

Esegesi di un abstract

Enzo Ballatori

Docente di Statistica Medica,
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università di L'Aquila

Fausto Roila

SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Un abstract presentato ad un convegno si riferisce ad un lavoro non ancora pubblicato ed ha lo scopo di dare tempestiva notizia alla comunità scientifica di un'avvenuta scoperta, o comunque di informare sui risultati di un'analisi di dati, fornendo al contempo informazioni su natura e caratteristiche dello studio in modo di consentire una prima valutazione della qualità dell'evidenza dimostrata.

L'interpretazione di un abstract comprende due aspetti diversi:

- a. cercare di risalire al lavoro originale per valutarlo;
- b. evidenziare le lacune presenti nell'abstract che non consentono una piena valutazione dello studio.

Sviluppiamo tali punti con riferimento ad un abstract, presentato all'ASCO 2012 (v. scheda), sull'efficacia differenziale di due trattamenti nell'arrestare nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV), qualora tali fenomeni sopravvengano malgrado la profilassi antiemetica somministrata.

Vorremmo rassicurare il lettore che la scelta dell'abstract non è legata a questioni personali nei confronti dell'autore (v. CASCO 4: semplicemente non ci troviamo d'accordo sul modo di fare ricerca sugli antiemetici), né tantomeno si vuole prendere di mira l'olanzapina (OLN); anzi riteniamo che questo farmaco da lungo tempo sarebbe stato collocato tra gli antiemetici, se gli studi che ne hanno investigato l'efficacia fossero stati programmati adeguatamente.

Punti di criticità dello studio

Da quanto si può desumere dall'abstract, lo studio cui si riferisce presenta diversi pregi (campo di interesse mai esplorato finora, randomizzazione originale ed appropriata, uso del doppio cieco), ma anche alcuni importanti punti di criticità che possono compromettere l'interpretazione dei risultati e, quindi, mettere in discussione la loro utilità nella pratica clinica.

1. **Scelta del comparator.** Le linee guida internazionali di terapia antiemetica, in caso di vomito e/o nausea severa dopo la somministrazione della profilassi standard, raccomandano di evitare la via orale e di somministrare gli antiemetici per via parenterale. Infatti, in quelle condizioni, non solo ci sono problemi di assorbimento di farmaci per os, ma talvolta è l'assunzione stessa del farmaco a scatenare successivi episodi di vomito. Essendo OLN somministrata per via orale, si comprende che la scelta del

comparator vada a ricadere tra i farmaci somministrabili per la stessa via, altrimenti sarebbe stato problematico – e forse non etico – mantenere la pur necessaria doppia cecità. Non ci sono evidenze sull'efficacia della metoclopramide (METO) – peraltro usata a dosaggi non elevati – nelle circostanze dello studio, e probabilmente una supposta di proclorperazina otterrebbe maggior successo. Quindi le conclusioni dello studio vanno interpretate nel senso che OLN è più efficace di METO, ma quest'ultimo non è il trattamento standard (ve ne sono sicuramente di più efficaci); inoltre, se METO fosse inefficace, si sarebbe provato solo che l'efficacia di OLN è superiore a quella di un placebo.

