforzino per evitare il “fraitendimento terapeutico” da parte dei pazienti;
- valutazione comparativa tra i rischi e i benefici: la comparazione tra rischi e benefici in oncologia è di fondamentale importanza ed è doveroso che, nel valutare protocolli diversi o nel partecipare a protocolli diversi, si adottino parametri coerenti e il più possibile standardizzati, anche per evitare ingiuste discriminazioni tra i soggetti che partecipano alle ricerche;
- prospettiva bidirezionale della ricerca traslazionale: l'Istituto Superiore di Sanità, infatti, è un ente di ricerca con funzioni anche di indirizzo, ed è dunque impegnato non soltanto nel trasferimento delle conoscenze dalla ricerca di base alla pratica clinica e terapeutica, ma anche nella traslazione in direzione opposta. È infatti anche necessario che le pratiche indirizzino in una certa misura, i percorsi che deve seguire la ricerca di base (31).

Bibliografia

1. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Current version: amended by 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Disponibile all'indirizzo: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf; ultima consultazione 02/06/11.
2. Applebaum PS, Roth LH, Lidz C. The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psychiatry* 1982;5(3-4):319-29.
3. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep* 1987;17(2):2-24.

4. Petrini C, Gainotti S. Ethical guidelines in European member States. Improving Coordination of Cancer Research in Europe (Eurocan+Plus Project). In: *Sixth Framework Program*, Bruxelles, European Commission, 31 maggio 2007.
5. Meneguz A, Petrini C, Vella S. Proposal for consensus documents containing a standardised and harmonised regulations that are better adapted to the needs of up-to date cancer research as well as the best protection of human subjects. Improving Coordination of Cancer Research in Europe (Eurocan+Plus Project). In: *Sixth Framework Program*, Bruxelles, European Commission, 31 maggio 2007.
6. Gainotti S, Galeotti F, Raschetti R, Petrini C. La sperimentazione clinica in oncologia. 1: aspetti di etica nella preparazione dei protocolli di ricerca. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009 (Rapporti ISTISAN 09/30).
7. Cicerone M, Minacori R, Spagnolo AG, Petrini C. La sperimentazione clinica in oncologia. 2: elementi per la valutazione da parte dei comitati di etica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009 (Rapporti ISTISAN 09/37).
8. Petrini C. Patients' and citizens' point of view. *Biopreserv Biobanking* 2011;9(2):169-74.
9. Gruppo Misto Comitato Nazionale per la Bioetica - Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita. Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2009. Disponibile all'indirizzo: www.governo.it/bioetica/gruppo_misto/Consenso_Informato_allegato_Petrini_2009.pdf; ultima consultazione 02/06/11.
10. Petrini C. "Broad" consent, exceptions to consent and the question of using biological samples for research purposes different from the initial collection purpose. *Soc Sci Med* 2010;70(2):217-20.
11. Aloj SM, Tomino C, De Lorenzo F, Casali PG, Perrone F, Geraci A, Petrini C, Vella S. Gli studi clinici sul cancro: informazioni per il malato. Roma: La Collana del Girasole, Associazione Italiana Malati di Cancro, Parenti e Amici (AIMaC); 2008.
12. Straus SE, Tetroe J, Graham ID. Knowledge translation in health care. Moving from evidence to practice. London: Wiley-Blackwell and BMJ Books; 2009.
13. Fiscella K, Bennett NM, Szilagyi PG. Nomenclature in translational research. *JAMA* 2008;299(18):2148-9.
14. Petrini C. Ethics in translational public health. *J Public Health* 2008;30(4):514-5.
15. Petrini C. Ethical issues in translational research. *Perspect Biol Med* 2010;53(4):517-33.
16. Petrini C. From bench to bedside and to health policies: ethics in translational research. *Clin Ter* 2011;162(1):51-9.
17. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Decreto 18 novembre 2009. Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo - dedicato. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale, n. 303, 31 dicembre 2009.
18. Petrini C, Farisco M. Informed consent for cord blood donation. A theoretical and empirical study. *Blood Transfus* 2011;9(3):292-300.
19. Petrini C, Lombardini L, Pupella S, Nanni Costa A, Grazzini G. Collection, storage and allogeneic use of cord blood: informed consent form used by the italian biobank network. *Biopreserv Biobanking* 2011;9(3):273-8.
20. Petrini C. Umbilical cord blood collection, storage and use: ethical issues. *Blood Transfus* 2010;8(3):139-148.

21. Petrini C. Problemi di etica nell'utilizzo a fini di ricerca delle cellule staminali del sangue cordonale conservato nelle banche biologiche italiane. In: Casonato C, Piciocchi C, Veronesi P, (Ed.). *Forum BioDiritto 2010. La disciplina delle biobanche a fini terapeutici e di ricerca*. Ferrara 3-4 giugno 2010. Trento: Università degli studi di Trento; 2012.
22. Petrini C. Banques de sang cordonal en Europe: législation et implications éthiques. *Revue Générale de Droit Médical* 2011;(40):171-95.
23. Petrini C. European regulations on cord blood banking: an overview. *Transfusion* 2012;52(3):668-79
24. Petrini C. Aspetti di etica della sperimentazione di fase I in oncologia. *Biologi Italiani* 2006;36(8):59-66.
25. Petrini C. Clinical trials with mentally disabled subjects: ethical issues in national and international documents. *Clin Ter* 2010;161(4):365-73.
26. Petrini C. Informed consent in experimentation involving mentally impaired patients: ethical issues. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46(4):411-21.
27. Petrini C. Informed consent from cognitively impaired persons participating in research trials: comparative law observations. *Ann Ist Super Sanita* 2011;47(4):353-62.
28. Petrini C. Il problema del consenso informato per la sperimentazione con soggetti incapaci. In: *Atti del Seminario su: Amministrazione di sostegno, trust e proposte di legge*. Perugia, 29 ottobre 2010. Perugia: Presidenza della Regione Umbria; 2010.
29. Petrini C. Coma, stato vegetativo e terminologia in evoluzione: implicazioni di etica. *Biologi Italiani* 2010;40(11):41-2.
30. Petrini C. Ethical issues in videorecording patients lacking capacity to consent. *Ann Ist Super Sanita* 2011;47(3):247-52.
31. Petrini C, Gainotti S. Ethical issues in translational research. In: Moretti F, Romero M, Belardelli F. (Ed.) *International meeting. Needs and challenges in translational medicine: filling the gap between basic research and clinical applications*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia, 1-3 ottobre 2008. *Abstract Book*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (ISTISAN Congressi 08/C7). p. 123.