

Pazienti con facoltà di parola

Sintomi di malattia ed effetti collaterali della terapia oncologica



Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia, Università degli studi di Torino Scdu Oncologia, AO Mauriziano, Torino

Quando penso all'importanza dei patient reported outcome (Pros), mi viene in mente una famosa scena di uno dei film che più amo, "Totò, Peppino e i fuorilegge". Di fronte allo scetticismo della moglie che giudicava impossibile che un forte dolore al dente gli fosse passato all'improvviso, Totò sbottava: "Ma insomma, lo vuoi sapere meglio di me che sono il padrone del dolore?". Questa simpatica citazione serve a ricordarci che nessuno meglio di chi li prova può descrivere i sintomi soggettivi legati ad una malattia o agli effetti collaterali di una terapia.

Non è un caso, peraltro, che l'attenzione ai Pros sia particolarmente cresciuta, negli ultimi anni, in ambito oncologico¹. I trattamenti antitumorali (non soltanto la "classica" chemioterapia ma anche i farmaci di nuova generazione) sono comunemente associati al rischio di tossicità non trascurabile, che può comportare importanti ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti oncologici. Alcuni effetti collaterali sono documentati da alterazioni di esami di laboratorio o altri esami strumentali, molti altri sono "soggettivi": non solo il dolore, ma anche la nausea e il vomito, il dolore, la diarrea o la stipsi, l'alterazione del gusto e la mancanza di appetito, l'astenia e numerosi altri. In quanto tali, devono essere riferiti direttamente dal paziente.

L'under-reporting degli effetti soggettivi

Numerose pubblicazioni scientifiche hanno documentato che i medici possono "sottostimare" l'incidenza di numerose tossicità "soggettive"²⁻⁶. Poco più di un anno fa, dopo aver avuto il privilegio di presentarne i risultati al meeting Esmo del 2014, abbiamo pubblicato sul *Journal of Clinical Oncology* uno studio italiano, coordinato presso l'Unità sperimentazioni cliniche dell'Istituto nazionale tumori - Fondazione Pascale di Napoli, dedicato proprio all'analisi dell'under-reporting della tossicità in ambito oncologico². Lo studio è stato condotto su una casistica di

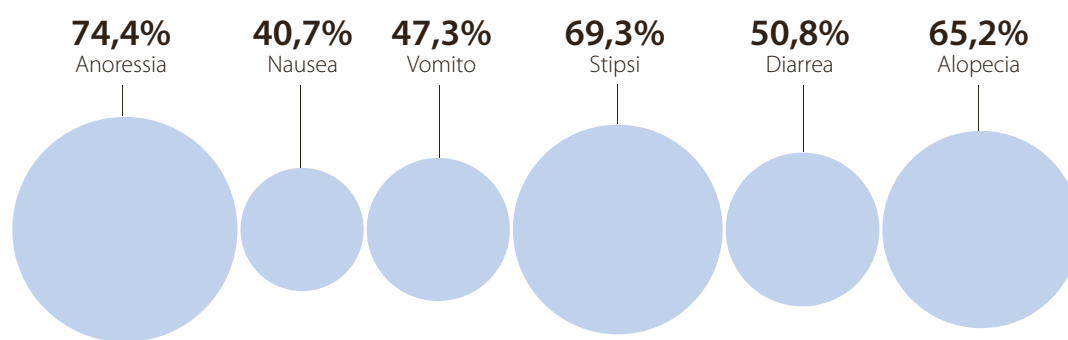
oltre 1000 pazienti trattati nell'ambito di tre studi clinici multicentrici (uno dedicato a pazienti operate per tumore della mammella e sottoposte a terapia adiuvante, e due dedicati a pazienti con tumore del polmone avanzato sottoposti a trattamento di prima linea), e ha confrontato la tossicità direttamente riferita dai pazienti rispetto a quella riportata dai medici. Il confronto tra il dato riferito dai pazienti e il dato riportato dai medici è stato possibile in quanto, alla fine di ogni ciclo di trattamento, i pazienti compilavano i questionari di qualità di vita dell'European organization for research and treatment of cancer (Eortc) che, tra le varie domande, chiedono al paziente se, nel corso della settimana precedente, abbia avuto le sei tossicità prese in considerazione nello studio: nausea, vomito, diarrea, stipsi, anoressia e perdita dei capelli. Le risposte dei pazienti sono state quindi confrontate con la tossicità riportata dagli sperimentatori, allo scopo di calcolare l'under-reporting, vale a dire la percentuale di casi in cui il medico non ha riferito alcun grado di una specifica tossicità sul totale dei pazienti che, in uno o più dei cicli di trattamento considerati, hanno invece comunicato di aver avuto quella specifica tossicità. E il risultato, indubbiamente, fa riflettere: per tutte le sei tossicità prese in considerazione, abbiamo documentato una notevole percentuale di under-reporting da parte dei medici:

