



Azienda Ospedaliera Nazionale
Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



REGIONE
PIEMONTE

ISSN: 2279-9761
Working paper of public
health [Online]

n.04
2019

Working Paper of Public Health

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

titolo

STUDIO ESPLORATIVO DI FATTIBILITÀ DI UNA NUOVA MODALITÀ DI IMPIEGO DEI PATIENT REPORTED OUTCOMES PER PAZIENTI CON TUMORI RARI E MELANOMA (PROSEXPLOR).

title

A FEASIBILITY ESPLORATIVE STUDY OF A NOVEL MODALITY OF USING PATIENT REPORTED OUTCOMES FOR PATIENTS WITH RARE CANCERS AND MELANOMA (PROSEXPLOR).

autori

Antonina De Angelis², Stefania Crivellari², Marinella Bertolotti², Antonella Cassinari², Michela Lia¹, Antonio Maconi², Federica Grosso¹.

¹ SSD Mesotelioma, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

² Infrastruttura Ricerca Formazione Innovazione, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

tipologia

Original article

keywords

Melanoma, Mesothelioma, Patient Reported Outcomes, Sarcoma, Rare cancers

ABSTRACT

Obiettivi: lo studio ha testato la fattibilità dell'impiego di un questionario di Patient Reported Outcomes (PROs) semplificato nella routine clinica.

Metodologia: un questionario è stato completato prima dell'inizio del trattamento e poi nell'intervallo tra cicli consecutivi, 4 questionari in totale. I risultati sono stati comunicati al data manager che ha allertato l'oncologo nel caso di risposte differenti rispetto al precedente/basale. Il paziente è stato indirizzato all'infermiera o al medico di medicina generale o ad altro specialista. È stato compilato un questionario di gradimento

Risultati: in 3 mesi sono stati arruolati 27 pazienti. Astenia e nausea sono i sintomi peggiorati con maggiore frequenza. L'oncologo è stato coinvolto in 4 casi, l'infermiera ha consigliato variazioni della terapia in 14 casi, visite aggiuntive sono state programmate in 6 casi e un paziente è stato ricoverato. Sono stati azzerati gli accessi non programmati in ospedale o in pronto soccorso. I questionari sono ritenuti utili e semplici.

Conclusioni: l'utilizzo dei questionari semplificati nella routine clinica è fattibile e ben accettato. I PROs permettono di rilevare e gestire prontamente gli eventi avversi, azzerando accessi non programmati.

Objectives: This study tested the feasibility of using a simplified Patient Reported Outcomes questionnaire (sPQs) in routine clinical practice.

Methodology: A baseline questionnaire was completed by patients before starting treatment and in the interval time between courses (a total of 4 questionnaires). The results were communicated to a data manager who alerted the oncologist in case of replies differing from the basal/previous. The patient was referred to the nurse or general practitioner or specialist. A satisfaction survey was also done.

Results: In a 3-months interval, 27 patients were enrolled. Fatigue and nausea were the most frequent symptoms reported as worsening. The oncologist managed toxicities in 4 cases, therapy variations were recommended by the nurse in 14 cases, visits were performed in 6 patients, 1 patient was hospitalized. None of patients had unplanned accesses to the emergency room or to the hospital. The questionnaire was judged simple and useful.

Conclusions: The use of sPQs in the routine clinical practice was feasible and well accepted by patients. sPQs allowed to promptly recognize and manage toxicities reducing to zero unplanned accesses.



INTRODUZIONE

Con l'espressione "Patient Reported Outcomes" (PROs) ovvero "esiti/risultati riportati dal paziente", si intende "qualsiasi tipo di rilevazione sullo stato di salute che venga direttamente dal paziente", sia che si riferisca alla qualità della vita in un'accezione multidimensionale sia che si tratti di un'indicazione più circoscritta, che riguardi ad esempio determinati sintomi o effetti collaterali di una terapia specifica (Di Maio et al., 2016; Rodella et al., 2014; Trotti et al., 2007).

Il termine "paziente" può essere inteso in senso restrittivo oppure in senso ampio, includendo anche i caregivers, ovvero le figure che offrono supporto al paziente in varie forme, come familiari e amici, definiti "patient proxy".

