

BIOPSIE, RICERCA ED ETICA NEI PROTOCOLLI CLINICI
Comitato Etico INT PASCALE

La sperimentazione clinica in campo oncologico include sempre più spesso biopsie al solo scopo di ricerca e sempre più frequentemente queste biopsie sono inserite nei criteri di inclusione divenendo obbligatorie. A differenza delle biopsie cliniche dove i campioni di tessuto sono necessari per la diagnosi e stabilire una terapia per il paziente, le biopsie ai fini della ricerca hanno essenzialmente la potenzialità di aumentare

La nostra conoscenza sulle basi molecolari di un determinato tumore o sull'azione di un determinato farmaco cercando di contribuire al miglioramento della diagnosi e della terapia ma spesso non offrono un beneficio diretto ai partecipanti e presentano rischi per il paziente. L'uso sempre più ampio e frequente dei prelievi bioptici che non hanno un potenziale diretto beneficio per i partecipanti sono stati oggetto di critiche ed analisi in particolare per ciò che concerne:

- i) la tutela del paziente;
- ii) il consenso informato e la capacità dei pazienti di capire il rapporto rischio/beneficio;
- iii) l'impatto scientifico dei prelievi ai fini di ricerca, sviluppo di farmaci e terapia (2,4,7,10)

Il comitato etico ha preso in esame un articolo recentemente pubblicato su *Journal Clinical Oncology* (tref) dove questo argomento è stato affrontato in maniera critica congiuntamente da ricercatori ed aziende nell'ambito delle attività dell' *American Society of Clinical Oncology*.

Il CEI ha discusso ampiamente gli aspetti etici delle biopsie in molte occasioni ed ha preso spunto da questo lavoro scientifico per approfondire la discussione sul l'aspetto etico/ scinetifico delle biopsie: Al termine di un'ampia discussione il CEI utilizzando le linee guida ASCO ed al fine di dare una guida ai ricercatori dell'Ente nonché agli sponsor degli studi clinici e darsi un'uniformità di giudizio propone la seguente definizione delle biopsie in base a

Contenuto scientifico della ricerca proposta:

- **Utilità definita:** Le biopsie o gli studi sui biomarcatori sono supportati da i) una forte ipotesi ed una adeguata potenza dello studio ii) sono utilizzate per determinare l'eligibilità del paziente
- **Utilità potenziale:** Le biopsie o gli studi sui biomarcatori sono parte integrante di uno studio clinico che presenta un chiaro piano di sviluppo scietifico che può servire a generare conoscenza grazie alle analisi ed alle biopsie richieste.
- **Utilità sconosciuta:** Le biopsie e/o i biomarcatori sono per analisi esplorative o meramente descrittive o esclusivamente per fini di biobanking

Livello di rischio del paziente

- **Basso rischio:** Il grado di complicazioni previsto è minore del 0.5%. Queste procedure includono biopsie di sangue, midollo osseo, cute o masse superficiali.
- **Rischio moderato:** Il grado di complicazioni previsto è compreso tra lo 0.5% e 1,5%. Queste procedure includono biopsie intra addominali e alcuni tipi di biopsie intratoraciche (es. lesioni pleuriche) come anche procedure a basso rischio effettuate in pazienti con un aumentato rischio di infezione o sanguinamento.
- **Alto rischio:** : Il grado di complicazioni previsto è maggiore di 1,5%. Queste procedure includono la maggioranza delle biopsie intratoraciche la cui traiettoria coinvolge la trasversale del tessuto polmonare per raggiungere la lesione target e le procedure con rischio moderato in pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento od infezione