74,4% per l'anoressia, 40,7% per la nausea, 47,3% per il vomito, 69,3% per la stipsi, 50,8% per la diarrea e 65,2% per l'alopecia. La cosa che più ci ha sorpreso è che, anche limitando l'analisi ai soli casi in cui il paziente o la paziente avevano riferito "moltissima" tossicità, la percentuale di casi nei quali il medico non aveva affatto riportato tale tossicità nella scheda era tutt'altro che trascurabile, andando dal 13,0% per il vomito al 50,0% per l'anoressia.

Lo studio sopra descritto era basato su pazienti seguiti prospetticamente nel contesto di sperimentazioni cliniche dove, in linea di principio, sarebbe richiesta agli sperimentatori particolare attenzione nell'indagare e riportare gli eventi avversi. È facile pensare quindi che tale under-reporting possa essere frequente nella pratica clinica. Tra l'altro, se è ovvio che la riduzione dell'under-reporting della tossicità comporterebbe una migliore descrizione del reale profilo di effetti collaterali associati alla somministrazione dei trattamenti anti-tumorali (e quindi un'informazione più accurata per i pazienti candidati a ricevere successivamente il trattamento), è altrettanto interessante chiedersi se possa anche migliorare la gestione stessa dei pazienti, contribuendo a migliorare il trattamento delle tossicità e, di conseguenza, la qualità di vita dei pazienti.