2. **Eterogeneità dei pazienti.** Sono stati messi insieme pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena (HEC, cisplatino a dosi superiori a 70 mg/mq), con pazienti sottoposti a chemioterapia di inferiore potere emetogeno (MEC, doxorubicina a dosi > 50 mg/mq + ciclofosfamide a dosi > 600 mg/mq). Nell'abstract non sono riportate le frazioni di pazienti sottoposti all'uno o all'altro dei due regimi chemioterapici. Data la grande differenza in termini di potere emetogeno dei due tipi di chemioterapia, non è possibile stabilire a quale tipo di trattamento si possano riferire i risultati. In altre parole, la significativa efficacia differenziale dei due trattamenti potrebbe essere dovuta solo alla maggior efficacia di OLN nei pazienti sottoposti a MEC, ma non in quelli trattati con HEC, o viceversa, ovvero la maggior efficacia di OLN si riscontrerebbe in tutti i pazienti, sia che siano stati trattati con MEC che con HEC. È evidente come tale incertezza possa ripercuotersi sulla pratica clinica. Malgrado le linee guida di ricerca sui farmaci antiemetici¹ raccomandino di eseguire uno studio tenendo abbastanza costante il potere emetogeno della chemioterapia (come, ad esempio, è accaduto nei lavori che hanno preceduto l'autorizzazione di aprepitant), come si vede, ancora oggi si continua a disattendere tale raccomandazione.
3. **Periodo di osservazione.** Dai risultati (non ancora pubblicati) di un nostro recente studio su nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia contenente antracicline, è emerso che non solo l'incidenza di CINV restava alta nei primi 5 giorni, ma neanche al 6° giorno subiva una diminuzione sostanziale. Quindi, il periodo di tre giorni dall'evento ci sembra davvero esiguo. Potrebbe essere accaduto, infatti, che, finché è stata somministrata, OLN abbia avuto un notevole effetto, mentre potrebbe esserci stata una recrudescenza dell'emesi dal momento della sua sospensione. Inoltre, nella programmazione dello studio

SCHEDA

The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy

2012 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 9064

Citation: J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 9064)

Author(s): Rudolph M. Navari, Cindy K Nagy, Sarah E Gray; Indiana University School of Medicine South Bend, South Bend, IN; University of Notre Dame, Notre Dame, IN

Background: olanzapine (OLN) has been shown to be a safe and effective agent for the prevention of CINV. OLN may also be an effective rescue medication for patients who develop breakthrough CINV despite having received guideline directed CINV prophylaxis.

Methods: a double blind, randomized phase III trial was performed for the treatment of breakthrough CINV in chemotherapy naïve patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) (cisplatin, >70 mg/m², or doxorubicin, >50 mg/m² and cyclophosphamide, >600mg/m²) comparing OLN to Metoclopramide (METO). Patients who developed breakthrough emesis or nausea despite prophylactic dexamethasone (12 mg IV), palonosetron (0.25 mg IV), and fosaprepitant (150 mg IV) pre chemotherapy and dexamethasone (8 mg p.o. daily, days 2-4) post chemotherapy were randomized to receive OLN, 10 mg orally daily for three days or METO, 10 mg orally TID for three days. Patients were monitored for emesis and nausea

for the 72 hours after taking OLN or METO. Eighty patients (median age 56 yrs, range 38-79; 43 females; ECOG PS 0,1) consented to the protocol and all were evaluable.

Results: during the 72 hours observation period, 30 of 42 (71%) patients receiving OLN had no emesis compared to 12 of 38 (32%) patients with no emesis for patients receiving METO (p<0.01). Patients without nausea (0, scale 0-10, M.D. Anderson Symptom Inventory) during the 72 hours observation period was: OLN: 67% (28 of 42); METO 24% (9 of 38) (p<0.01). There were no Grade 3 or 4 toxicities.

Conclusions: OLN was significantly better than METO in the control of breakthrough emesis and nausea in patients receiving HEC. •

non si fa riferimento al tempo di insorgenza della CINV preso in considerazione: potrebbe essere il 1° o il 2° giorno, ma, dato che non è precisato, anche il 5° o il 6°, quando cioè l'emetogenicità della chemioterapia inizia a diminuire spontaneamente. In quest'ultimo caso, la pur significativa differenza a favore di OLN si rivelerebbe effimera sotto un profilo clinico perché, comunque, la CINV diminuirebbe indipendentemente dalla terapia antiemetica somministrata.

4. **Impatto sulla qualità di vita.** Esiste un solo strumento specifico per valutare l'impatto della CINV sulla vita quotidiana del paziente: il Functional Living Index for Emesis (FLIE). Non essendo menzionato nell'abstract, si può arguire che non sia stato usato. Eppure il suo impiego, pur richiedendo una maggiore rigidità del disegno dello studio, avrebbe consentito di evidenziare se la CINV che OLN è riuscita ad evitare (rispetto a METO) sia rilevante o meno per il paziente.

