



Fondazione
Giancarlo Quarta
ONLUS

Atti del Convegno

**RELAZIONE DI CURA E
GESTIONE DELL'INCERTEZZA IN MEDICINA**

Milano, 26 Ottobre 2017
Spazio Eventi, Via Palestro 2

FONDAZIONE GIANCARLO QUARTA ONLUS
Via Baldissera, 2/A - 20129 Milano
T. 02 29514725 - F. 02 29524838
www.fondazionegiancarloquarta.it - www.ucare.it
info@fondazionegiancarloquarta.it
C.F. 97375460157

Indice

❖ INTRODUZIONE	
➤ Dott.ssa Lucia Giudetti Quarta	Pag. 3
➤ Dott. Roberto Carlo Rossi	Pag. 5
❖ IL CONTESTO DELL'INCERTEZZA	
➤ Incertezza e Logiche dell'Incertezza nel Contesto Filosofico	Pag. 6
➤ Incertezza e Percezione dell'Incertezza nel Contesto Economico	Pag. 8
➤ Incertezza e Complessità nel Contesto Scientifico	Pag. 12
❖ INCERTEZZA E MEDICINA	
➤ Incertezza in Medicina: l'Esperienza della Ricerca in Oncologia	Pag. 15
➤ Incertezza in Medicina: l'Esperienza dell'Immunoterapia	Pag. 20
➤ Incertezza in Medicina: il Rapporto con il Paziente	Pag. 24
❖ INCERTEZZA, RICERCA, MEDICINA	
➤ Incertezza nella Scienza Medica: dalla Ricerca alla Terapia	Pag. 27
❖ TAVOLA ROTONDA	
➤ La Gestione dell'Incertezza e dei Pazienti	Pag. 31

Dott.ssa Lucia Giudetti Quarta
Presidente Fondazione Giancarlo Quarta Onlus

Buongiorno e grazie ad ognuno di loro per avere aderito al nostro invito. Grazie a chi ha già partecipato ai nostri Convegni, grazie a chi ci ha raggiunto per la prima volta. Un benvenuto ad ognuno di loro a questo Convegno che ha ricevuto dal Presidente della Repubblica, Onorevole Sergio Mattarella, una Medaglia quale suo Premio di Rappresentanza.

La missione della nostra Fondazione prevede di svolgere, prioritariamente, Ricerche Scientifiche e Interventi finalizzati ad aiutare i pazienti affetti da gravi patologie. Spesso scegliamo di raggiungere questo risultato puntando ad **aiutare i Medici perché a loro volta possano aiutare i pazienti** e i loro familiari.

I risultati di alcune nostre Ricerche sono stati presentati in precedenti Convegni, ad esempio le Ricerche sul tema della Relazione Medico Paziente, della Carta Relazionale per la Cura dei Bambini, ecc.

Presenteremo, spero a breve, i risultati di altre ricerche sulle quali stiamo lavorando da tempo, in collaborazione con varie Università.

Ad esempio, una di queste Ricerche si propone di **fornire ai medici riferimenti neuroscientifici sulle conseguenze delle loro interazioni con i malati**. La Ricerca punta a rilevare vari parametri fisiologici e in particolare intende rilevare come si attivano le aree cerebrali del paziente in funzione dei vari tipi di argomentazioni e comportamenti espressi dal medico.

Un'altra Ricerca riguarda ulteriori conseguenze delle parole del Medico. **La qualità espressa dal medico nel rapporto di cura determina precisi effetti sui pazienti, sull'esito delle terapie e arriva anche a incidere sugli aspetti economici**.

Pensiamo ad esempio all'effetto chiamato *Doctor Shopping*, cioè alla consultazione di vari specialisti che il paziente pratica quando non è convinto delle spiegazioni ricevute.

Ma possiamo anche riferirci alla abilità del medico nel motivare i pazienti all'aderenza e alla persistenza verso l'assunzione di cure pesanti, difficili da sopportare, che a volte i malati tendono a interrompere. La motivazione qualitativa produce una duplice benefica conseguenza: permette di prevenire il rischio di ricadute del paziente, di recidive, ecc., e di risparmiare risorse che le istituzioni sanitarie possono allocare dove necessario.

La nostra Ricerca è mirata a rilevare le correlazioni esistenti tra la Qualità Relazionale dei Medici e l'Economicità delle Cure, in termini sia di costi, sia di efficacia dei trattamenti.

Nel Convegno di oggi, abbiamo pensato di **affrontare il tema dell'incertezza per offrire un ulteriore contributo ai medici** che ogni giorno si rapportano con pazienti che soffrono per patologie serie e complesse.

Incertezza dunque è il tema di oggi, tema che è stato proposto dal nostro Comitato Scientifico, che ha considerato e attribuito particolare valore alle evoluzioni, e alle relative conseguenze, del contesto clinico.

Le evoluzioni con conseguenze che creano incertezza sono numerose anche in campo sociale, politico, culturale, economico, climatico, ecc.

In campo clinico la letteratura scientifica offre molteplici esempi di incertezza, anche di grande impatto emotivo. Ad esempio, ho sempre pensato che se esiste una certezza è quella relativa alla morte. Invece **ancora oggi le più accreditate riviste scientifiche internazionali segnalano discussioni sulle diverse modalità di diagnosticare la morte.** L'arresto cardiaco e della respirazione è sufficiente? e la morte cerebrale?

Se prendiamo la dichiarazione di **morte come metafora limite dell'incertezza**, dobbiamo anche considerare, all'opposto, altri temi come i nuovi farmaci, le nuove modalità diagnostiche, ecc.

I nuovi farmaci, ad esempio quelli *a bersaglio molecolare, target therapy*, gli immunoterapici, oppure gli esami che permettono la diagnosi differenziata, ecc., da un lato sono conseguenza dell'incerta efficacia dei precedenti farmaci, ma dall'altro ci mostrano che **l'incertezza, nella complessità clinica, può essere fonte di cambiamenti positivi, di evoluzione, innovazione**, di emergenze soggette alle stesse amplificazioni previste per la farfalla di Lorenz.

Molti stimoli del contesto clinico proposti dalla letteratura scientifica, e non solo, ci portano a riflettere su quanto sia **necessario governare le conseguenze di ogni atto medico, senza penalizzare i medici e i sanitari.**

Anzi, come dicevo, il Convegno propone di offrire ai medici un nuovo contributo di riflessione, un contributo mirato alla gestione degli aspetti di incertezza nel rapporto con i pazienti e con i familiari.

Anche questo percorso è complesso, ogni paziente, come tutti noi sappiamo, ha caratteristiche proprie, modalità proprie di affrontare e vivere gli eventi di malattia, di controllare le emozioni, ecc., e lo stesso vale per i familiari.

Per questo è **importante comprendere i Pazienti, iniziando dalle loro necessità di superare l'incertezza, innanzitutto prevenendo false illusioni così come inutili apprensioni.**

È determinante, per favorire il buon esito delle terapie, corrispondere ai loro bisogni: bisogni di essere consapevoli dei rischi e dell'utilità dei trattamenti, di essere fiduciosi nei medici, di avere comunque speranza, assertiva e non illusoria, ecc.

Il nostro Convegno si propone di approfondire il tema dell'incertezza con Relatori di elevata competenza che oggi ci offrono le loro riflessioni e che desidero ringraziare.

Inoltre ringrazio: il dott. Roberto Carlo Rossi - medico - Presidente dell'Ordine dei Medici di Milano.

Il dott. Luigi Ripamonti - medico - giornalista - Responsabile del Corriere Salute, che gentilmente, anche in questa occasione, presiede il Convegno.

Concludo portando i saluti dell'avv. Giulio Gallera - Assessore al Welfare di Regione Lombardia, il quale per un impegno imprevisto non riesce a raggiungerci. Ha scritto per augurarci buon lavoro e comunicarci che è dispiaciuto di non essere con noi perché considera il tema del Convegno di elevato significato.

Nell'ultimo anno ha voluto promuovere e organizzare, assieme a noi, un Convegno sulla Relazione Medico - Bambino e Genitori, svoltosi a Palazzo Lombardia il 28/03/2017 dal titolo: *La Relazione Medico Bambino. Prevenire e affrontare la sofferenza emotiva dei pazienti colpiti da patologie critiche e delle loro famiglie. Esperienze e modelli a confronto.*

Ci ha, inoltre, invitato a partecipare alla Commissione Regionale per la stesura delle Linee Guida per la Comunicazione Medico - Paziente e Professionista Sanitario.

Dott. Roberto Carlo Rossi

Presidente dell'Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Milano

Trovo affascinante il tema dell'incertezza, che è coassiale con la medicina. Il medico, soprattutto l'internista, nasce per interpretare, curare fenomeni complessi e per cercare di allontanare la morte nei limiti della possibilità dell'agire umano.

L'attuale deriva verso la medicina amministrata, la burocratizzazione, è un *moloch*. Per usare un'immagine, è il "nulla assoluto" de *La Storia Infinita* che avanza e mangia tutto. Se la disciplina medica e il suo esercizio vengono ridotti a tecnicismo finiremo in un mondo come quello delineato dai romanzi distopici, dove è sufficiente un computer che interpreta una serie di algoritmi per arrivare alla diagnosi e alla terapia.

La figura del medico è chiaramente un'altra cosa e decidere nell'incertezza, oltre che un tema di fascino, è un tema costitutivo e importante per la medicina, più di quello che potrebbe sembrare. Infatti, **una figura di medico preparato a riflettere e a gestire anche questi momenti è imprescindibile premessa per un atto medico di alta qualità.** Inoltre, ma non ne parlerò qui, credo che porterebbe vantaggi anche in termini economici, cosa che sarà sempre più importante in futuro.

Dal pubblico è stata posta una domanda relativa alla "Legge Gelli", di seguito la risposta del dott. Rossi.

Io non riesco a considerare la "Legge Gelli" un passo nefasto, anche se poteva essere fatta meglio, credo sia un piccolo passo ma nella direzione giusta. Non bisogna avere paura delle Linee Guida o dei Protocolli in sé e per sé, infatti l'interlinea del testo della legge che cita le Linee Guida inizia con: "fatto salvo il caso concreto". Questo significa che l'obiettivo non è arrivare al dottor *Watson* che fa medicina con gli algoritmi, tuttavia non dobbiamo nemmeno dimenticare il problema rappresentato dall'*ipse dixit* di alcuni colleghi che non argomentano la loro posizione, ma affermano che le cose stanno in un certo modo perché lo dicono loro.

Il problema vero, a mio parere, è che il medico viene sempre più formato a non riflettere. Lo dico con una battuta, ma quando pensiamo al termine "scienziato", quasi ce ne vergogniamo, lo si dice anche in senso ironico, siamo cioè lontani dal medico che curava riflettendo sul fenomeno che aveva davanti, ormai questa riflessione provoca quasi diletto. **Il medico che "cogita" davanti al letto di un paziente ammalato fa parte di un'iconografia di tempi ormai passati, è desueto.**

Quindi, Linee guida e Protocolli ci vogliono, fino a che una strada è remunerativa nella cura conviene seguirla, quando ce ne sarà una migliore la cambieremo. Riflettere in questi termini va bene, il problema è quando noi deleghiamo, in senso lato, alla tecnologia cioè, come dicevo, quando disimpariamo a riflettere su quello che facciamo.

Pertanto la legge, dicendo "fatto salvo il caso concreto" fa un passo avanti, dà responsabilità al professionista, dice che **è nel rapporto medico - paziente di quel caso singolo che deve essere trovata la soluzione.** Una volta chiarita questa premessa si possono tranquillamente seguire le Linee Guida. Certo poi resta il problema della loro uniformità ecc. ma non è questa la sede per approfondire.

È un percorso faticoso per il medico, ma fa parte dell'essere abilitato a una professione molto complessa. Il punto è che poi questa complessità venga capita *in primis* dai medici, ma anche dai pazienti, dalla stampa, dai legali, perché è un percorso che va fatto insieme.

INCERTEZZA E LOGICHE DELL'INCERTEZZA NEL CONTESTO FILOSOFICO

Prof. Paolo Ercolani

Università di Urbino – Dipartimento di Scienze dell'Uomo

L'essere umano è così affamato di certezza da non essersi fornito di una parola per esprimere il suo contrario. Questo è un aspetto su cui riflettere metodologicamente. "Riflettere" è un verbo che deriva dal latino *speculari, speculum*, lo specchio. Anche in medicina credo che lo *speculum* sia quello strumento che si usa per osservare qualcosa che non si vede a occhio nudo. Gli studi sulla percezione visiva ci dicono che quando ci guardiamo allo specchio, noi non vediamo mai l'immagine visiva che vedono gli altri. È come se il nostro specchio interiore fosse rotto. Pertanto, ci viene da pensare, il solo gesto del riflettere già costituisce un problema: il problema è la condizione dell'uomo. Sia Platone, sia un antropologo come Arnold Gehlen, dicevano che l'uomo è una creatura mediana tra gli dei e gli animali. Gli dei possiedono la conoscenza assoluta, gli animali l'istinto, entrambi sanno come muoversi nel campo complesso dell'esistenza. L'uomo no, è povero di istinti e non ha la conoscenza assoluta, per l'uomo la vita stessa è un problema, dal greco *pro ballo* gettare in avanti, guardare in avanti: **per l'uomo la vita è un guardare avanti, il futuro è un problema proprio perché la sua condizione è caratterizzata dall'incertezza.**

Schematicamente, chi sono i padri che hanno messo in chiaro il fatto che l'essere umano abita la condizione di incertezza, che l'incertezza è la sua casa? Copernico, ci ha mostrato che la Terra non è il centro dell'universo; Darwin ci ha spiegato che l'uomo non è il centro della vita, della creazione, è il risultato di un lungo processo evolutivo che continuerà e che forse lo farà persino sparire. Poi due grandi filosofi, Kant e Feuerbach, hanno messo in dubbio anche la certezza divina, come diceva quest'ultimo non è Dio che ha creato l'uomo a sua immagine e somiglianza, ma è l'uomo che ha creato Dio a sua immagine, poiché aveva bisogno di una certezza rassicurante.