Biopsie opzionali vs obbligatorie

- **Opzionali:** Le biopsie opzionali sono di solito permesse in quanto un adulto può decidere se acconsentire in base al rischio della procedura. Comunque si deve evincere che le biopsie sono condotte in un contesto clinico teso a minimizzare il rischio e che sia:
 - i) chiaramente descritta la procedura e i rischi cui il partecipante sarà sottoposto;
 - ii) chiaramente dichiarato che non ci sarà nessun diretto beneficio per le loro cure grazie a questa biopsia.
- **Obbligatorie:** Le biopsie obbligatorie sono eticamente giustificate quando è presente un forte razionale per la loro inclusione nello studio e quando lo studio massimizza la probabilità di un beneficio alla conoscenza e contemporaneamente minimizza il rischio per i partecipanti.
- **Di utilità definita:** quando le biopsie hanno una chiara utilità scientifica ad esempio sono strettamente collegate ad un obiettivo primario dello studio purché siano di rischio basso o moderato.
- **Di potenziale utilità:** quando le biopsie obbligatorie possono portare ad un potenziale beneficio per la società ad esempio quando sono collegate ad obiettivi secondari dello studio ed è presente un chiaro piano statistico di analisi, purché siano biopsie a rischio basso o moderato (non ammesse biopsie ad alto rischio).
- **Di utilità sconosciuta:** Biopsie di tipo esplorativo senza un chiaro piano statistico non collegate ad obiettivi primari o secondari. Esse possono essere prese in considerazione solo quando il rischio per il partecipante è basso. Non sono assolutamente giustificate biopsie a rischio moderato o alto in quanto il rischio dei partecipanti eccede il potenziale beneficio scientifico.

Il comitato etico propone quindi le seguenti raccomandazioni

- **Aumentare il razionale scientifico per le procedure per le biopsie di ricerca.** Ad esempio i proponenti lo studio devono chiarire come e dove i campioni saranno conservati al fine di massimizzare l'utilizzo di questi campioni; come saranno condivisi i dati ottenuti relativamente alle biopsie effettuate. Si possono poi scegliere altri esempi che noi riteniamo importanti dall'articolo.
- **Aumentare le pubblicazioni e la disseminazione relativamente alla sicurezza delle biopsie** (rischio reazioni avverse o problemi creati dalla biopsia) ed i risultati scientifici ottenuti mediante il loro utilizzo
- **Promuovere *best practices*** per le biopsie. I protocolli clinici dovrebbero tendere sempre a minimizzare il rischio per il paziente cercando di raccogliere il minimo tessuto necessario e tenere traccia delle reazioni avverse generate/collegate alla/e biopsia/e.
- **Migliorare il report delle reazioni avverse collegate alle biopsie** di ricerca chiedendo ai ricercatori di segnalare gli eventi avversi seri collegati alle biopsie, secondo le modalità previste dal M.d.S. per la Dispositivo-vigilanza alla stessa maniera con cui vengono riportati gli eventi avversi seri al farmaco.
- **Assicurarsi che le biopsie di ricerca siano soggette ad una seria e rigorosa revisione** dei risultati durante lo svolgimento ed il progredire dello studio.

Bibliografia

Agulnik M, et al: Impact and perceptions of mandatory tumor biopsies for correlative studies in clinical trials of novel anticancer agents. *J Clin Oncol* 24:4801-4807, 2006

Goulart BH, et al: Trends in the use and role of biomarkers in phase I oncology trials. *Clin Cancer Res* 13:6719-6726, 2007

Helft PR et al: Are we taking without giving in return? The ethics of research-related biopsies and the benefits of clinical trial participation. *J Clin Oncol* 24:4793-4795, 2006.

Levit LA et al: Ethical Framework for including research biopsies in oncology clinical trials: American Society of Clinical Oncology Research statement. *J Clin Oncol* 37: 2368-2377, 2019

Olson EM, et al: The ethical use of mandatory research biopsies. *Nat Rev Clin Oncol* 8:620-625, 2011

Peppercorn J, et al.: Ethics of mandatory research biopsy for correlative end points within clinical trials in oncology. *J Clin Oncol* 28: 2635-2640, 2010

Peppercorn J: Toward improved understanding of the ethical and clinical issues surrounding mandatory research biopsies. *J Clin Oncol* 31:1-2, 2013

Seah DS et al.: Attitudes of patients with metastatic breast cancer toward research biopsies. *Ann Oncol* 24:1853-1859, 2013

Sweis RF et al.: Analysis of impact of post-treatment biopsies in phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 34:369-374, 2016