Lacune presenti nell'abstract

1. **Scopo dello studio.** È verosimile (ma nell'abstract non è esplicitamente specificato) che al primo episodio di vomito, o al presentarsi della nausea, successivamente alla chemioterapia, il paziente assuma il trattamento cui è stato randomizzato. Quindi, non è uno studio sulla terapia di salvataggio (*rescue antiemetic treatment*), perché al primo episodio di vomito o alla prima nausea, la maggioranza dei

pazienti non avrebbe chiesto il rescue. Per la stessa ragione, non è nemmeno uno studio su nausea e vomito irrefrenabili. Non è uno studio sull'emesi (nausea e/o vomito) ritardata, perché il primo episodio di emesi può presentarsi anche nella fase acuta. È uno studio di difficile classificazione, ma potenzialmente rilevante sotto un profilo clinico. Di fatto non sappiamo cosa accada ai pazienti dopo il primo episodio di vomito o dopo la prima nausea: alcuni continueranno ad avere emesi, in altri, invece, tali manifestazioni cesseranno spontaneamente. L'ipotesi degli autori è che, in gran parte dei pazienti, dopo un primo episodio di emesi, ve ne siano altri e quindi i trattamenti in studio sono diretti a prevenirli. Mentre il vomito è un dato oggettivo, non altrettanto può dirsi per la nausea: è sufficiente una nausea lieve per ricorrere al trattamento o, invece, la valutazione della severità della nausea necessaria per far ricorso al trattamento è stata demandata al paziente? Ai fini della valutazione della qualità dello studio, sarebbe importante conoscere quanti pazienti, nei due bracci, hanno assunto il farmaco in studio in seguito a un episodio di vomito e quanti, invece, alla presenza di nausea; in quest'ultimo caso anche la severità e la durata andrebbero indicati. Ci si trova quindi di fronte a pazienti che potrebbero aver reagito diversamente alla nausea: alcuni avranno sopportato un pò di tempo prima di prendere il farmaco, altri lo avranno preso alle prime avvisaglie. Non è mai opportuno che l'assunzione del trattamento in stu-

dio risenta di una componente di soggettività del paziente. Ci auguriamo, quindi, che nel lavoro originale siano esplicitamente descritti i criteri (speriamo rigidi) in base ai quali il paziente avrebbe dovuto assumere o meno il trattamento.

2. **Endpoint principale.** L'abstract non dà informazioni sugli endpoint dello studio così come sono stati previsti dal protocollo. L'importanza di conoscere almeno l'endpoint principale è fondamentale a fini valutativi perché, altrimenti, i risultati esposti potrebbero essere visti come conseguenza di un procedimento di analisi intensiva che abbia portato a presentare solo quelli più favorevoli al nuovo trattamento. Al riguardo, non si dimentichi che, se i due trattamenti sono ugualmente efficaci, eseguendo 20 test statistici ci si attende che uno sia significativo per puro effetto del caso (v. CASCO, n. 1, Statistica per concetti). Auspichiamo che, nel lavoro originale, risulti come endpoint principale la protezione dal vomito: se non fosse così, i risultati riportati nell'abstract perderebbero molto della loro attendibilità.
3. **Dimensione dello studio.** Uno studio comparativo basato su soli 80 pazienti valutati è inusuale. Nell'abstract non c'è traccia di come sia stata calcolata la dimensione del campione, né tantomeno è presente una riflessione sulla potenza del test utilizzato per il confronto. Abbiamo fatto alcune simulazioni, tenendo ferma la percentuale dei successi tra i pazienti trattati con METO (32%). Ipotizzando un incremento del 20%, cioè portando al 52% la frazione attesa dei successi con OLN, con la potenza del test sarebbe stata solo del 35%; ovviamente, se il delta fosse stato fissato pari al 15%, la potenza sarebbe stata assai inferiore. In questo tipo di studi, occorre stimare preliminarmente quanti saranno i pazienti non protetti da CINV, cioè quanti pazienti concorreranno realmente al confronto finale. In conclusione, per quanto concerne la dimensione del campione, lo studio sembra sia stato mal programmato ed è solo per la straordinaria maggiore efficacia di OLN rispetto a METO che la differenza è risultata significativa.
4. **Test statistico.** Mentre sono riportati i livelli di significatività del test utilizzato per il confronto tra i due gruppi di pazienti, non è riportato il tipo di test usato. Nelle circostanze dello studio, nessuno avrebbe obiettato per l'uso di uno z-test o dell'equivalente test chi-quadrato (v. "Statistica per concetti"). In tal caso, però, il livello di significatività sarebbe risultato $P < 0,001$, e non $P < 0,01$ com'è invece riportato nell'abstract. Escludendo il test di Fisher dell'esatta probabilità, che va usato nel caso in cui una frequenza sia nulla, o vi siano più frequenze piccolissime (e non è il nostro caso), resta il chi-quadrato con la correzione di Yates che approssima meglio del chi-quadrato il risultato del test esatto di Fisher. Ma, anche in questo caso, il livello di significatività sarebbe risultato inferiore all'1% (un per mille). Probabilmente, vi è stata una svista nel riportare il livello di significatività; tuttavia è sempre dove-