Pensare invece, che con Cartesio il dubbio era stato utilizzato proprio per arrivare alla scienza certa. Cartesio utilizzava il dubbio metodico, argomentando che posso dubitare di tutto, ma che alla fine arrivo a una certezza, cioè che *io* sto dubitando e che *io* esisto. La famosa frase è in realtà *dubito ergo sum* non *cogito ergo sum*. Quindi, la prima certezza è *io* e subito dopo *Dio*, perché dentro di me ho l'idea della perfezione e chi me la può aver data se non un essere perfetto?.

In tempi più recenti, a proposito di *io*, Freud ci ha spiegato che neppure l'*io* è qualcosa di certo, su cui possiamo scommettere e che rimane lì per sempre: la casa di *psyche* è una casa in cui l'uomo non è il padrone di casa, ma un affittuario che ogni tanto si dimentica anche di pagare qualche rata dell'affitto. L'incertezza ritorna a essere accettata e trasformata in un punto di forza nel '900 soprattutto con **Karl Popper**, il quale sosteneva che la scienza è tale quando contempla la possibilità dell'errore: una frase, un assunto, una teoria è scientifica solo nella misura in cui contempla la possibilità dell'errore e anzi sa già che verrà smentita da una teoria scientifica successiva che la migliorerà. **Tutta la vita è risolvere problemi, non incontriamo verità e certezza, ma problemi da risolvere tramite il metodo *trial and error*, della prova e dell'errore.** La vita stessa è uno scontrarsi continuamente con l'errore, la scienza non è tale quando perviene a dei problemi, ma quando li supera, quando supera delle falsificazioni. Io formulo una teoria, altri la criticano e io stesso devo provare a trovare delle

falsificazioni. Se non le trovo allora la mia teoria tiene, ma devo sapere che non terrà per sempre, in futuro nasceranno delle teorie che la miglioreranno.

Vorrei ora spendere qualche parola riguardo a una disciplina come la Psichiatria, che potrebbe essere definita come la ricerca delle cause patogene e come un tentativo di soluzione che passa attraverso la somministrazione di farmaci. Gli psichiatri sanno bene che molto spesso si trovano ad avere a che fare con un oggetto di studio misterioso. Un grande scienziato diceva che del corpo umano conosciamo molto, circa il 60-70% della mente umana conosciamo poco, ma della psiche non conosciamo nulla. È un oggetto misterioso su cui si può dire tutto e il contrario di tutto.

La psichiatria è una scienza che procede per prove ed errori attraverso la somministrazione di alcuni medicinali piuttosto che altri, la commistione, la modifica delle dosi, fino ad arrivare a un momento in cui il paziente reagisce, per quanto possibile bene, a quella somministrazione di farmaci. Ancora una volta, *farmakon* in greco vuol dire sostanza che cura, ma anche veleno, sostanza che uccide. Ci scontriamo di nuovo con un'ambiguità del tema che stiamo affrontando.

Del resto sono due i tipi di certezze che l'uomo si è dato nella sua storia. Una viene chiamata la certezza soggettiva, allude alla religione e alla fede; l'altra, la certezza oggettiva, è quella che la scienza pretende per sé, ma noi sappiamo che nemmeno questa è pienamente adeguata. Non a caso gli antichi greci per esprimere il termine "verità" usavano la parola *aletheia* che significa non oscurità, disvelamento. **I greci ritenevano che a esistere fosse solo il buio, la non certezza, rispetto alla quale noi ogni tanto riusciamo ad aprire dei timidi squarci di luce.** Come dicevo in apertura, **noi oggi abbiamo capovolto i termini della questione.**

Facendo un parallelismo con il mondo medico, questo vuol dire che la cura non implica la guarigione a tutti i costi, esattamente come la conoscenza non perviene per forza di cose alla verità. Questo è un assunto che ci può far male, ma è la realtà dei fatti con cui noi ci scontriamo. Da questo punto di vista ci sono punti di contatto tra la filosofia e la medicina, entrambe ricercano le cause, anche se è interessante notare che la medicina in genere ricerca le cause dopo la vita, è dopo la morte che l'anatomopatologo risale alle cause effettive di una malattia che ha fatto perdere la vita.

Come ulteriore elemento di affinità, cito una frase di Ippocrate: "il medico che sa essere filosofo diventa simile a un dio". Personalmente, sul contrario stenderei, appunto, un velo di incertezza.

INCERTEZZA E PERCEZIONE DELL'INCERTEZZA NEL CONTESTO ECONOMICO

Prof. Alessandro Penati

Presidente Quaestio

In sintonia con l'intervento precedente, la storia dell'economia è la ricerca di modi di dare scientificità a dei fenomeni, sapendo che, come insegna Karl Popper, la scientificità di una teoria consiste nel suo essere smentibile da una teoria successiva. Su questo principio, l'economia ha sviluppato al suo interno una disciplina, l'*econometria*, che è una branca della statistica che utilizza gli strumenti statistici per effettuare delle misurazioni ed eventualmente per falsificare una teoria economica, permettendo di andare oltre. Incertezza ed economia vanno di pari passo, senza incertezza non ci sarebbe la teoria economica. Noi parliamo di "sistemi economici", di "politiche economiche", di "mercati finanziari" ecc. come se fossero delle "istituzioni", ma ciò non è vero. Ci sono individui che prendono decisioni e si rapportano tra di loro: **consumatori, capi di governo, operatori di borsa e tutti gli altri soggetti coinvolti, prendono decisioni in condizioni di incertezza. Il problema dell'economia è capire come lo fanno e come queste decisioni interagiscono tra loro.**

Il primo tentativo di definire l'incertezza in economia risale a **Frank Knight**, un economista di inizio '900, degli anni '20, che stabilisce una differenza tra *rischio* e *incertezza*: **l'economia si occupa di rischio, che è definito come ignoranza degli accadimenti futuri, ma anche come capacità di attribuire una certa probabilità a un evento futuro.** Il mondo è *stocastico*, ma se siamo in grado con un'operazione mentale di dare una certa probabilità a un evento, allora siamo nell'ambito del rischio. Quando non è possibile fare ciò, allora siamo sul piano dell'*incertezza* e questo ci porta a dire che, in realtà, l'incertezza ha un ambito di applicazione piuttosto ristretto, perché siamo quasi sempre in grado di compiere l'operazione logica di attribuire una certa probabilità a un certo evento, a prescindere dalla correttezza dell'attribuzione.

Un altro tentativo di definizione risale a **Daniel Bernoulli**, che non era un'economista ma uno statistico, il quale capì che noi **quando facciamo delle scelte o prendiamo delle decisioni di tipo economico, non guardiamo tanto alla quantità di denaro, ma all'utilità che deriva da questo denaro e che questa utilità è inversamente proporzionale alla ricchezza che abbiamo.** Associando questo concetto all'idea che ogni evento ha una sua probabilità, Bernoulli definisce il concetto di *avversione al rischio* o *premio per il rischio*.

Faccio un esempio, avete un investimento che può darvi 100 euro con il 50% di probabilità e 0 euro con il 50% di probabilità. Il valore atteso è dunque 50 euro. La domanda è: siete disposti a pagare 50 euro per fare questo investimento? La risposta è no e un ipotetico investitore che rispondesse così sarebbe un individuo che è neutrale rispetto al rischio. Saremmo, invece, generalmente disposti a pagare 50 euro per fare un investimento che col 50% di probabilità dà 180 euro e con il 50% di probabilità dà 0 euro. Il valore atteso in questo caso è 90 euro, il pagamento richiesto è di 50 euro, quindi la differenza tra i due importi, 40 euro, è il ***premio per il rischio*: cioè il rendimento in eccesso rispetto a quello che l'investitore può attendersi in media, la ricompensa del rischio che si prende. Ogni investimento ha con sé un premio per il rischio che misura l'avversione al rischio degli investitori.**

A questo quadro **Paul Samuelson** nel 1937 aggiunge un altro elemento importante: egli afferma che le **decisioni economiche degli individui sono decisioni "intertemporali"**, cioè in altre parole il mio consumo odierno determina quale sarà il mio tenore di vita e il mio livello di risparmio tra dieci anni. Per esempio, se faccio un investimento, per l'oggi è una riduzione perché assorbo delle risorse per investire, ma avrò delle conseguenze domani, maggiori guadagni e quant'altro. Se si vuole costruire una teoria economica, dice Paul Samuelson, **si considera che le decisioni di consumo e investimento vengano prese in ogni periodo di tempo in modo razionale, cioè tenendo presente le conseguenze** che avranno nei periodi successivi, chiamati *life time*.

Se si assemblano insieme i tre elementi teorici illustrati si ottiene quello che viene chiamato il **modello neoclassico dell'economia**, che esiste da 300 anni, pur con molti raffinamenti. A tutt'oggi è **quanto di meglio noi possiamo costruire per avere dei modelli semplici, trattabili e quantificabili che possono darci una rappresentazione di sistemi economici complessi**.

Se pensiamo alle decisioni della BCE se aumentare o ridurre i tassi di interesse o a come funzionano i mercati o a quali sono le conseguenze di certe politiche di occupazione, commercio internazionale ecc. abbiamo bisogno di modelli semplici che sono delle approssimazioni della realtà, perché è meglio avere una cattiva approssimazione piuttosto che "tirare la monetina". Se noi vogliamo un modello generalizzato del funzionamento dell'economia che comprende miliardi di decisioni di miliardi di persone, il modello neoclassico è quello che abbiamo e **questo modello dice che la gente è razionale, cioè che prende le decisioni sapendo cosa viene dopo e che usa una stima implicita delle probabilità che è abbastanza simile al vero valore delle probabilità**. Ripeto, **come teoria economia generale è il massimo che possiamo fare, anche se ovviamente al prezzo di grosse semplificazioni del comportamento degli individui**. Lo prova il fatto che negli ultimi anni la psicologia è intervenuta nel campo dell'economia per dimostrare che il comportamento degli individui non è quello descritto e previsto dal modello neoclassico. Daniel Kahneman ha vinto il Premio Nobel per l'economia nel 2002 e quest'anno lo ha vinto Richard Thaler, sempre portando la scienza comportamentale all'interno dell'economia e della finanza.

Questi autori mostrano, per esempio, che il cervello umano è una macchina che calcola le probabilità molto bene soltanto per le cose che conosce bene, che sono frequenti, altrimenti calcola in modo molto inefficiente, come un pessimo statistico. Quindi **vengono adottate regole euristiche, comportamentali che provocano comportamenti che nel modello neoclassico sarebbero considerati irrazionali**. Riporterò degli esempi tratti dalle rispettive *nobel lectures*, segnalando però che non c'è una teoria generale basata sui comportamenti di *behavioral economics*.

Effetto framing: valutiamo l'incertezza, e non solo, a seconda di come le cose vengono presentate. Per esempio, ci viene detto che è in arrivo un virus che ci si aspetta uccida 600 persone. Ci sono due programmi sanitari per contrastarlo: il primo salva 200 persone con certezza; il secondo salva con due probabilità su tre nemmeno una persona e salva con una probabilità su tre tutte le 600 persone. Di fronte a questo scenario la prima opzione è scelta in massa.

La stessa domanda, posta in un altro modo dà risultati diversi: con il primo programma 400 persone muoiono certamente; con il secondo programma si stima che con una probabilità su tre non muoia nessuno, mentre che con due probabilità su tre muoiano tutti. In questo caso è il secondo programma a essere il più scelto.

Perché accade ciò? Perché noi vogliamo la certezza delle cose buone, quindi su un totale di 600 persone, 200 salvi o 400 morti è la stessa cosa, ma noi preferiamo in modo irrazionale la prima dicitura. Allora: *effetto framing*, reagiamo a seconda di come le cose sono presentate.

Limiti cognitivi. Per esempio, se abbiamo una cosa perderla ci costa molto di più che averla se non l'abbiamo già. In altre parole, ci piace lo *status quo*, non cambiare. Se abbiamo la possibilità di perdere 100 che già abbiamo, questo ci costa in termine di valore molto di più che acquisire 100 che non abbiamo. **Peggiorare lo status quo costa di più che migliorare lo status quo**: migliorare va benissimo, ma è più importante non peggiorare. Questo rappresenta un chiaro caso di utilizzo di regole diverse da quelle probabilistiche.

Un altro esempio, realizzato con un certo cinismo in un ospedale americano: vengono eseguite delle colonscopie durante le quali si somministra uno stimolo dolorifico intenso. I partecipanti all'esperimento vengono divisi in due gruppi: in un caso la colonscopia durava tanto e aveva il picco di dolore circa a metà, ma l'ultima parte non era dolorosa; nell'altro caso la colonscopia era breve, ma il picco di dolore era alla fine. Al termine dello studio, i partecipanti del primo gruppo dicevano che la colonscopia era andata bene, mentre i partecipanti del secondo dicevano che era stata terribile. Ciò significa che **conta soltanto l'ultima esperienza** e che il giudizio dato non è "razionale".

Un altro esperimento classico è l'attesa in coda: i partecipanti non hanno l'orologio e la fila dura venti minuti, solo che per un gruppo scorre prima veloce poi lenta, mentre per l'altro gruppo accade il contrario. Alla fine, la stessa durata è percepita dal primo gruppo come lunga, dal secondo gruppo come breve.

Anche le reazioni di paura vengono elaborate in modo tipico, ma poco "razionale". La paura di volare dopo un disastro aereo aumenta e l'effetto coinvolge anche le polizze assicurative, che aumentano anche se non c'è nessun legame che lo giustifichi. La stessa cosa accade in Borsa dopo un crollo, la gente ha paura di investire. Questi sono **limiti cognitivi che danno luogo a giudizi euristici, al calcolo delle probabilità sulla base di situazioni simili conosciute e che quindi si fondano su esperienze personali e limitate**.