Il concetto di PRO può essere teoricamente collocato all'interno di una cornice identificabile nel termine "patient-centredness" o "assistenza centrata sul paziente", correntemente utilizzato per descrivere una modalità di assistenza che pone il paziente al centro della decisione clinica, diversa dalla modalità di assistenza "disease-centred" o "therapy-centred", che è stata quella maggiormente diffusa fino ad oggi. Attraverso l'idea di "assistenza centrata sul paziente" si intende mettere in evidenza l'importanza della prospettiva e del punto di vista del paziente per finalità quali la misurazione, il monitoraggio e la valutazione dell'assistenza sanitaria a cominciare dal livello micro, cioè dalla cura del singolo individuo (Iannelli et al., 2014; Black et al., 2009).

Una reale assistenza centrata sul paziente richiede la conoscenza della persona ed il suo coinvolgimento attivo nella propria cura ogni qualvolta sia possibile e con le modalità più idonee per ciascun individuo.

Le indicazioni contenute nel Patient Reported Outcome (PROs) provengono direttamente dal paziente senza l'intermediazione o l'interpretazione dei professionisti sanitari e sono di fondamentale importanza poiché danno la misura di ciò che è maggiormente rilevante per il benessere dei pazienti riguardo al loro stato di salute ed alla gestione delle terapie.

Le informazioni oggettive (del medico) e soggettive (del paziente) si devono integrare e completare vicendevolmente sia nella fase di cura, dove il PROs è utile per valutare l'opportunità di personalizzazione del programma terapeutico individuale, che nel caso di eventuale partecipazione ad uno studio clinico.

L'utilità dei PROs risiede nella constatazione che spesso gli osservatori esterni tecnici sottostimano l'impatto psicologico dei trattamenti e del dolore sulla vita quotidiana, non per negligenza ma per le dinamiche tipicamente insite nella relazione tra medico e paziente (Black et al., 2009).

Le principali ragioni che giustificano l'utilizzo, e più in generale il valore dei PROs, possono essere sintetizzate nei seguenti punti:

- numerose società scientifiche riconoscono il ruolo chiave giocato dalle informazioni fornite dal paziente nella diagnosi e nel trattamento, come dimostrano le linee guida cliniche;
- la prospettiva del paziente costituisce un elemento chiave della diagnosi e del trattamento;
- le informazioni fornite dal paziente sono indicatori unici e complementari (rispetto ad altre fonti informative) dell'evoluzione della malattia oncologica di base e dell'efficacia del trattamento;
- negli studi clinici gli esiti riferiti dai pazienti offrono informazioni importanti per la valutazione dell'efficacia di nuovi trattamenti;
- le informazioni riguardanti gli esiti riferiti dai pazienti sono spesso essenziali per una pratica clinica basata sull'evidenza;
- le misure di esito riferite dal paziente offrono dati precisi, affidabili, validi e riproducibili, ovvero dati coerenti con la definizione di strumento scientifico.

L'identità sostanziale ed elementare dei PROs è apparentemente semplice: chiedere ai pazienti di osservare e valutare la propria salute. Sono quindi i pazienti la fonte informativa di interesse e questo è l'elemento caratterizzante dei PROs, ancorché non distintivo. Ma l'identità dei PROs è in realtà complessa e ricca di sfumature: ci sono connessioni con la *health-related quality of life* (HRQoL), con la outcomes research, con la patient's citizens' survey, con il mondo dell'empowerment e della partecipazione dei cittadini (Basch, 2010; Sperti et al., 2017; Di Maio et al., 2015).

In ultima analisi i PROs identificano un modo strutturato e rigoroso di chiedere ai pazienti "come stanno" e di tenerne conto.

Negli anni è cresciuto l'interesse sull'integrazione dei PROs all'interno dei dati clinici sulla tossicità e sulla sintomatologia riportati dai pazienti oncologici.

Questa strategia può avere importanti implicazioni, determinando non solo un più accurato monitoraggio degli eventi avversi all'interno di trials clinici, ma anche una migliore gestione dei pazienti nella normale pratica clinica (Di Maio et al., 2016; Di Maio et al., 2015).