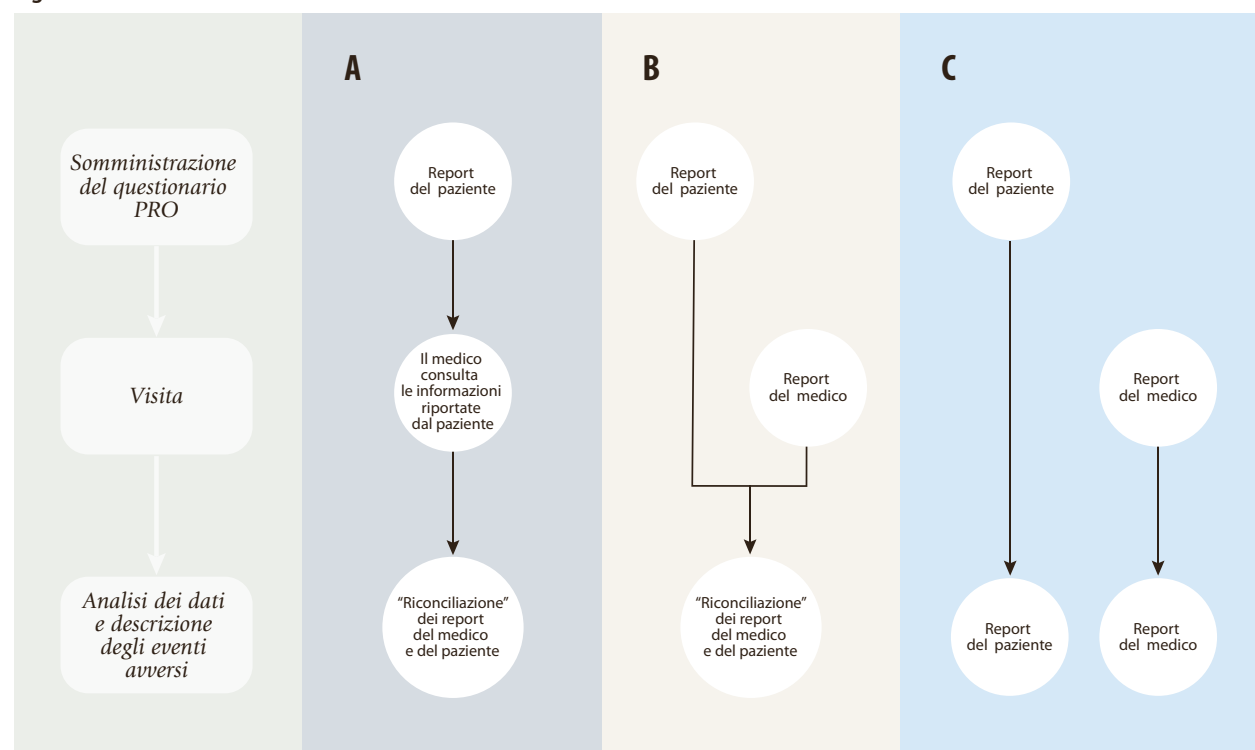
Recentemente, è stato pubblicato sul *Tour-*