È stato dimostrato che quando si devono prendere decisioni di emergenza con poco tempo e molto stress, non si pensa alle varie possibilità per scegliere la migliore, ma si usa una regola fissa. Anche i *training* sullo stress insegnano a non ragionare, per esempio quelli per l'esercito, i piloti, i vigili del fuoco, insegnano a non ragionare, a non valutare le probabilità perché siamo macchine non sofisticate, quindi è meglio la regola. Rispetto al calcolo delle probabilità, per esempio, è noto che noi attribuiamo regolarmente probabilità eccessivamente alte a eventi rari e viceversa.

Limited self control: la psicologia dice che in noi ci sono due *self*, uno vuole massimizzare felicità e consumo oggi, l'altro pensa al domani. Tipicamente il *self* di oggi dice: "consumo, mi godo la vita perché tanto domani risparmierei". Il problema è che il *self* di oggi domina in ogni periodo, il domani diventa sempre dopodomani. Questo è il motivo per cui abbiamo sistemi pensionistici e previdenziali obbligatori, altrimenti consumeremmo tutto.

Azzardo morale: per esempio l'obbligo delle cinture, l'air bag ecc. non hanno ridotto gli incidenti automobilistici perché la gente si sente più sicura e guida in modo più veloce e pericoloso, quindi più si aumentano i sistemi di sicurezza più crescono i rischi assunti.

Mental accounting: noi abbiamo un *budget*, un *account* per ogni tipologia di spesa, quindi succede che spendiamo "x" per un certo bene perché è un affare e poi non spendiamo una cifra di 1/10 di "x" su

un'altra voce perché riteniamo caro l'articolo. Perdiamo quindi di vista il budget totale e l'impatto su di esso delle nostre spese. Agli investitori capita di soffrire nel vendere un titolo in perdita anche se magari stanno guadagnando tanto su altri titoli, perché ogni titolo ha il suo *mental accounting*, non interessa la ricchezza totale, che magari è cresciuta, ma aver perso tutto su un investimento.

In conclusione: cosa possiamo fare? Può lo Stato, la regolamentazione eliminare l'incertezza? No, questa è *embedded* nell'economia. Lo Stato può facilitare il calcolo delle probabilità da parte degli agenti economici? Sì, dando informazioni, imponendo trasparenza, fornendo assicurazioni per rischi che il settore privato non può assicurare e fornendo incentivi per evitare comportamenti irrazionali dettati dalle logiche che abbiamo visto. **Lo Stato può dare regole chiare e facilitare l'investitore nelle sue scelte, ma pensare che possa ridurre fortemente l'incertezza è un'illusione. L'incertezza è parte di noi e della vita, pensare altrimenti significa cedere al mito ancestrale della rassicurazione.**

INCERTEZZA E COMPLESSITÀ NEL CONTESTO SCIENTIFICO

Prof. Massimo Pietroni

Università di Parma - Dipartimento di Scienze Matematiche, Fisiche e Informatiche

È difficile per un fisico rapportarsi a un pubblico di medici, ma non per motivi tecnici o per differenze di campo, quanto proprio per un aspetto che mi imbarazza: tutte le comunità convivono con l'incertezza, ma le implicazioni emotive e l'impatto che questa incertezza ha sulla vita delle persone sono completamente diversi. Se io sbaglio una teoria, una misura, è un problema mio e della mia comunità scientifica, ma in linea di massima nessuno si fa del male, se sbaglia un medico le conseguenze sono molto più pesanti.

Fatta questa premessa, qualunque manuale dice che **l'incertezza in fisica è una stima della differenza tra quello che misurate e il valore vero della grandezza che misurate**. La definizione appare semplice e intuitiva ma è anche problematica. C'è la parola "stima", come la facciamo, come valutiamo quantitativamente la differenza tra quello che possiamo osservare e quello che veramente è? C'è anche un'altra espressione che è "grandezza misurata", tempo e oggetti fisici sono riferimenti chiari, ma non è sempre così: posso misurare davvero una cosa a livello subatomico o su una scala che riguarda l'universo? Quali sono le grandezze che posso misurare, di cui posso parlare, e quelle su cui devo tacere? Infine si fa cenno al "valore vero", ma cosa voglia dire "verità", nel caso specifico in esame il "vero" valore di una grandezza, è problematico. Esiste questo valore a cui io posso soltanto approssimarmi?

Come esempio generale, parlerò di un tema attuale, le onde gravitazionali, argomento su cui è stato dato il Premio Nobel. Detto con un paragone, per noi fisici esse rappresentano un po' il passaggio che si è avuto per la medicina quando sono stati scoperti i *raggi x*, cioè la possibilità di guardare dentro un corpo umano senza doverlo aprire. In questo caso abbiamo una nuova possibilità di osservare l'universo senza usare la luce, ma usando questo nuovo "messaggero".

Come viene raccontata questa grande scoperta? Einstein supera la teoria di Newton costruendo il grande, elegantissimo e resistentissimo castello che è la *teoria della relatività generale*, che spiega tante cose che Newton non riusciva a spiegare. Rispetto alle onde gravitazionali, la teoria einsteiniana in particolare fa una predizione: quando due corpi molto grandi come stelle, buchi neri ecc. si scontrano, questo crea delle onde, esattamente come quando si butta un sasso nello stagno: è lo spazio-tempo che si perturba e queste onde viaggiano per decine di miliardi di anni e sono rilevabili. Ed è quello che è stato fatto recentemente.

Se andiamo a guardare bene dentro questa narrazione, si fa presto a dire "misurare", ma che cosa dobbiamo misurare? La prima cosa interessante da notare è che il più grande scettico sulla possibilità di misurare le onde gravitazionali fu Einstein stesso, che per anni provò a dimostrarne l'inesistenza, ritenendole una sorta di miraggio di chi guardava male la sua teoria. Altri fisici, certamente "minori" rispetto a lui, lo hanno convinto del contrario, a dimostrazione che **quando la scienza funziona il principio di autorità non funziona**. Così accadde che Einstein si convinse che le sue deduzioni a partire dalla sua stessa teoria erano sbagliate. Con una battuta: **non esiste un genio assoluto, neanche Einstein è Einstein**. Più in generale, **forse questo significa non prendere come oro colato la verità scientifica del momento perché è soltanto temporanea**.

Tornando alle onde gravitazionali, una volta dimostrato teoricamente che esistono, è poi possibile misurarle? Col sasso nello stagno, per esempio, basta posizionare un galleggiante e se questo si muove abbiamo la misurazione. Concettualmente è stata fatta una cosa simile, ma il problema è ovviamente molto più difficile. In questo caso quando l'onda arriva a oscillare sono degli specchi, a Cascina, vicino Pisa l'esperimento è stato condotto utilizzando due bracci di 4km ciascuno, con i due specchi a km di distanza l'uno dall'altro che dovevano registrare una variazione nell'ordine di un millesimo del raggio di un protone. Questa misura, oltre a essere infinitesimale, è inoltre sommersa da un'enorme quantità di possibili rumori di sottofondo che vanno schermati. Quindi c'è un **limite tecnico, ma questo se affrontato quantitativamente può essere superato**. È stato fatto ed è diventato il Premio Nobel di quest'anno.

Senza entrare in dettagli tecnici, vorrei solo sottolineare che questo tipo di difficoltà, per l'appunto tecnica, a volte è più semplice da superare di altri tipi di difficoltà.

Vorrei ora parlare del tema della "stima", di come stimiamo la differenza tra misurazione e valore vero. Qui si confrontano due incertezze: in primo luogo l'aspettativa circa l'entità dello scostamento, che è incerta perché non si sa bene cosa stimare come previsione trattandosi di stelle, cataclismi cosmici ecc.; in secondo luogo, quanto saremo bravi a rivelare il segnale da misurare. Unire queste due incertezze significa capire cosa possiamo fare davvero e decidere, per esempio, della sensatezza o meno di enormi finanziamenti. **La stima quantitativa dell'incertezza è un'arte ed è qualcosa che dobbiamo poter fare in modo completamente accurato. Non dobbiamo nascondere l'incertezza, ma affrontarla.**

Noi siamo abituati a questo discorso sull'incertezza, ma quanto arriva al pubblico? Cioè quanto capisce del fatto che **il valore più importante in ambito scientifico non è il dato in sé, ma la barra di errore che associamo a questo dato, cioè l'incertezza su quel numero**. Per esempio nel vostro ambito posso dire che un farmaco cura nel 20% dei casi, ma se non dico che questo 20% può essere un 5% o un 35% non ho detto quasi nulla, ho detto un numero che non ha significato scientifico di per sé. Quindi l'educazione a considerare la barra di errore è fondamentale e su questo, come comunità scientifica in senso lato, dobbiamo lavorare molto di più.

Veniamo ora a delle incertezze di principio: abbiamo cercato di ridurre l'incertezza mediante la tecnologia, aumentando i campioni statistici, cercando di capire sempre meglio le nostre teorie oppure superandole, ma **ci sono in natura dei casi in cui abbiamo delle incertezze che non possiamo risolvere, per quanto bravi siamo. Tali incertezze rappresentano la rivoluzione della fisica del secolo scorso, ma non sono una sconfitta, sono una misura della nostra capacità di comprendere la natura e di averci a che fare**. Cito due casi evidenti in cui, per quanto bravi siamo, incontriamo un limite alla nostra conoscenza. Noi studiamo l'universo, abbiamo la pretesa di studiarne l'evoluzione, nascita e sviluppo, e lo facciamo perché vogliamo estrarre dall'evoluzione dell'universo le leggi fondamentali che lo governano. Sarebbe come voler studiare come funziona il corpo umano avendo a disposizione un solo paziente. Di universo ne abbiamo soltanto uno, non dobbiamo gettare la spugna, ma capire che ci sono sia delle cose che sono tipiche del nostro universo, perché è come una persona unica che ha una sua storia, che dipende dalle sue condizioni iniziali, sia delle caratteristiche che sono "generaliste", uguali anche se avessimo avuto diecimila universi. Un lavoro affascinante che fanno i cosmologi è cercare di capire il confine tra la contingenza e la regolarità, anche se ovviamente

non potranno mai avere una descrizione generale di un oggetto che è singolo. Esempio estremo dei nostri limiti.

L'altro esempio riguarda le distanze molto piccole, atomiche e subatomiche. **La rivoluzione scientifica del secolo scorso ci insegna che il nostro microcosmo è intrinsecamente probabilistico.** Questo significa, con un riferimento pratico, che se si prendono due atomi, due nuclei di uranio e ci si chiede "quale dei due decade prima?" nessuno potrà rispondervi, anche se uno dei due magari è stato appena prodotto mentre l'altro ha viaggiato miliardi di anni. La storia di questi due nuclei è completamente irrilevante a questo scopo. **Al livello fondamentale della materia possiamo soltanto dare una descrizione probabilistica, non perché siamo "ignoranti", ma perché la materia non ha "memoria".** È come se si gioca al lotto, le precedenti estrazioni non hanno valore, non ha senso giocare i numeri che non escono da tanto tempo. Ogni estrazione fa conto a sé. Quindi non è data la possibilità di descrivere la struttura della materia su scala piccolissima se non in termini probabilistici. **Questo è un grande caso in cui la scienza riesce a usare tale completa indeterminatezza, incertezza, in modo costruttivo, grazie a un approccio quantitativo.** L'orologio atomico, per esempio, è il più preciso orologio che esiste in natura e si basa sulle leggi della meccanica quantistica, cioè su fenomeni che sono completamente imprevedibili se si guarda un singolo atomo, ma che permettono di avere un modo precisissimo per misurare il tempo se si considera una grande quantità di atomi, dato che si sa perfettamente come evolverà questo campione atomico. Si conosce con estrema precisione la legge temporale di questi decadimenti, quindi l'incertezza non è una debolezza, ma è la chiave per capire qual è il sistema che abbiamo di fronte.

"Si misura l'intelligenza di un individuo dalla quantità di incertezza che è in grado di sopportare". Questa frase viene attribuita a Kant e mi piace molto. La morale è che **l'incertezza non è un limite, ma la chiave della conoscenza se la sappiamo trattare quantitativamente e senza nasconderci: la maggiore informazione che abbiamo non è nel numero, ma nell'incertezza che lo accompagna.**

INCERTEZZA IN MEDICINA: L'ESPERIENZA DELLA RICERCA IN ONCOLOGIA

Prof. Filippo De Braud

Direttore Divisione Oncologia Medica 1 Istituto Nazionale dei Tumori, Direttore e Professore Ordinario della Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica - Università degli Studi Milano

L'incertezza è parte della nostra vita, quello che ci preoccupa molto è la percezione dell'incertezza: finché non la percepiamo siamo tutti tranquilli e forse facciamo finta di sapere che non c'è.

Parlando del trattamento dei tumori, di cui io mi occupo, si hanno: delle malattie che sono potenzialmente guaribili; delle malattie non guaribili, ma che sono potenzialmente curabili; poi si ha un insieme di interventi che si possono fare quando siamo malati che vanno dal cercare di prevenire o diagnosticare precocemente le malattie, al riabilitarci quando abbiamo dei traumi o delle conseguenze di un trattamento, all'integrare delle cure specifiche per la malattia con dei trattamenti per il dolore o comunque per la sofferenza in generale. Tutto questo fa parte della strategia di cura di una malattia.

Quando parliamo di ricerca dobbiamo chiederci perché la facciamo e i motivi sono i seguenti: avere cure migliori, renderle fruibili per tutti, efficaci, sicure, personalizzate e disponibili nei tempi giusti, che non necessariamente sono quelli dettati dalla nostra ansia, ma devono essere tempi ragionevoli. Ci sono Paesi in Europa, e anche l'Italia per alcuni aspetti è tra questi, dove un malato arriva a potersi curare con grande ritardo. Infine c'è il problema dei costi che non affronterò in questa sede, ma che è un grande problema.