Nel 2016 sono stati pubblicati i risultati di un importante trial randomizzato condotto su 766 pazienti ambulatoriali con tumori solidi in stadio avanzato sottoposti a chemioterapia. I pazienti assegnati al gruppo di controllo venivano monitorati per quanto riguarda gli effetti collaterali del trattamento sistemico durante le visite programmate con possibilità di contatto telefonico in caso di necessità, quelli assegnati al braccio sperimentale erano sottoposti a monitoraggio proattivo di 12 eventi avversi nel periodo di tempo compreso tra due visite programmate utilizzando un tablet, in remoto da casa, oppure attraverso un dettagliato report consegnato all'oncologo durante la visita clinica.



I pazienti sottoposti a monitoraggio proattivo dei sintomi presentavano a 6 mesi una qualità di vita migliore, misurata attraverso questionari EuroQol EQ-5D Index rispetto al gruppo di controllo ($P=0.001$) (Basch et al., 2017).

Al meeting dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) svoltosi a giugno del 2017 sono stati presentati i risultati, pubblicati su JAMA il mese successivo, di un'analisi secondaria "post hoc" di overall survival: i pazienti sottoposti a monitoraggio proattivo dei sintomi presentavano un incremento di sopravvivenza di 5 mesi statisticamente significativo ($P=0.03$). La differenza rimane significativa nell'analisi multivariata con un $RR=0.83$ (I.C. 95% 0,70-0,99; $P=0,04$) (Basch et al., 2017).

Le possibili spiegazioni dell'aumento della sopravvivenza sono riconducibili al fatto che un intervento precoce, a seguito del monitoraggio proattivo dei sintomi nella normale pratica clinica:

- consente un miglior controllo delle tossicità ed evita l'instaurarsi di complicanze più difficilmente controllabili;
- facilita la gestione degli eventi avversi della chemioterapia e consente una migliore compliance alla stessa;
- migliora lo stato funzionale del paziente, che è provato essere associato ad un incremento della sopravvivenza.

Nel 2019 sulla rivista Supportive Care in Cancer sono stati pubblicati i risultati ottenuti dai ricercatori coordinati dal dottor Massimo Di Maio, estrapolati da uno studio su 211 pazienti che si stavano sottoponendo a un trattamento oncologico attivo e si presentavano negli ambulatori di oncologia per i controlli. Nello studio sono stati confrontati due gruppi: il primo gruppo arruolato nel 2017 ($n=119$) nel quale il paziente veniva sottoposto alla visita "standard" ed il secondo, arruolato nel 2018 ($n=92$), nel quale il paziente doveva compilare il questionario PRO prima della visita. Rispetto al basale, dopo un mese sono stati osservati cambiamenti medi nella qualità della vita generale pari a $-1,68$ nel gruppo cure standard e di $+2,54$ nel gruppo che aveva compilato il questionario. Inoltre, le percentuali di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento clinico significativo in questo parametro sono state, rispettivamente, del 19,3% e del 32,6% nei due gruppi e i pazienti si sono dichiarati soddisfatti del questionario (Baratelli et al., 2019).

Sulla base di quanto emerge dalla bibliografia specifica in tale ambito, è raccomandato prendere in considerazione l'integrazione del monitoraggio proattivo di eventi avversi e sintomi attraverso l'impiego dei PROs nella normale pratica clinica.

Lo strumento utilizzato dai clinici per riportare gli eventi avversi e il loro impatto nelle attività quotidiane nel setting oncologico è il Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), costituito da una lista di potenziali effetti collaterali ed una scala graduata che permette di quantificare l'entità di ogni tossicità (The National Cancer Institute, 2006). Uno strumento specifico per la registrazione degli eventi avversi nei pazienti inseriti in studi clinici, PRO-CTCAE, è stato sviluppato dal National Cancer Institute (The National Cancer Institute, 2012). Il PRO-CTCAE include 78 tipologie di tossicità e sintomatologie, come dolore, fatica, nausea, effetti collaterali cutanei (rash, sindrome mani-piedi), ecc.

Sia la Food and Drug Administration (FDA) che la European Medicines Agency (EMA) sottolineano l'importanza dell'impiego dei PROs (Di Maio et al., 2016; US Food and Drug Administration, 2015; European Medicines Agency, 2005; Trotti et al., 2007; Reeve et al., 2014; European Medicines Agency, 2014). La versione italiana dei PRO-CTCAE è disponibile online da marzo 2017 (The National Cancer Institute, 2017).