Under-reporting

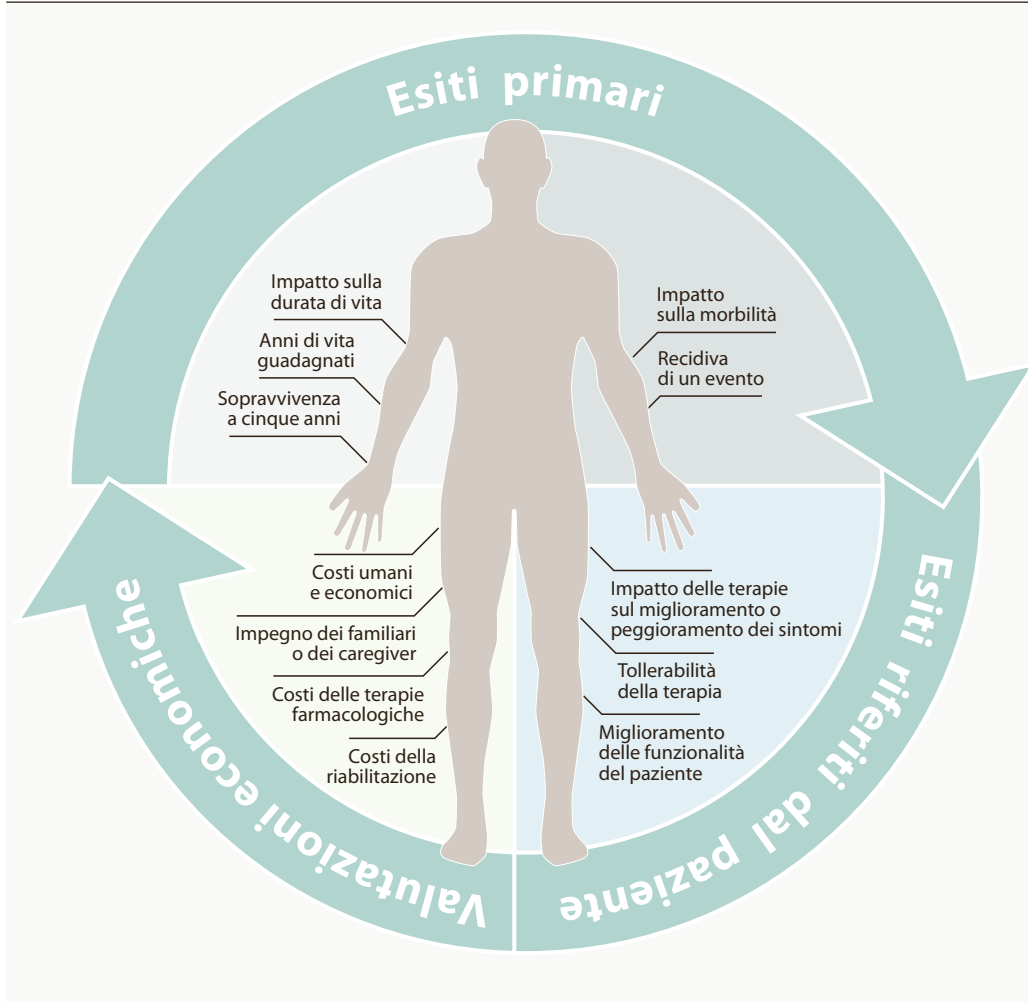


Fonte: Di Maio et al. J Clin Oncol, 2015.

Figura 1.



nal of Clinical Oncology uno studio randomizzato nel quale i pazienti sottoposti a chemioterapia, se assegnati al braccio sperimentale, riportavano tutti i sintomi e gli effetti collaterali mediante un tablet⁷. Le loro risposte producevano in tempo reale un alert agli infermieri in caso di eventi avversi severi o in peggioramento, e i medici, in occasione della successiva visita, avevano a disposizione una stampa di tutte le risposte dei pazienti. Ebbene, lo studio ha documentato un significativo miglioramento della qualità di vita per i pazienti assegnati al braccio sperimentale rispetto a quelli che ricevevano la "classica", normale assistenza. Allo scopo di migliorare l'accuratezza della descrizione della tossicità nell'ambito della sperimentazione clinica, sono ipotizzabili diversi modelli, a seconda del momento in cui l'informazione riportata dal paziente viene integrata con quella riportata dal medico: già al momento della visita, solo al momento dell'analisi finale dei dati, oppure le informazioni potrebbero es-



“ Il valore aggiunto dell'impiego di uno strumento che “dà voce” ai pazienti è che questi ultimi possono comunicare direttamente la loro esperienza soggettiva. ”

sere riportate in parallelo, senza essere integrate (figura 1). D'altro canto, per ipotizzare un impatto sulla qualità di vita e sulla qualità dell'assistenza nella pratica clinica, l'acquisizione dell'informazione riportata dal paziente in prima persona dovrebbe essere necessariamente disponibile per il medico al momento della visita, quindi in accordo con il primo dei modelli riportati nella figura 1.

Cosa si può fare per migliorare lo scenario?

Allo scopo di migliorare l'accuratezza della descrizione degli eventi avversi soggettivi, riducendo il rischio di under-reporting, negli ultimi anni si sta sviluppando l'incorporazione formale dei PROs nella definizione della tossicità, elaborando quindi un sistema di raccolta dati in cui sono i pazienti stessi a registrare le tossicità che hanno sofferto⁸. In particolare, mentre i Common terminology criteria for adverse events (Ctcae) – tradizionalmente usati come standard per lo scambio di informazioni sulla sicurezza dei trattamenti nella ricerca oncologica – prevedono la registrazione degli eventi avversi da parte degli sperimentatori, il National cancer institute ha recentemente patrocinato la messa a punto di un sistema di descrizione degli eventi avversi, chiamato Pro-Ctcae, che, nel caso delle tossicità “sintomatiche”, integra il sistema tradizionale mediante l'acquisizione dell'informazione da parte dei pazienti. Nel dettaglio, dei 790 eventi avversi compresi nella lista dei Ctcae, 78 si prestano ad essere riportati dal paziente stesso: per ciascuno di tali 78 eventi avversi, sono state elaborate da una a tre domande riferite alla frequenza, alla severità e all'interferenza del sintomo con l'attività quotidiana, mettendo a punto una “libreria” complessiva di 124 domande⁸. Uno studio recentemente pubblicato, con-

dotto su 975 pazienti statunitensi sottoposti a trattamenti anti-tumorali (chemioterapia o radioterapia) in regime ambulatoriale, ha contribuito alla validazione dei Pro-Ctcae⁹. È attualmente in corso, tra l'altro, la validazione della versione italiana dei Pro-Ctcae.