Noi come medici e ricercatori abbiamo il dovere di tutelare i malati, dai medici, dalle malattie e anche da loro stessi. A volte è difficile spiegare ai pazienti che non si cura una malattia, ma si cura un malato e che quindi se io chiedo, per esempio, quale sia il loro hobby non sto chiacchierando durante una conversazione, ma lo chiedo per capire con chi sto parlando e quindi per capire come collocare la malattia nella sua vita. La stessa cosa vale quando si deve fare una scelta terapeutica.

Altra cosa importante per tutelare i malati è garantire la sicurezza, dimostrare l'efficacia delle cure e usare quelle che sono state dimostrate efficaci, il ruolo dei ricercatori è proprio questo. Inoltre, saper spiegare il ruolo di una cura all'interno di una strategia che è un insieme di approcci e non un farmaco.

Le sperimentazioni sui farmaci acquisiscono importanza quando si trasformano in una strategia di cura. Dobbiamo spiegare al malato l'impatto della cura sulla sua vita, per esempio illustrando il rapporto tra vantaggi e svantaggi.

Quello che guida la ricerca sono gli unmet need, che possono essere identificati con il bisogno di guarire più persone, di curare meglio, con delle cure più personalizzate e disponibili per tutti. In realtà, in senso più ampio, l'unmet need è un qualsiasi miglioramento della scienza medica e di uno standard terapeutico quando ciò che abbiamo non è considerato soddisfacente. Il *delta* tra quello che noi possiamo ottenere e quello che noi otteniamo è nell'area dell'incertezza e saperlo misurare è importante.

Paradossalmente, uno dei momenti in cui nell'incertezza abbiamo maggiore certezza si verifica in un passaggio critico della nostra vita: quando abbiamo una malattia e le cure non hanno avuto successo e le altre cure disponibili non sono granché, allora ci rivolgiamo al medico chiedendo qualcosa di sperimentale. **Poter partecipare a uno studio clinico, qualche volta ci dà sicurezza, ma**

in effetti facciamo una scelta che è un logaritmo dell'incertezza, gestiamo il nostro bisogno di certezza affrontando un percorso che per definizione è incerto, essendo sperimentale. Quindi la percezione di incertezza può essere molto diversa dalla realtà, determinando comportamenti irrazionali.

Quando si parla dell'esito di un trattamento sperimentale si parla di attività ed efficacia, che sono due cose diverse: l'attività è quello che un farmaco può fare su una malattia, per esempio su un tumore può far ridurre le dimensioni, questo significa che il farmaco è in grado di intervenire su quel tumore. Tuttavia non è detto che questo si tramuti in un vantaggio per il malato, nel senso che possono esserci casi in cui il trattamento mantiene la malattia bloccata per qualche settimana o mese, magari riduce il dolore, però non migliora la prognosi, cioè la sopravvivenza o la possibilità di guarigione. Queste due dimensioni si misurano in termini di **efficacia, quando un trattamento incide sulla sopravvivenza e sulle possibilità di guarigione si dice che è un trattamento efficace**. Questa distinzione è fondamentale per misurare i risultati della ricerca.

La ricerca in medicina, schematizzando molto, è divisa in 3 livelli e il grado di incertezza nei 3 livelli è inversamente proporzionale al grado di sicurezza che noi possiamo produrre con gli studi. Noi misuriamo l'*attività* negli studi di Fase 1 e 2. La Fase 1, in cui spesso si prova per la prima volta nell'uomo un farmaco o una combinazione di farmaci, è finalizzata a verificare la tollerabilità e a definire lo schema di terapia: dosi, frequenza di somministrazione, cinetica del farmaco ecc.

Gli studi di Fase 2, che partono quando si riscontra l'*attività* in Fase 1, cercano di capire se il farmaco è attivo su una casistica un po' più grande, ma non tematizzano ancora se dà un reale vantaggio, si considera solo l'*attività*. In caso di evidenze positive, nella Fase 3 si confronta il farmaco che si è dimostrato attivo con lo standard terapeutico reale e si verifica se il nuovo farmaco migliora tale standard terapeutico rispetto alla sopravvivenza.

Per riassumere, nella ricerca di base si individuano nuovi trattamenti, poi c'è l'area dello sviluppo clinico e poi c'è l'iter regolatorio per trasformare i risultati positivi della Fase 3 in farmaci commerciabili e, dove è possibile, rimborsabili.

Negli ultimi 15 anni si sono sviluppati dei farmaci target, che hanno dei target molecolari o biologici sulla malattia, pertanto noi possiamo selezionare meglio i pazienti, perché se il paziente ha una malattia che ha un determinato bersaglio, in linea teorica il farmaco che andremo a utilizzare sarà efficace o attivo con maggiore probabilità. I farmaci target sono piccole molecole che bloccano un *segnale* della malattia nella sua crescita o sono degli anticorpi monoclonali. In termini di *bersaglio* ci sono: le terapie che hanno degli *oncogeni*, dei geni alterati che danno un *segnale* sbagliato; la terapia ormonale, che è una terapia target perché se un individuo non ha i recettori per gli ormoni somministrati ovviamente è inutile che la riceva; l'immunoterapia; i farmaci anti angiogenetici.

Questo quadro ha cambiato radicalmente la strategia di sviluppo degli studi, perché utilizzando farmaci che hanno *bersagli* molecolari sulla malattia, e quindi selezionando pazienti con più probabilità di avere un riscontro ecc., si cerca di ridurre molto lo sviluppo dei farmaci nella Fase 3 mentre si arruolano molti più pazienti nelle fasi iniziali. Ragione per cui **adesso anche nelle Fase 1 e 2 abbiamo dei risultati terapeutici inimmaginabili 10 anni fa**. All'inizio l'ordine di aspettativa sulle risposte terapeutiche era del 2%, 3%, adesso abbiamo 15, 20, 25% cioè abbiamo dei dati di attività

molto significativi legati al cambio della strategia. Di conseguenza i farmaci arrivano più velocemente sul mercato perché molte informazioni si raccolgono prima.

Il mercato dei farmaci in oncologia è uno dei più fiorenti e solo nel quadriennio 2012-2016 abbiamo avuto più di 100 indicazioni terapeutiche in oncologia. **Per dare un ordine di paragone negli anni '90 c'erano 10 farmaci, adesso in studio ci sono circa mille molecole.** Quali sono state le conseguenze positive? per patologie come il melanoma dal 2000 circa a oggi si è passati dal 15% al 60% di sopravvivenza a due anni e molti di questi pazienti potrebbero anche essere guariti. **Adesso il problema è quanto continuare le terapie, perché questi pazienti sono in qualche modo cronici, magari potrebbero anche essere guariti, ma nessuno ha il coraggio di sospendere una terapia che sta producendo risultati senza dare effetti collaterali significativi. Questi sono i nuovi scenari con cui confrontarsi.**

Anche nei tumori del colon, molto rilevanti da un punto di vista epidemiologico e per i quali ci sono molti meno *farmaci target*, si è passati da 6 mesi a quasi 3 anni di sopravvivenza media.

In questo scenario ci sono però anche alcune criticità. Come Istituto dei Tumori noi proponiamo a più di 1000 pazienti all'anno studi clinici, ma ne inseriamo molti meno perché abbiamo il problema dello *screening failure*, cioè il paziente viene reclutato per uno studio, ma poi una serie di esami che deve fare gli nega la possibilità di partecipare. Quindi c'è questa incertezza sul poter aderire o meno a uno studio che è dettata dai protocolli di cui si parlava prima, che devono essere sicuri. Inoltre le aziende farmaceutiche si tutelano, perché se sviluppiamo i farmaci sulle persone sbagliate questi potrebbero non superare l'iter e non arrivare in commercio, con grave danno per i malati e per le aziende.

I protocolli diventano sempre più complessi, perché dobbiamo trovare i *target*, fare biopsie, stiamo sviluppando anche una tecnologia di analisi molecolare. **Quindi per tante ragioni si può arrivare a non poter includere un paziente nello studio.**

L'altro problema è il passaggio dallo sviluppo alla commercializzazione. Nel nostro Paese siamo un po' più lenti che in Europa, in realtà però è un *do ut des* perché l'Italia è uno dei pochissimi Paesi che garantisce quasi tutti i nuovi farmaci ai pazienti. In altri Paesi fanno il *claiming* di avere il farmaco il giorno dopo che è stato approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco, però poi il farmaco non arriva ai malati per un fatto di costo. In Italia questo genera la situazione per cui i pazienti sanno che c'è il farmaco disponibile in Europa, ma hanno l'incertezza rispetto alla possibilità di riceverlo.

Oggi la ricerca corre veloce e non sappiamo più se quello che oggi è standard è sufficiente perché abbiamo altri 4 prodotti in studio che forse potrebbero essere anche meglio. Per un aspetto c'è la difficoltà di definire il "meglio", per esempio sono stati approvati farmaci che garantivano sopravvivenza di pochi giorni in più, mentre non sono stati approvati farmaci con effetti di altro tipo, ma più significativi. **È quindi necessario riflettere sulla metodologia con cui si valuta la magnitudine dell'effetto.**

L'altro aspetto è che ci si può trovare ad avere degli studi di Fase 3, quelli che si confrontano con lo *standard*, dove il braccio di confronto, cioè lo standard, non è più uno standard "reale", perché dato che lo studio e il processo di approvazione richiedono qualche anno, nel frattempo già siamo venuti a conoscenza del fatto che ci sarà un nuovo standard terapeutico migliore, ma che ancora non è approvato, cioè riconosciuto dagli enti regolatori. Per cui le aziende continuano a fare studi con un *comparator*, con uno standard di riferimento che non è più quello giusto, e questo va nel loro interesse perché permette al loro farmaco di dimostrare un vantaggio che però noi sappiamo già che dimostrerà,

mentre per i malati non è più tanto sicuro che entrare a far parte di quel tipo di studio e ricevere lo standard voglia dire ricevere il meglio disponibile.

L'altro punto è che **le popolazioni che noi mettiamo negli studi non sono le popolazioni “della vita vera”, perché i pazienti diabetici, polimorbici, che hanno avuto in ictus, un infarto ecc. non possono essere inclusi negli studi per ragioni di sicurezza, ma poi saranno trattati nella vita reale.** Infatti si vede chiaramente che i risultati del rapporto rischio-beneficio cambiano a seconda di quello che succede negli studi e nella popolazione fuori dagli studi.

Faccio due esempi: una signora anziana con un tumore del seno piccolo e poco aggressivo, con basso rischio di ripresa, ha molte probabilità di subire la tossicità del farmaco e di trarre poco beneficio, mentre una paziente giovane con un tumore aggressivo avrà buone probabilità di andare incontro a una risposta terapeutica. Quindi, quando facciamo una valutazione e discutiamo con un malato della sua prospettiva e delle sue incertezze dobbiamo tenere conto anche di chi è la persona che abbiamo di fronte e delle sue condizioni.

In questo momento ritengo che poter partecipare a uno studio clinico sia un diritto perché è una forma di assistenza. I malati che non hanno a disposizione delle buone opzioni cliniche chiedono di essere trattati negli studi perché questo, con tutte le incertezze del caso, dà loro una reale opzione terapeutica, dato che abbiamo avuto dei risultati così buoni negli ultimi anni.

Tali risultati andrebbero riconosciuti e valorizzati, invece non lo sono e, per inciso, noi nel nostro Istituto veniamo contestati perché non trattiamo i pazienti con le ricette rosse, in quanto la nostra contabilità viene fatta sulle prestazioni del SSN, mentre la ricerca è sponsorizzata dall'industria farmaceutica. Secondo me limitare in modo stringente l'accesso agli studi significa limitare un'opzione terapeutica per i malati.

Poi c'è un altro aspetto fondamentale da considerare, una sorta di algoritmo di questo tipo: **l'incertezza implica speranza.** In che cosa? In un risultato positivo e questo dà sicurezza. Di che cosa? Di avere un'opportunità che sia percepita come tale. Io mi sento più sicuro se penso di poter fare qualcosa che mi sarà utile. Nello stesso tempo, **dall'altro lato c'è la paura che questa opportunità mi tradisca**, cioè che la cura mi dia tossicità o non sia efficace. Infine, nel comunicare le conseguenze c'è il **problema di gestire la delusione, che è la peggiore delle sensazioni**, essere delusi nelle nostre aspettative è terribile.

Allora, per riassumere, **sia per un medico sia per un malato paradossalmente dà molta più sicurezza e meno incertezza proporre uno studio di Fase 1 o 2 dove c'è la certezza della terapia**, dove si dà il farmaco “x” e il paziente sa che riceve il farmaco “x”. C'è molta più incertezza nell'affrontare uno studio di Fase 3 dove in realtà noi confrontiamo il farmaco “x” col farmaco “y” che è il miglior standard terapeutico. Quindi, se da un lato siamo in una situazione in cui il farmaco “x” è già stato sperimentato, ne conosciamo meglio le caratteristiche e la situazione è più sicura e meno incerta, dall'altro non ci sono certezze su che cosa riceverà il paziente e questo è un tema molto sentito. Un sistema computerizzato assegna a due gruppi omogenei due terapie diverse.

Come si affronta questo problema? Con la comunicazione. La letteratura è piena di tabelle, si stanno studiando algoritmi di ogni genere, non è quello il sistema, quello è il modo per avere misurabilità nella nostra attività ed è fondamentale, però il sistema è quello di saper comunicare e avere un'organizzazione che ti permetta di comunicare, gestendo quattro passaggi:

- stimolare l'attenzione del malato sul fatto che ci sono varie possibilità all'interno di uno studio clinico
- discutere collegialmente se è una certa terapia è una vera opportunità per un particolare malato
- capire con il malato e la sua famiglia se la possibile opportunità è percepita come tale o no
- giungere a una scelta condivisa

L'unico modo per fare questo è avere un'organizzazione che garantisca al malato di avere le informazioni, il tempo per ragionarci, e alla famiglia la possibilità di dire la sua, di entrare in un contraddittorio, esplicitare tutte le questioni e fare una scelta condivisa. Per superare l'incertezza l'unica via è la condivisione delle scelte.