roso indicare a quale test fa riferimento il livello di significatività, perché, per uno specifico problema, spesso esistono più test diversi, ma non tutti sono ugualmente ammissibili, perché ciascuno di loro è condizionato dalle ipotesi su cui si basa.

5. **Valutazione degli eventi avversi.** Gli autori insistono ad usare la scala MDASI, che fu introdotta per valutare genericamente gli effetti della malattia sul paziente e, come tale, non è affatto specifica per CINV. Rispetto a questa scala, non sono state trovate tossicità maggiori (grado 3 e 4) nei due gruppi. Quando il lavoro sarà pubblicato, sarà interessante osservare se l'incidenza delle tossicità di grado inferiore sia la stessa nei due bracci e, in caso affermativo, si potrà discutere di come questo si concili con la maggiore efficacia di OLN rispetto a METO. Infatti data la superiorità di OLN, se gli eventi avversi avessero la stessa distribuzione nei due bracci, significherebbe che la scala MDASI non è idonea a valutare la tossicità nella ricerca sugli antiemetici.

Discussione

Un breve abstract, come quello esaminato, fornisce alcune informazioni sul lavoro che sta riassumendo, ma molti altri aspetti importanti non sono menzionati. Malgrado i difetti del lavoro e le lacune (comuni ad ogni abstract), sembrerebbe che OLN possa aspirare ad avere un ruolo importante tra gli antiemetici tradizionali. Occorre però sospendere il giudizio finché il lavoro definitivo non sarà pubblicato. È questa la ragione per cui un abstract non può essere considerato ai fini della formazione di linee guida. Infatti, da un lato l'esposizione dei metodi non è esaustiva, dall'altro il sistema di *peer review* di un congresso non dà sufficienti garanzie, anche perché è comunque eseguito su un riassunto e non sul lavoro per esteso.

La maggiore difficoltà nel preparare un buon abstract risiede nella necessità di fornire al lettore le informazioni indispensabili per comprendere e valutare il lavoro originale, contemperandola con la brevità richiesta dall'occasione. Sempre più numerosi sono gli abstract presentati a congressi e, anche per questo, sempre minore è lo spazio lasciato a disposizione degli autori per sintetizzare il lavoro compiuto. Se questo trend non si arresta, l'abstract avrà il solo compito di comunicare che un certo studio è stato eseguito, lasciando troppo poco spazio per consentirne una valutazione soddisfacente, sebbene preliminare, della ricerca. È nostra opinione che occorra ripensare al meccanismo di presentazione degli abstract ai congressi, anche invitando gli autori dei lavori ritenuti più rilevanti a fornire un extended abstract (ad esempio, di un paio di pagine), ai fini di una più accurata valutazione dello studio. •

Bibliografia

1. Morrow GR, Ballatori E, Groshan S, Olver I. Statistical considerations in the design, conduct and analyses of antiemetic trials. *An emerging consensus. Support Care Cancer* 1998; 6: 261-5.