La messa a punto dei Ctcae è stata storicamente cruciale per favorire l'adozione di un “linguaggio comune” nella descrizione della tossicità dei trattamenti da parte dei medici. Analogamente, lo sviluppo dei Pro-Ctcae è una tappa importante per integrare la prospettiva dei pazienti in tale descrizione. Come sottolineato da Benjamin Movsas¹⁰, sia la prospettiva del paziente sia quella del medico sono essenziali nella descrizione dei sintomi, in quanto rappresentano informazioni complementari che, quando integrate, consentono una stima più robusta e accurata.

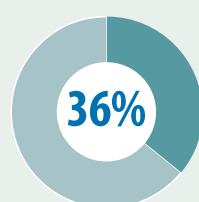
Ovviamente, i medici hanno la competenza per interpretare i sintomi del paziente alla luce del contesto generale della malattia e del trattamento, ma il valore aggiunto dell'impiego di uno strumento che “dà voce” ai pazienti è che questi ultimi possono comunicare direttamente la loro esperienza soggettiva. ▣

1. Di Maio M, Basch E, Bryce J, Perrone F. Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:319-25.
2. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol* 2015;33:910-5.
3. Petersen MA, Larsen H, Pedersen L, et al. Assessing health-related quality of life in palliative care: Comparing patient and physician assessments. *Eur J Cancer* 2006; 42:1159-66.
4. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, et al. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol* 2004;22:3485-90.
5. Basch E, Iasonos A, McDonough T, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: Results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol* 2006; 7:903-9.
6. Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K, et al. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:53-7.
7. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016 Feb 20;34:557-65.
8. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106: dju244
9. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, et al; National Cancer Institute PRO-CTCAE Study Group. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015;1:1051-9.
10. Movsas B. PROceeding With the Patient-Reported Outcomes (PROs) Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. *JAMA Oncol* 2015;1:1059-60.

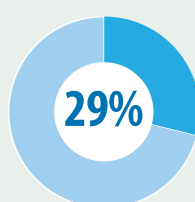
Il coinvolgimento del paziente visto dai medici italiani

È in corso di realizzazione un sondaggio per conoscere la percezione che i professionisti sanitari hanno dell'empowerment e dell'engagement del paziente. I risultati saranno pubblicati sul prossimo numero di *Forward*. Vi anticipiamo intanto i risultati preliminari di alcune domande che sono state rivolte a medici internisti, immunologi e cardiologi.

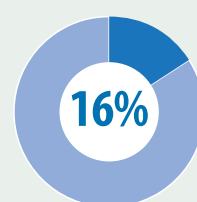
Gli esiti delle cure riferiti dai pazienti (*patient-reported outcomes*) sono...



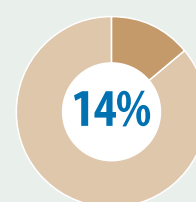
Una fonte preziosa per monitorare gli effetti indesiderati delle terapie



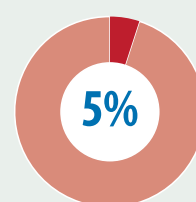
Fondamentali per valutare la qualità complessiva dell'assistenza



Indicatori insostituibili per valutare l'efficacia del trattamento



Troppo influenzati dallo stato soggettivo di malattia per essere attendibili



Poco rilevanti perché è opportuno che la valutazione dell'esito delle cure sia prerogativa del clinico