Infine la questione della progettualità della vita. La malattia impatta in modo dicotomico: la distrugge, la azzerava, sospendo tutto perché mi devo curare; oppure la sfida, perché prima si arrivava a un certo livello nelle varie attività e poi molto meno.

Se un paziente accetta di seguire un protocollo avrà delle regole e dovrà imparare, insieme al medico, a collocare la scelta terapeutica nella sua vita, evitando che diventi un'ulteriore fonte di incertezza e problematicità. **Capire la progettualità del malato è importante in questo processo, ragione per cui il medico chiede al paziente della sua sfera personale e lo ascolta.**

INCERTEZZA IN MEDICINA: L'ESPERIENZA DELL'IMMUNOTERAPIA

Dott. Michele Maio

Direttore Centro Immunoterapia Oncologica – Azienda Ospedaliera Universitaria, Siena

Una considerazione introduttiva rispetto al cambiamento avvenuto nella percezione generale dell'attività di ricerca clinica: **oggi molto spesso sono i pazienti a chiedere di poter partecipare a studi sperimentali**, la coscienza della ricerca, della messa a punto di nuovi farmaci ha ampia diffusione tra i pazienti. Fino a venti anni, invece, fa gli IRCCS erano considerati luoghi dove si facevano "esperimenti" sugli esseri umani. In particolare **l'immunoterapia del cancro**, di cui io mi occupo, **sta diventando un protagonista di tutta l'attività di sperimentazione clinica, perché sta cambiando il modo in cui facciamo oncologia e ancor più lo cambierà nel prossimo futuro.**

L'immunoterapia fino a pochi anni fa era considerata solo una strategia promettente, ma la stragrande maggioranza degli oncologi era "immunosettica" e questo gettava nell'incertezza coloro che ci credevano. In realtà, quella che era solo una "promessa", negli ultimi cinque o sei anni ha cominciato a dare risultati certi per alcuni tipi di patologie oncologiche ed è disponibile a livello di trattamenti nel SSN per quelle tipologie di tumore. Ciò nonostante, mantiene ancora lo status di disciplina promettente, lasciando presagire ulteriori ampi margini di sviluppo.

L'immunoterapia storicamente ha le proprie radici in alcune osservazioni empiriche, per esempio circa duemila anni prima di Cristo, un medico egiziano aveva riscontrato che se sui tumori applicava un particolare tipo di impacco, questo generava un'infezione che poteva far regredire il tumore stesso. In tempi molto più recenti, circa centocinquanta anni fa, un chirurgo di New York, William Coley, vide che iniettando una certa sostanza, diventata poi nota come tossina di Coley, riusciva a far regredire lo sviluppo dei sarcomi nei suoi pazienti, aiutandoli a reagire al cancro.

Dagli anni '70 del secolo scorso in avanti c'è stata molta sperimentazione, soprattutto con l'utilizzo dei cosiddetti "vaccini terapeutici" che avevano la capacità di stimolare il sistema immunitario del paziente a reagire specificamente contro una determinata proteina espressa sulle cellule tumorali. Il concetto di *vaccinazione terapeutica* indicava quindi un intervento a malattia già presente. Fino alla fine degli anni '90 circa c'è stata una significativa serie di fallimenti, ma si è continuato caparbiamente a lavorare traendo dagli stessi importanti indicazioni.

Nel mio discorso mi concentrerò sul melanoma cutaneo, per due ordini di ragioni: perché abbiamo imparato molto sulle caratteristiche immunologiche delle cellule di questo tipo di tumore e sul modo in cui interagiscono con il sistema immunitario del paziente; perché **fino a qualche anno fa non c'era nulla che potessimo usare contro il melanoma avanzato metastatico che avesse un impatto significativo sulla sopravvivenza dei pazienti. Nel 2008 la sopravvivenza a 1 anno era del 25%, si facevano chemioterapie di varia natura, sperimentazioni e quant'altro, ma senza risultati.**

Utilizzerò come esempio il caso di una donna trattata nel 1999, che ai tempi era considerata senza speranza, perché nessuna terapia funzionava in maniera efficace sul suo tumore. In questo caso specifico, l'immunoterapia ha richiesto molto tempo per produrre effetti, a volte infatti capita che lo stimolo immunitario sia debole e abbia bisogno di molto tempo per amplificarsi. L'incertezza in quel frangente era assoluta, sembrava non accadesse nulla e non sapevamo se continuare o meno, tuttavia,

dato che non continuare avrebbe significato non fare più nulla, abbiamo proseguito e alla fine siamo arrivati alla remissione completa della patologia.

La storia di questa paziente, insieme a quelle di altri pazienti, viene raccontata nel libro *Il corpo anticancro*, nel quale attraverso casi clinici reali abbiamo descritto l'evoluzione dell'immunoterapia.

Rispetto al caso della paziente sopra descritto, nell'incertezza abbiamo cominciato a imparare molte cose, anche rispetto a quello a cui si riferiva in precedenza il professor De Braud circa il tempo in cui proseguire un trattamento. Noi abbiamo proseguito per circa due anni chiedendoci se interrompere, perché non sapevamo cosa fare. Infatti, **la differenza fondamentale rispetto alla terapia target e alla chemioterapia è che l'immunoterapia è più difficile da interpretare**, perché nelle altre terapie abbiamo un bersaglio e distruggiamo direttamente le cellule tumorali, pertanto se questo tipo di trattamento è efficace nel giro di settimane, o mesi, la patologia si riduce. **Con l'immunoterapia, invece, noi attiviamo il sistema immunitario e poi sarà questo a tenere a bada la malattia, quindi soprattutto quando lo stimolo immunitario è debole, il sistema può richiedere molto tempo per andare in risposta clinica completa.**

Questo concetto è molto semplice, però differenzia in maniera drastica ciò che noi possiamo ottenere e osservare nella clinica quando utilizziamo un trattamento farmacologico chemioterapico ecc. rispetto a un trattamento che attiva il sistema immunitario.

La paziente di cui parlavo, nel 2015 ha sviluppato nuove metastasi cutanee, sottocutanee e viscerali. Nel frattempo il mondo dell'immunoterapia era molto cambiato, sia perché avevamo compreso molto di più l'immunobiologia delle cellule tumorali, sia perché la ricerca clinica ci aveva permesso di capire che le cellule del nostro sistema immunitario, e il sistema stesso, funzionano attraverso delle molecole di membrana che sono espresse sui nostri linfociti e su altre cellule del sistema immunitario. Tali molecole, interagendo tra di loro permettono il *cross talk* tra le cellule del sistema e quindi sono parte fondamentale dell'omeostasi del nostro sistema immunitario.

C'è stata un'evoluzione fondamentale negli ultimi anni, partita dall'idea di un diverso utilizzo degli anticorpi monoclonali, quindi di agenti terapeutici vecchi: invece di mandarli sul tumore, farli andare sul sistema immunitario, dove si legano ai recettori di membrana, permettendo di modulare la fisiologia della nostra risposta immunitaria, potenziandola. L'auspicio era riuscire a potenziare anche la capacità del nostro sistema immunitario di tenere sotto controllo e distruggere il tumore.

Il ragionamento era molto semplice sul piano della logica, ma avvolto nella totale incertezza. La nostra paziente ha quindi fatto un primo trattamento immunoterapico di tipo nuovo nel 2015, con un anticorpo diretto contro una di queste molecole che regolano la funzionalità del sistema immunitario, ma sostanzialmente la risposta non è stata sufficiente, la malattia è rimasta stabile.

Per inciso, le nuove terapie hanno quasi triplicato la sopravvivenza a 10 anni, con numeri piccoli in termini assoluti, ma con un impatto significativo sulla sopravvivenza a lungo termine.

Contestualmente, si stavano sviluppando altri anticorpi diretti contro altri cosiddetti *check point immunologici*, cioè contro altre molecole espresse sulle cellule del sistema immunitario che hanno funzione regolatoria. La paziente è entrata in un'altra sperimentazione clinica dopo la quale la malattia è scomparsa di nuovo.

Come riassumere questa storia e trarne un insegnamento? Sicuramente ci insegna tante cose su come funziona e come può funzionare l'immunoterapia; ci insegna che **i pazienti possono migliorare significativamente la propria sopravvivenza senza fare una terapia standard, ma passando da**

una sperimentazione clinica all'altra, con farmaci che possono avere una maggiore efficacia rispetto ai trattamenti standard. Come concetto generale, noi possiamo ulteriormente migliorare l'efficacia, anche se per ora è dimostrato solo in alcune patologie, quando l'immunoterapia viene utilizzata prima del trattamento chemioterapico standard. **Le attuali curve di sopravvivenza ci dicono che la sopravvivenza a un anno nel melanoma metastatico è arrivata al 75%.**

Il trattamento immunoterapico può funzionare con delle risposte che sono non convenzionali rispetto ai criteri che abbiamo sempre utilizzato per valutare i risultati della chemioterapia e delle terapie target. Nell'ambito della chemioterapia, se un paziente presenta un aumento della massa tumorale o delle nuove lesioni, per definizione c'è un fallimento terapeutico. Ciò non è vero con l'immunoterapia: sia nella sperimentazione sia nella pratica clinica, un'iniziale progressione della malattia non significa fallimento, bisogna continuare, mentre con la chemioterapia se dopo tre cicli non funziona, si cambia strategia. Quando parliamo dello stimolo da dare al sistema immunitario, a volte ragioniamo anche in termini semplici e diciamo: se due farmaci funzionano, mettendoli insieme speriamo di aumentare il tasso di risposte e di far sì che siano più veloci e che la sopravvivenza aumenti. Questo può accadere quando combiniamo anticorpi diretti contro *check point* diversi, ottenendo un aumento della capacità di risposta dei pazienti, anche se questo implica aumentare anche la tossicità del trattamento.

Per esempio, la nostra paziente ha ricevuto una sola somministrazione e dopo tre settimane è andata in risposta clinica completa, ci è rimasta per 1 anno e fortunatamente continua tutt'ora. Dico "fortunatamente" anche perché abbiamo dovuto interrompere il trattamento dopo una sola somministrazione, perché la paziente ha sviluppato una forma di tossicità neurologica. Questa particolare situazione è andata bene, ma ci sono altri casi, quando il tumore è aggredibile e abbiamo gli agenti terapeutici giusti, in cui con un numero minimo di somministrazioni riusciamo a ottenere risultati superiori per entità e durevolezza a quelli della terapia standard.

Ciò che abbiamo cominciato a capire sul melanoma ci ha portato a un'attività di sperimentazione clinica fortissima che ogni settimana produce dati nuovi a livello di letteratura scientifica internazionale. Per esempio, il trattamento immunoterapico sul carcinoma del rene si è dimostrato superiore a quello standard usato negli ultimi venti anni. Si è iniziato a trattare il tumore del polmone, che come dato storico aveva una sopravvivenza del 4% a cinque anni, mentre ora siamo al 16% con l'immunoterapia, che sembra avere come cifra caratteristica l'Impatto a lungo e lunghissimo termine.

Vorrei infine sfatare due dogmi, il primo dei quali è legato all'aspetto specifico di metastatizzazione a livello cerebrale. Nelle sperimentazioni cliniche questi pazienti, quale che sia il tipo di tumore, quale che sia l'origine delle metastasi, sono sempre stati esclusi perché hanno una prognosi peggiore. Questo dogma valeva anche per le sperimentazioni in immunoterapia, sulla base dell'assunto che a livello del sistema nervoso centrale l'immunoterapia non era efficace.

Tale certezza assoluta sta cambiando grazie alla Fondazione NIBIT, di cui sono il presidente, e ad altri gruppi di ricerca. A partire dai dati che si stanno generando nelle sperimentazioni, si sta cominciando a capire che le metastasi cerebrali, attualmente trattabili solo con la radioterapia stereotassica, possono scomparire con farmaci immunoterapici senza ulteriori trattamenti e, soprattutto, che possono scomparire o rimanere silenti esattamente come avviene in "periferia". È possibile ottenere

delle risposte cliniche complete sia se il tumore primario è altrove, sia quando la malattia si localizza a livello cerebrale e possiamo rendere il paziente libero da malattia anche per un tempo molto lungo.

L'altro dogma, è rappresentato dalla certezza granitica riguardo al processo di *immunosenescenza* del sistema immunitario: con l'avanzare dell'età, il sistema funziona peggio e stimolandolo non si ottiene niente. A questo proposito cito il caso di un paziente che ha ricevuto 41 dosi di farmaco immunoterapico senza particolari effetti collaterali: ha 93 anni. Questo paziente aveva un cancro del polmone pesantemente pretrattato e ha ottenuto il "controllo" della malattia da circa tre anni. Invece del dogma, a questo punto si ripropone il problema di cui abbiamo già parlato: cosa facciamo? Quando interrompiamo? Probabilmente il trattamento si potrebbe anche interrompere, ma chi si prende la responsabilità di farlo?

Per concludere, **nell'ambito dell'immunoterapia abbiamo alcune certezze, ma tante incertezze. Ci sono tra le 800 e le 1300 sperimentazioni nel mondo, quindi non sappiamo esattamente la direzione da prendere, ci sono tante direzioni in cui sta andando la ricerca e io credo che da queste incertezze del momento noi avremo importanti certezze, non nei prossimi trent'anni, ma in uno o due anni.**

INCERTEZZA IN MEDICINA: IL RAPPORTO CON IL PAZIENTE

Dott. Francesco DiMeco

Direttore Dipartimento Neurochirurgia Istituto Neurologico Besta e
Assistant Professor Dipartimento Neurochirurgia John Hopkins Medical School

Ringrazio per l'invito anche perché mi ha dato la possibilità di fermarmi a pensare a delle cose che compiamo tutti i giorni, magari in maniera automatica, sulle quali invece occorre ogni tanto svolgere una riflessione. Parto da considerazioni sul rapporto tra medico e paziente, fino ad arrivare all'argomento del *consenso informato*, particolarmente importante in medicina e soprattutto in neurochirurgia.

Aprò con una citazione di **Sir William Osler**, considerato il padre della medicina moderna: **“la medicina è una scienza di incertezza e un’arte di probabilità”**. C’è stata chiaramente una generale evoluzione della medicina e al suo interno della neurochirurgia, passata dalla tecnica *digitoplastica* di rimozione del tumore, all’**odierna ricchezza di tecnologia che ci permette di compiere gesti che all’epoca comportavano morbilità e mortalità elevatissime**.

Per esempio oggi abbiamo tecniche di *neuronavigazione* che funzionano come dei *gps*, dei navigatori simili a quelli installati sulle automobili, che ci indicano dove ci troviamo in un momento preciso. Oppure la risonanza magnetica intraoperatoria, le tecniche di fluorescenza per meglio evidenziare il tumore o il miglioramento dell’ecografia, perché oggi in sala operatoria è essenziale usarla. Poi abbiamo tecniche di *imaging* avanzato come la realtà virtuale con cui è possibile ricostruire, segmentare il cervello mettendo in evidenza tutto quello che ci serve vedere per valutare come rimuovere i problemi senza toccare strutture che non possono essere toccate pena il danno per il paziente. Si arriva anche a poter simulare il caso concreto, per esempio un aneurisma della *cerebrale media* che può essere “clippato” in modo da escluderlo dal flusso sanguigno, così da avere un’idea non solo della direzione nella quale ci dobbiamo muovere ma anche del tipo di “clip” da utilizzare.

Ciò nonostante, l’aforisma di Osler è ancora valido. Oggi, forse un po’ colpevolmente, nelle scuole di medicina si veicola l’idea che tutto sia riducibile alla formula di un’equazione, $a+b=c$ e che da qui si passi direttamente alla cura. Nella pratica spesso ciò non accade, allora bisogna fare una riflessione: **il medico che mostra grande certezza è un medico che sostanzialmente lascia poco margine al dubbio e anche al processo di *decision making* che nella sua pienezza non può che scaturire dall’interazione diretta tra medico e paziente, nella quale il medico si trasforma anche in una sorta di psicologo, in grado di interpretare i bisogni, il vissuto e quello che sta intorno al paziente. Chi ha la certezza assoluta, scevra dal dubbio, parla *al* paziente ma non parla *con* il paziente** e questa è un’esigenza alla quale dovremmo rispondere. Capisco che mantenere la certezza permetta al medico di avere vari vantaggi, come mantenere un certo potere di tipo professionale, il controllo del processo di *decision making* e forse anche l’aura di infallibilità che molti portano con loro nell’approccio con il paziente.

Non si può però dimenticare che la malattia comporta uno stato di vulnerabilità che può annullare la coscienza e financo la dignità del paziente. Questo era ben presente a Cushing, al quale accadde di essere ricoverato da Osler, che disse che l’uomo che “si toglie i pantaloni”, e purtroppo il malato se li toglie sia concretamente sia simbolicamente, perde il senso di sé, la propria autonomia, dignità e

quindi può perdere totalmente la speranza. Allora, come dice **Chochinov, il medico dovrebbe forse pensare a se stesso come a una sorta di specchio che deve riflettere qualcosa, andando incontro alle esigenze del paziente, assicurandolo, riaffermando la sua dignità.** Per fare questo il medico si deve spogliare di quell'aura di professionalità, di dottrina, che non può che mettere in una condizione di minorità il paziente. C'è bisogno di umiltà che facilita anche la dismissione della certezza assoluta.

Qui introduco **il tema del consenso informato che può assumere due forme completamente differenti, un mare agitato o un deserto arido.** Nel mondo anglosassone si "rovesciano" una serie enorme di informazioni sui pazienti, come opuscoli di 50 pagine per il tumore cerebrale, mentre nel mondo latino in due righe condensiamo i rischi che il paziente corre. Questo è un problema importante come testimonia il crescente numero di articoli dedicati al tema nella letteratura scientifica. È anche un problema sociale perché riguarda i costi per la spesa del contenzioso medico legale che a breve saranno insostenibili.

Comunicare, oltre a rispondere a un'esigenza etica, può migliorare il contenzioso. Cinque anni fa presso il mio Istituto abbiamo fondato un **programma** che si chiama **ISOB in patient safety on board sviluppato con piloti dell'aeronautica, militare e civile, e con un astronauta. Abbiamo voluto trasferire e riadattare sul piano medico i loro protocolli per evitare incidenti. Uno dei punti cruciali di questo programma è stata la simulazione,** abbiamo creato il primo centro di simulazione chirurgica in Europa che è forse anche il più equipaggiato al mondo.

Abbiamo numerosi **macchinari**, due di essi in particolare, *Virtual Proteins* e *Surgical Theater* ci permettono di fare un *planning* chirurgico preoperatorio, in maniera da poter segmentare le strutture cerebrali, identificare il tumore, stabilire il rapporto tra tumore e vasi, tra tumore e aree eloquenti. In questo modo **abbiamo sia una pianificazione accurata dell'intervento, sia la possibilità di illustrare la situazione al paziente, facendogli vedere anche quali sono le difficoltà connesse.**

La nostra procedura prevede di sottoporre al paziente **al momento della controfirma del consenso informato,** questo tipo di informazione, sostenendo un **colloquio per mezzo di imaging avanzato. Abbiamo quindi fatto uno studio per verificare se i pianificatori chirurgici possono realmente migliorare la comunicazione.** Tale studio è stato argomento della tesi di laurea di Tommaso Galbiati, uno studente ora "dottore", che ne ha anche riportato i risultati.

L'auspicio era quindi riscontrare un miglioramento della comunicazione con il paziente e aiutare quest'ultimo a comprendere bene la natura della sua patologia, il tipo di intervento proposto, i benefici attesi, le possibili complicanze e le alternative disponibili. Espongo le coordinate principali del disegno: è stata fatta una valutazione preliminare dei pazienti, che sono poi stati randomizzarli in tre gruppi, dei quali uno andava incontro alla somministrazione del consenso informato secondo tecniche tradizionali, gli altri due con l'ausilio ciascuno di una delle due macchine citate. La popolazione dello studio era costituita da pazienti tumorali, che rappresentano la quasi totalità dei pazienti da noi trattati. La valutazione preliminare dei pazienti era tesa a evidenziare il livello di funzionamento cognitivo, comprensione verbale, memoria, ansia di stato piuttosto che di tratto. In seguito al colloquio, i pazienti rispondevano a domande sul loro gradimento dello stesso, sul loro stato d'ansia e sul loro grado di comprensione dei contenuti trattati.

I risultati hanno mostrato che con l'ausilio delle tecniche di imaging avanzato c'è stato un gradimento da parte dei pazienti di gran lunga superiore rispetto al sistema convenzionale. Per

quanto riguarda l'*ansia* abbiamo riscontrato un debole miglioramento, non statisticamente significativo. Rispetto alla *comprensione soggettiva*, basata sulla percezione del paziente in risposta alla domanda "ha capito?", il risultato è stato più o meno analogo. **Il miglioramento, invece, è stato significativo nella *comprensione oggettiva*, cioè quella che abbiamo verificato ponendo domande precise sulla condizione clinica e sulle possibili complicanze.**

Per concludere, **lo stato di malattia è angosciante e devastante, quindi è importante da parte nostra riuscire a entrare in un contatto empatico e instaurare un rapporto fiduciario.** Questo è un dovere etico, ma forse può anche aiutare a ridurre i contenziosi legali.

Citando ancora Chochinov, per il quale alla professione medica non basta, e non è nemmeno utile, mangiare semplicemente una "torta di umiltà", ma se tutti i medici ne prendessero un boccone probabilmente la nostra pratica cambierebbe in maniera considerevole.

INCERTEZZA NELLA SCIENZA MEDICA: DALLA RICERCA ALLA TERAPIA

Prof. Mauro Ferrari

Presidente e CEO, Houston Methodist Research Institute – Consigliere FGQ Onlus

Negli ultimi 10 anni negli Stati Uniti i finanziamenti pubblici per la ricerca in medicina si sono inabissati, a Houston siamo riusciti a crescere e la risposta per cui questo è stato possibile si trova proprio nei temi trattati oggi: servizio al paziente, ricerca al servizio del paziente, gestione dell'incerteza.

La certezza rassicura ed è pericolosa: è rassicurante ma pericolosa, è pericolosa ma rassicurante. La certezza permette di esprimersi in maniera meno spaventosa, l'incerteza invece spaventa ma fa bene, ci tiene sulla corda, ci spinge in posti dove non andremmo. Questo determina due fenotipi scientifici, entrambi importanti: gli "ortodossi incrementali", precisi, puliti, affidabili e coloro che si nutrono di incerteza, rischi, e lanciano provocazioni, sfide. Il problema di chi gestisce la ricerca e tenta di portarla a beneficio del paziente è tenere in equilibrio queste due componenti.

Di quali forme di incerteza parliamo? Per esempio, il mio percorso professionale passa da varie discipline scientifiche e arriva fino alla gestione, all'essere un manager. È un percorso di vita che passa attraverso aree dove l'incerteza ha un peso molto diverso. In matematica ci sono delle basi fondamentali e c'è un lavoro di sviluppo in ambiti "controllati". Se è vero, come diceva Galilei, che la matematica è il linguaggio con cui è stato scritto il mondo, dobbiamo però considerare che anche la correlazione matematica-realtà non è così perfetta, quindi la sicurezza dell'edificio del linguaggio matematico si accompagna all'incerteza che affetta la creazione di modelli, la modellizzazione di quello che vediamo.

Pensando alla fisica, è incredibile cosa è appena successo con le onde gravitazionali a partire da una teoria di 100 anni fa. Segnali infinitesimali, attraverso un'evidenza matematica, sono stati ricondotti allo scontro di due stelle di neutroni. Il potere della matematica congiunta alla fisica è meraviglioso, però nel contempo l'edificio della *relatività generale* ci dà anche la situazione per cui il 90% della materia e dell'energia dell'universo non sappiamo dove stia, non si vede, non "c'è". Questo è indice di un problema nel modello? Forse è il caso di divergere, di correre dei rischi, di essere creativi. In fisica pensiamo ad Heisenberg, all'incerteza che è l'unica cosa certa.

L'ingegneria se la cava molto meglio perché scarta ciò che supera un certo limite di incerteza, si sviluppano delle teorie di *reliability* che ci permettono di fare predizioni strutturali e risolvere i problemi per il livello di rischio che siamo disposti ad accettare. In un caso del genere si è sotto controllo, mentre, per esempio, in biologia la difficoltà è differente, nella matematizzazione della biologia il problema è che ogni forma matematica predittiva ha parametri che sono diversi, variabili, rendendo impossibile una qualsiasi predizione, anche in forma stocastica, che sia utile.

Arrivando, infine, alla medicina, chiediamoci: **"che cos'è il cancro"? Sentiamo dire in continuazione che il cancro sarà curato, ma che cos'è?** A me piace l'idea della lingua matematica che permette di raccontare l'universo ed è su questa strada che vorrei procedere. Attualmente non c'è una definizione di consenso, la concettualizzazione più avanzata esistente, formulata nel 2005 e poi ripresa nel 2011 da due scienziati, **Doug Hanahan e Bob Weinberg, afferma che il cancro è un fenomeno biologico**

che presenta alcune caratteristiche specifiche, che più o meno tutti i tumori hanno. È evidente come questo approccio sia una descrizione fenomenologica senza un punto di partenza necessario, un principio unificante, anche se non è affatto detto che tale principio ci possa o debba essere. Allora il punto è: come si fa a verificare che questi fenomeni biologici veramente esistono nel cancro? Schematicamente: si sviluppano delle molecole che li inibiscono e se il cancro recede allora si deduce che quelle erano manifestazioni reali.

Quindi, in questo modo si utilizza un farmaco per dimostrare che cos'è il cancro, pertanto sorge subito la domanda su chi sia "l'attore" in questione che fa la dimostrazione. La farmacologia? qualche ente regolatore? o "La Scienza"? Ogni *trial* sperimentale aggiunge un pezzettino al puzzle ma, epistemologicamente parlando, mi sembra che ci si trovi davanti a un circolo vizioso difficile da accettare. **Non riusciamo a curare una malattia che, in primo luogo, non riusciamo a definire.** Io ritengo che il cancro sia un insieme di tantissime malattie, non una sola, ed è per questo che non riusciamo a curarle. Penso che "cancro", detto senza alcuna declinazione, sia uno dei tanti termini medici del passato che non esistono più.

L'incertezza nella terminologia ha un peso fondamentale, l'esercizio del definire è noioso e accademico nel senso deteriore del termine, ma è straordinariamente utile, permette di classificare le ipotesi. Le pratiche omologatorie sono tecniche, noiose, problematiche, ma importanti, basta pensare a come vengono portati i farmaci in clinica. *Clinical trials* su pazienti che hanno qualcosa di simile e un mare di differenze, guidati dall'idea che poi si utilizzeranno meccanismi statistici per verificare l'efficacia del farmaco, che viene approvato e utilizzato per tutte quelle persone che hanno quella malattia più o meno indipendentemente dal fatto che rientrino nei criteri di inclusione-esclusione del *trial*. Questa metodica appare in una luce diversa adesso che tutti sanno che ogni cancro è diverso dagli altri e che lo stesso cancro di una persona cambia nel corso del tempo. **Si parla di personalizzazione in medicina, ma come facciamo a ridurre le incertezze tra l'approvazione di un farmaco sulla base di grandi *clinical trials* e la personalizzazione? È un problema di gestione dell'incertezza che definisce lo stato della medicina attuale.**

Apro una parentesi: come si fa a essere incerti su questioni di bioetica? C'è un comandamento che dice di non uccidere, in medicina non uccidere è una cosa importante. Una storia vera: un paziente oncologico terminale si reca in un pronto soccorso e viene "attaccato" a vari sistemi di supporto e si trova in uno Stato (degli USA) che assegna ai medici la decisione sul "se e quando" staccare la spina. C'è un'elegante distinzione che viene fatta tra *terminare la vita* e *terminare la morte*, cioè accorciare il processo di morte e le relative sofferenze. La distinzione è bella e importante, ma esperienzialmente non tiene. Dobbiamo riscontrare che c'è incertezza anche riguardo al principio forse più fondamentale che ci sia, cioè "non uccidere".

Altri esempi: il ricercatore che si rende conto che la tecnologia che sta sviluppando per curare malattie incurabili può essere facilmente usata per produrre armi batteriologiche, che fa? Quando è capitato a me io ho deciso di non proseguire. È una scelta personale non giusta o ingiusta.

La *neuroetica*. Con la mappatura del cervello si arriva molto vicini a ricostruire il pensiero, il passo alla lettura del pensiero fino all'intervento sul pensiero forse non è così lontano. Cosa facciamo? Chiudo la parentesi.

Tornando al tema della personalizzazione, il giuramento di Ippocrate, probabilmente scritto in ambiente cristiano al tempo del concilio di Nicea, contiene degli aspetti fondamentali, compresa la

sacralità del rapporto medico-paziente. Il dare tutto ciò che si può dare per alleviare le sofferenze del malato che si rimette al medico nel suo momento di massima difficoltà e smarrimento, oggi è declinato in termini di servizi sanitari erogati a una popolazione e non come servizio a una persona.

A questo proposito, il problema fondamentale di cui mi occupo allo Houston Methodist Research Institute è che **dal momento in cui viene fatta una ricerca, che magari viene pubblicata su *Science*, su *Nature*, ci vogliono circa 17 anni e 3 miliardi di dollari per arrivare dai primi test animali alla clinica. Da me arrivano molti pazienti metastatici con aspettativa di vita di 18/24 mesi**. Senza la ricerca di base non si può fare nulla, ma l'aspetto che ha a che fare con la traslazione della ricerca dal laboratorio alla clinica attira troppo poca attenzione e io ho voluto lavorarci, questo mi ha spinto a fare il manager. **Il fondamentale problema etico della medicina contemporanea è che molte cose che potrebbero essere di aiuto ai pazienti in clinica non ci arrivano mai.**

Per dare un ordine di riferimento, per arrivare a una scoperta da articolo su *Nature* ci vogliono 100.000 dollari, per arrivare in una Fase 3 di una sperimentazione ci vogliono 100.000.000 di dollari. Inoltre c'è il problema della gestione della proprietà intellettuale, che al momento non funziona, perché riguarda interi settori di ricerca e non singole molecole, causando un effetto "paralisi". **Bisogna accelerare la traslazione, magari creando un apposito ente di ricerca, lo scienziato non è un *product developer* e il processo di traslazione rischia di diventare una "valle della morte".**

Nello sviluppo di prodotti medicinali, il cosiddetto *ciclo della cura*, governato da una serie di regole note come *Good Standard Practice*, presenta al suo interno quattro passaggi particolarmente importanti: GLP (*good laboratory practice*) relativo alla fase di validazione preclinica; GMP (*good manufacturing practice*) relativo alla produzione, controllo e distribuzione dei farmaci; la Fase 1 e la Fase 2 dei *Clinical Trials*.

Come dicevo poc'anzi questo *ciclo* rischia di diventare, e spesso diventa, una "valle della morte". **Per evitare questo esito ritengo fondamentale lavorare su tre aspetti: le infrastrutture tecnologiche; i finanziamenti; la disponibilità di "personale di traslazione" oltre al "personale scientifico"**. Nel mio Istituto stiamo cercando di gestire internamente questi aspetti con buoni risultati, ad esempio con finanziamenti di tipo filantropico lavoriamo a brevetti più "adatti" per il sistema di distribuzione.

Per esempio, stiamo sviluppando tecniche per la diagnosi precoce di malattie neurodegenerative, dei *biomarker* per predire quali pazienti che hanno ricevuto un trapianto avranno sepsi, analizzando le loro difese immunitarie, così come strumenti per la rigenerazione post traumatica dei tessuti o sistemi terapeutici basati sull'*rna messaggero*, sistemi di diagnostica guidati da intelligenza artificiale e altro ancora. Nel far questo, collaboriamo con molte grandi aziende nel campo delle scienze dei materiali o della tecnologia avanzata, come quella che si usa per l'astronautica.

Vorrei ora cercare di **riassumere il percorso che ho fatto, parlando di un farmaco con una storia di 25 anni di fallimenti**. Io da molti anni mi occupo di malattia metastatica, in particolare fegato e polmoni, causa di molte morti in oncologia. Ancora oggi in tali situazioni si può allungare la vita e migliorarne la qualità, ma le parole "cura" e "guarigione" e "malattia metastatica" raramente vanno insieme. Questo Farmaco adesso è un *injectable npg, nano particle generator*. Oggi quasi il 10% dei farmaci oncologici è un nanofarmaco, ma questo ha un meccanismo di azione diverso, perché forma le nanoparticelle all'interno della metastasi, superando barriere biologiche e altre difficoltà molto complicate. **Abbiamo fallito in tante versioni per 25 anni, ma l'anno scorso le cose sono andate**

bene, lo studio ha prodotto circa il 50% di guarigioni negli animali ed è stato pubblicato su *Nature*. Così l'incertezza su quale fosse la strada giusta si è dissolta e io volevo portare il farmaco alla verifica clinica, ma non è facile soprattutto per un farmaco complesso con 4 componenti e altre caratteristiche peculiari. Allora ci siamo mossi da soli, raccogliendo fondi federali, investimenti e finanziamenti privati, *charity care* quant'altro e adesso siamo a pochi mesi dall'inizio della sperimentazione clinica.

Adesso penso di avere una prospettiva su che cos'è il cancro ed è una prospettiva matematicabile. Secondo la mia definizione, il cancro è una malattia proliferativa che si associa a disfunzioni del trasporto della massa a livello molecolare, cellulare, di tessuti. È un problema di trasporto, di "traffico", questa è la caratteristica comune a tutti i tumori e si basa su leggi fondamentali della fisica in ambito biologico.

Chiudo con una riflessione sull'incertezza e sulle sue conseguenze. **In primo luogo l'incertezza e gli errori sono preziosi *feed back* e non causa di scoraggiamento. In secondo luogo l'incertezza ci apre la dimensione del "pensiero impensabile".** Se le cose dovessero andare come speriamo, nel 2021 il nostro farmaco avrà completato la Fase 2 senza nessun problema di proprietà intellettuale e brevetto. Non abbiamo, e non avremo, nessun obbligo nei confronti di aziende farmaceutiche e noi siamo una realtà non a scopo di lucro. C'è spazio per le *non profit*. **Mi interessa segnalare il modo in cui è possibile cambiare il paradigma di come si portano le sperimentazioni in clinica:** se si investe sull'infrastruttura, sulla traslazione, se si sta attenti alla proprietà intellettuale e si mantiene l'indipendenza dal mondo del *profit*. Il paradigma attuale, che ha i suoi meriti e ne avrà altri ancora, porta all'impasse dei 17 anni. Quindi *profit* e *non profit* possono essere complementari. **Questo è l'*unthinkable*.**

Prof. Martin Langer

*Direttore Dipartimento di Anestesia, Rianimazione e Cure Palliative Istituto Nazionale dei Tumori,
Professore Ordinario di Anestesia e Rianimazione - Università degli Studi Milano
Comitato Scientifico FGQ Onlus*

L'incertezza prima di tutto ha bisogno di approfondimento da parte del medico, l'incertezza non può essere ignoranza. **L'incertezza di cui vogliamo parlare è quella propria del medico che ha tutte le informazioni a disposizione, ma ciò nondimeno resta in una condizione di incertezza, che anzi in un certo senso addirittura aumenta, perché riguarda che cosa viene proposto ai pazienti e come ci si pone verso di loro.**

Io sono un medico intensivista, il mio primo interlocutore sull'incertezza è il collega medico, nemmeno il paziente, quindi mi trovo nel retroscena dell'incertezza. Il paziente che arriva in Terapia Intensiva ha altri medici, che sono necessari alla sua cura, e uno dei grandi problemi per noi è riuscire a integrarsi con gli altri colleghi medici e arrivare a delle proposte con minore incertezza possibile. Ciò è molto difficile, perché ognuno di noi ragiona con categorie diverse, anche se è vero che facciamo degli **incontri collegiali**, e altro ancora, che **sono la metodica il meno insoddisfacente possibile per arrivare più vicino possibile alla riduzione dell'incertezza.**

Poi c'è l'altro lato della medaglia, il grande tema di come comunicare la nostra incertezza al paziente, e/o alla sua famiglia. Questo è un problema che richiede di considerare tanti fattori, quali le possibilità reali date dalla condizione clinica effettiva, i nostri conflitti di interesse che sono tanti, l'ospedale, il sistema privato-pubblico ecc. ci sono tantissimi conflitti di interesse di cui dobbiamo essere, almeno tendenzialmente, consapevoli.

Quello che sicuramente va fatto è **discutere con il paziente e/o con i suoi parenti le scelte che possiamo proporre con i rispettivi pro e contro, sicuramente anche con una presa di posizione da parte nostra**, perché non sarebbe corretto enumerare a setticamente le possibilità senza dare un parere personale, anche se è molto complesso entrare nel dettaglio dei pro e dei contro, per i quali possiamo dire ciò che solo "probabilmente" accadrà.

Attualmente io sento che per i medici il problema più grave è l'incertezza che ci viene dalle nuove terapie. L'oncologia è micidiale, nemmeno gli oncologi conoscono più la prognosi dei loro pazienti, perché non si sa le nuove terapie cosa portano. Questo al momento conduce, credo giustamente, a sopravvalutare l'efficacia di un trattamento e quindi a ipotizzare un miglioramento della prognosi, che è poi ciò che il paziente vuole sapere per davvero: con questa terapia quanto si vive e come si vive, dato che da noi almeno non deve porsi il problema di quanto spende. Anche se però io credo che noi, medici e non, il problema ce lo dobbiamo porre. Pertanto la parola sostenibilità è una parola chiave.

Dott. Alberto Giannini

Responsabile Terapia Intensiva Pediatrica

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Clinica De Marchi, Milano

Vorrei provare ad aggiungere alla parola “incertezza” due altre espressioni che meritano di essere considerate per aggiungere tessere al mosaico e mettere a fuoco l'immagine: “limite”, “complessità”.

Il “limite” sembra una dimensione un po' assente nella cura dell'altro, a tutti i livelli, da quello diretto, di cura sanitaria ospedaliera, sino al livello della gestione e allocazione delle risorse e anche nello sguardo della comunità. Spesso i media presentano una medicina onnipotente con le malattie sconfitte e la morte saldamente imbrigliata. **Chi fa il medico sa che noi viviamo un paradosso, contrariamente a quello che si dice la medicina è governata dai limiti** e non c'è contesto come la medicina intensiva per toccarli con mano. Proviamo ad aprire e approfondire questa parola, secondo la mia personale valutazione ci sono **almeno tre livelli di significato: limiti di ragionevolezza, di efficacia clinica e di senso.**

L'uomo non è in grado di dare sempre e comunque una risposta a qualsiasi bisogno, che ci piaccia o no non c'è sempre una risposta a tutte le domande, se lo pensiamo cadiamo nel delirio di onnipotenza.

Noi siamo in grado di spostare più in là l'asticella, chi fa il rianimatore questa dimensione l'ha vissuta in presa diretta nel corso degli anni, possiamo fare cose che prima non era possibile fare, possiamo ridurre la morbilità, contenere la mortalità, ma non possiamo abolire la morte. Di nuovo se dimentichiamo questo entriamo in un delirio di onnipotenza.

Tutte le azioni nell'ambito della cura vanno scandagliate sul piano del senso e della accettabilità etica. Non tutto quello che è possibile fare ha senso ed è accettabile che venga fatto.

C'è uno scenario molto articolato che noi siamo i primi ad affrontare, si faceva prima riferimento alla sospensione dei supporti vitali, i nostri padri questi problemi non li conoscevano.

Questo tema meriterebbe di essere trattato con attenzione e precisione, tuttavia vorrei dire che la sospensione dei supporti vitali, laddove abbiamo dimostrato di non avere proporzionalità, è un'azione corretta e doverosa. Questo genere di scelta in Terapia Intensiva ha un impatto emotivo molto forte perché il progredire della malattia che porta alla morte ha un intervallo molto breve, ma sul piano etico l'azione è identica a quella di un oncologo che interrompe la somministrazione dei chemioterapici.

Complessità, la stiamo evocando e appare nelle pieghe di ogni discorso odierno: **complessità della malattia e dei sistemi di diagnosi e cura. Tutto questo rende esponenziale l'incertezza, la moltiplica, noi stiamo maneggiando una materia nuova, dobbiamo saperci convivere e saper ragionare in questi termini.**

Nel Novembre del 2016 è uscito un *position paper* del *New England Journal of Medicine* dal titolo “Tollerare l'Incertezza” ed era una riflessione in cui gli autori sottolineavano la necessità di confrontarci con la dimensione dell'incertezza. Peccato che questo faccia **fare fatica ai medici, ma anche ai pazienti che si aspettano da noi certezze granitiche e pensano che ci sia sempre una risposta.** Questa dimensione dell'incertezza è vissuta molto male, nel percorso universitario si parla sempre di bianco e nero, ma nella realtà abbiamo scale di grigi, spesso dovremmo parlare più di ipotesi che di diagnosi. Bisognerebbe quindi parlarne anche nelle scuole di medicina e di specialità, tenendo

presente un ultimo aspetto, che esiste la morte. Nella formazione si parla di tutto tranne che della morte. Parte dei nostri pazienti muore e dobbiamo averne cura anche nel tempo dell'approssimarsi della morte.

Se noi formiamo medici che sono soltanto dei guerrieri, che sanno solo sfoderare l'alabarda spaziale, ci esponiamo a un grande pericolo, perché sono persone fragilissime incapaci di affrontare il limite e di accompagnare nel tempo della morte.

Dott. Alan Pampallona

Managing Director Fondazione Giancarlo Quarta Onlus

Vorrei proporre una riflessione sulla malattia e sulla relazione medico-paziente, alla luce dei temi discussi durante il Convegno. Abbiamo visto che ci sono diversi tipi di incertezza, o meglio che l'incertezza può essere inquadrata da diverse prospettive.

In questo caso mi interessa considerare **l'incertezza come condizione esistenziale**: ossia la condizione che riguarda ciascuno di noi, **in quanto esseri pensanti il futuro**, che ci accomuna e che abitiamo in quanto esseri umani. Questa condizione **non assume solamente un'accezione negativa, ma anzi può essere intesa come opportunità** ed è stata il motore dell'innovazione e della scoperta. Allora mi domando se questo è vero anche nel caso di una malattia. So che la domanda può apparire assurda. Non citerò un caso concreto di malattia, una diagnosi e/o una prognosi, vorrei concentrarmi non tanto sugli aspetti strettamente terapeutici, e sulla loro incertezza, quanto su quelli della cura.

Ovviamente sto parlando di una malattia grave, ovvero di una patologia che, a prescindere dall'esito, cambia le prospettive esistenziali di chi ne viene colpito. Cosa succede quando questo tipo di malattia, irrompe nella vita di una persona? Vorrei usare la metafora del terremoto, oppure dell'uragano, eventi senz'altro determinati, ma da fattori così complessi che li rendono di incerta previsione. **La malattia arriva e fa tremare tutto, crollare molto e spazza via tante certezze.** Certezze che, pur basate su errori di valutazione, *bias, effetto framing*, ecc., tutti ci costruiamo per campare, quelle certezze che ci fanno credere che domani sarà simile ad oggi.

In questi anni abbiamo incontrato migliaia di pazienti e, senza entrare in distinguo, mi ha colpito come moltissimi di loro descrivono **il momento della diagnosi** usando parole quasi uguali: **è qualcosa di sconvolgente**, "una tegola che cade sulla testa". **Niente è più come prima, c'è una cesura tra prima e dopo.** Un terremoto appunto. Il paziente si trova di fronte a una situazione nuova. Cambiano quindi le scale di priorità, i bisogni relazionali e il medico, volente o nolente, assume un ruolo pratico e simbolico fondamentale. Le domande che mi pongo e vi propongo sono: **è possibile una ricostruzione? è possibile considerare la malattia un'opportunità? che ruolo ha il medico?**

In questa terra di nessuno il paziente ha paura, di fronte a qualcosa che non conosce. E' preoccupato per il futuro. E' a disagio, talvolta disperato per quanto riguarda il suo privato. Si sente spersonalizzato, convinto di dovere rinunciare a ciò che è stato sinora. Infine si sente disorientato, non sa cosa fare. Queste emozioni e i relativi bisogni hanno a che fare con la terapia? E' possibile soddisfarli? E, soprattutto, è compito del medico soddisfarli? Dal mio punto di vista è possibile, e necessario, soddisfarli ed è un compito del medico farlo. Tralascio in questa sede le conseguenze fisiologiche ed economiche connesse con una buona relazione medico paziente e mi soffermo sul versante esistenziale.

Parlare di umanizzazione della medicina, argomento molto in voga, è appunto considerare integralmente la persona malata, compresi quindi questi bisogni. E' ciò che distingue il mero piano terapeutico da quello della cura. **L'umanizzazione riguarda entrambi gli attori della relazione**, il paziente e il medico, prospettiva spesso non sufficientemente evidenziata. Umanizzazione significa quindi **riportare il rapporto a quella condizione di incertezza comune che abitiamo, in quanto esseri umani.** Se il medico resta esclusivamente nel ruolo di colui che è supposto sapere,

spesso attribuitogli dal paziente, cioè solo in un ruolo di “luminare”, è inevitabile che si crei una distanza relazionale. Certo, questa distanza è umanamente comprensibile, spesso dettata dal senso del limite, così difficile da accettare. Anche se è comprensibile, tuttavia ritengo che non abbia nulla a che fare con la professionalità del medico.

Mi fa piacere constatare come oggi le riviste scientifiche più accreditate, citerò il New England Journal of Medicine, trattino con maggiore frequenza i temi della relazione e dell'incertezza. Segno di un mutamento di paradigma, o quanto meno di orientamento, di immaginario, che progressivamente, per molte ragioni che non riusciremo ad affrontare ora, si sta affermando. Cito un articolo del 2017 che ci ricorda come “dare percentuali e probabilità non aiuta i pazienti a gestire la componente emotiva legata alla malattia, alle cure e alla vita quotidiana... ciò che serve è comprendere le priorità personali del malato, le sue convinzioni e i suoi valori per aiutarlo a decidere, decidere davvero...”.

Questo è quello che intendo per ricostruzione possibile, dopo il terremoto, l'uragano. La **ricostruzione di una nuova normalità, la guida del paziente verso una nuova autonomia, quindi verso decisioni realmente libere e autentiche**, che possono avvenire solo **attraverso la soddisfazione dei nuovi bisogni relazionali**, sopra esposti. In questo processo, allora, il ruolo del medico è essenziale, il suo essere onesto rispetto ai limiti della conoscenza, mostrando al contempo comprensione emotiva per il desiderio del paziente di abbattere questi limiti. Desiderio che poi probabilmente trova corrispondenza anche nel medico, perché in molte situazioni: “di fronte a un 25% di rischio di morte entro sei mesi, presi 100 pazienti non è chiaramente predicibile chi saranno i 25 e chi i 75”. Non si sa chi sono “i sommersi e i salvati”.

Di fronte a questa incertezza, che riguarda il paziente, ma anche il medico, la relazione, la nostra presenza umana, è l'unica certezza che possiamo fornire. Solo per fare un esempio, rispetto al futuro, tempo dell'incertezza per definizione: se è vero che il medico non può predire l'esito della terapia, leggere il futuro in una sfera di cristallo, è altrettanto vero che può sempre assicurare la propria presenza, lungo tutto il percorso di cura.

Per concludere, e rispondere alla domanda assurda iniziale, cito i **molti pazienti** che abbiamo incontrato in questi anni e che **hanno affermato che la malattia**, a prescindere dall'esito, **è stata un' "opportunità"** che ha offerto loro la possibilità di scoprire o **riscoprire valori importanti**, di vivere più pienamente.

Questa presa di coscienza, questa capacità di accettazione dipende da molti fattori, uno di questi è sicuramente la relazione con il proprio medico. Il tratto comune di questi pazienti, quello che li distingue dagli altri, è **la capacità di dare un senso alla nuova condizione**. In un'era di medicina sempre più tecnologica, si parla di Robot, sistemi esperti, intelligenza artificiale e protocollarizzata, regolata da linee guida, forse **la ricerca di senso non è un'esigenza solo del paziente, ma coinvolge anche il medico**. Ritengo che attraverso **la relazione** possa essere riscoperta una delle principali fonti di soddisfazione per il medico, e, mi azzardo a dire, **il senso ultimo della cura**.

Dott. Michele Oldani

*Sociologo, Psicanalista, Docente di Psicologia all'Università di Brera – Milano, Docente L.I.S.T.A.,
Comitato Scientifico FGQ Onlus*

Il Pantheon greco contempla due figure che, dopo Apollo, rappresentano i “padri” della cura, Chirone e Asclepio. Chirone è un centauro, metà uomo e metà cavallo, primo elemento di incertezza. I centauri non brillano per intelligenza, ma Chirone sì è esperto di arti, di scienze, di cura. Alla sua corte arrivano molti eroi greci, Eracle, Enea, Teseo, Achille, forse Ulisse e lo stesso Asclepio.

Lui insegna l'arte della cura, ma accade che un suo amico e discepolo, Eracle, nelle sue peregrinazioni entra in contrasto con i centauri, ne scaturisce una lotta ed egli scagliando le frecce contro i centauri, sfortunatamente colpisce con una freccia avvelenata col sangue dell'idra di Lerna proprio Chirone, il suo maestro. L'amico, il discepolo diventa nemico, altra contraddizione, altra incertezza.

Poi c'è la terza incertezza, quella più grande. Ferito da questo sangue primitivo, arcaico, Chirone si strugge all'interno di una contraddizione ultima, che è questa: egli è immortale, non può morire, però è lacerato da un dolore infinito, sul quale anche le sue stesse cure non funzionano. Pertanto dovrebbe permanere in quella condizione atroce e allora chiede aiuto a Zeus e con un baratto, cede la propria immortalità a Prometeo potendo così, finalmente, morire.

Non diversa è la vita di Asclepio, che nasce da una avventura di Apollo con Coronide, figlia di un re. Lei rimane incinta, ma vuole sposare un altro. Ciò non piace ad Apollo che decide di bruciarla, ma mentre lo fa salva il figlio che portava in grembo. Asclepio nasce quindi dalla morte della madre, secondo un tema mitologico ricorrente: prima contraddizione, prima incertezza, si nasce dalla morte.

Asclepio una volta cresciuto si reca alla scuola di Chirone e diventa maestro dell'arte della cura. Demetra gli fa dono del sangue di Medusa, un essere mitologico ambivalente, maschile e femminile, che portava il bene e il male, che uccideva e salvava. Asclepio, entrato in possesso di questo sangue, che circolando nelle vene di sinistra uccideva e in quelle di destra guariva, salva tante vite, facendo anche resuscitare i morti. Queste sue azioni e il suo status destano preoccupazione in Zeus che decide di incenerirlo.

Chirone e Asclepio, come curanti, hanno degli elementi in comune nel racconto: sono in possesso di un sangue arcaico, la narrazione della loro vita è all'insegna dell'incertezza, devono morire alla loro professione.

Tali elementi portano un significato che da alcuni è stato individuato nell'ambivalenza del farmaco, rimedio che uccide e veleno che guarisce, del sangue arcaico che porta alla contraddizione tra vita e morte.

A mio parere la contraddizione riguarda anche la figura stessa del curante. Chi è il curante? Che cosa fa? È un soggetto che è in possesso di un sangue arcaico, che vive costantemente nel connubio certezza-incertezza e che a questa dimensione deve morire simbolicamente. **Il curante è costretto a vivere la propria vita nella visione dell'incertezza tra vita e morte, è ontologicamente legato all'incertezza, dovendo osservarla perennemente nella figura di chi è curato. È la stessa condizione umana che qui è resa evidente.**

Il curato diventa lo specchio del curante, non solo il curante specchio del curato. Il curante in questa incertezza vuole insegnare qualcosa agli altri, ma anche a se stesso, ha bisogno di stare nella

relazione con il curato. Il curante come l'artista, perché tale è, è costretto a vivere nella contraddizione e a esprimere qualche cosa che lo fa essere creativo per il mondo e per la collettività

La filiera della cura si svolge tutta all'insegna dell'incertezza: il farmaco, il curato, che è l'incerto per eccellenza, staziona nella paura della morte e tende a proiettare sul curante, sulla cura, sul farmaco, tutte le proprie certezze. Anche se dovrebbe riappropriarsi di una certa dose di soggettivazione nella cura, la paura lo costringe a proiettare. La proiezione sul farmaco è straordinaria come si vede per esempio nell'effetto placebo. Ancor di più proietta la certezza sul curante quasi avvolgendolo nell'onnipotenza.

Se il curante assorbe tutta questa certezza che cosa ottiene? Schiaccia il curato nella posizione di oggetto, di paziente, di colui che patisce la cura. Oltre a questo crea una contraddizione in se stesso, perché se si identifica con la dimensione della certezza e della potenza perde il contatto con l'incertezza che contraddistingue il suo essere. Allora il problema è questo: siamo tutti nell'incertezza, ma **come fa il curante a portare sia l'incertezza sia la certezza al curato?** Se porta solo certezza ho appena illustrato le conseguenze, ma dall'altro lato se portasse solo l'incertezza sarebbe un disastro, perché esautorerebbe il curato del proprio bisogno di trovare certezza nel curante.

Allora che cosa e come può fare? **Il colloquio, la domanda che non è la domanda dell'anamnesi, non è la domanda del protocollo, ma è la domanda sulla vita, formulata in modo empatico. In questo modo il curante ripristina una circolarità, un percorso differente.** Se chiede semplicemente "per quale squadra tifi?" e dice la squadra per cui egli stesso tifa, apparentemente fa un lavoro banale, che esce dal circuito dell'indagine, ma in realtà attraverso quell'informazione ottiene tantissimo dell'essere umano in questione. Soprattutto **quella domanda genera nel curato la certezza che la propria vita abbia un valore, cosa che perde nel momento in cui si sente oggetto di anamnesi,** e pone il curante nella posizione di ascoltare qualcosa che non sa e questo il paziente lo sente.

Quando il curante fa la domanda che lo esternalizza, lo espropria momentaneamente della propria competenza, si espone alla novità della risposta e, quindi, manifesta la propria insicurezza e va verso il paziente, il curato, che si sente ritrovato nella propria certezza dell'esistere. La risposta al quesito che ponevo forse non è così complessa se andiamo al di fuori dello schema nella relazione col curato. **L'arte della cura è tale nel momento in cui ciascun curante trova il suo equilibrio, soggettivo e non oggettivo, tra insicurezza e sicurezza, tra competenza, scienza e curiosità stimolata dalla propria incertezza, per creare.** Arte e cura, come diceva un libro della Fondazione Giancarlo Quarta, per ritrovare un momento soggettivo e creativo.