Ognuno dei 78 sintomi inclusi nel PRO-CTCAE è valutato relativamente alla presenza/assenza, frequenza, gravità e/o interferenza con le attività usuali; le possibili risposte, relative agli ultimi 7 giorni, comprendono: per nulla/mai, un po'/raramente, abbastanza/qualche volta, molto/spesso, moltissimo/quasi sempre.

METODI

Lo studio pilota, prospettico, osservazionale, no profit PROsEXPLOR è stato approvato dal Comitato Etico Interaziendale nel novembre 2017. Lo studio, finanziato dalla Fondazione Buzzi di Casale Monferrato, ha arruolato 27 pazienti tra giugno e agosto 2018 ed è stato condotto presso la S.S.D. Mesotelioma dell'AO Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria.

L'obiettivo primario dello studio era valutare la fattibilità dell'integrazione dei questionari PROs nella routine clinica di un limitato numero di pazienti affetti da mesotelioma, melanoma e sarcoma in trattamento con chemioterapia o immunoterapia. A questo scopo è stato creato un questionario semplificato, costituito da 16 domande relative alle tossicità più frequenti nei pazienti affetti da queste patologie, individuate da un team multi-professionale dedicato.

Ai pazienti è stato chiesto di compilare 4 questionari PROs, uno all'arruolamento, prima di iniziare il trattamento (t0), e i successivi 3 nell'intervallo di tempo tra i cicli di terapia (t1, t2, t3), in un range temporale definito dall'oncologo, a metà tra i due trattamenti. Il questionario compilato al t0 è stato consegnato direttamente al data manager dedicato che ha provveduto alla sua archiviazione, mentre le risposte dei successivi 3 questionari sono state spedite tramite mail o fax o comunicate telefonicamente al data manager in giorni ed orari predefiniti. I pazienti consegnavano poi i questionari alla visita successiva. Compito del data manager è stato controllare le risposte ed allertare l'oncologo nel caso in cui queste fossero diverse dalle risposte fornite nel primo questionario o nel questionario precedente. L'oncologo referente quindi, a seconda della natura e della gravità dei sintomi e dei segni, ha deciso quale management fosse più appropriato tra queste azioni: contatto telefonico da parte dell'infermiera oncologica specializzata, visita dal medico di medicina generale, visita specialistica. Durante il contatto con il data manager, il paziente ha potuto in ogni caso chiedere di essere chiamato dall'infermiera specializzata in caso di necessità di aiuto nella gestione delle tossicità e dei sintomi.

Un database dedicato è stato costruito al fine di registrare tutte le informazioni dello studio; per ogni paziente sono state raccolte variabili anagrafiche (età, sesso, livello



di istruzione), variabili cliniche (tipo e stadio di malattia, tipo e linea di trattamento, comorbidità, terapia a domicilio, performance status) oltre alle risposte ai questionari, all'effettivo report attivo da parte dei pazienti, al tempo richiesto per la compilazione. Per ogni item riportato come variato rispetto al baseline o al questionario precedente, sono state registrate le diverse azioni intraprese.

Obiettivo secondario dello studio è stato valutare il livello di gradimento da parte dei pazienti del monitoraggio proattivo. A tal fine è stato predisposto un questionario di gradimento, consegnato ai pazienti al termine dello studio; è stato chiesto loro se avessero avuto difficoltà nel comprendere le domande, difficoltà nella compilazione del questionario, se ritenessero utile l'impiego del monitoraggio proattivo per sé stessi e per altri futuri pazienti, se avessero avuto la percezione che il tempo per la compilazione fosse eccessivo.

Ogni livello delle 5 categorie di risposta è stata "pesato" come segue: per nulla/mai = 0, un po'/raramente = 1, abbastanza/qualche volta = 2, molto/spesso = 3, moltissimo/quasi sempre = 4. In questo modo se 27 pazienti rispondono che non hanno mai avuto nausea, il valore pesato è pari a 0, mentre se 27 pazienti rispondono che hanno avuto nausea quasi sempre, il valore pesato è pari a 108.

I dati raccolti sono stati analizzati usando IBM SPSS per Windows versione 25.0.

RISULTATI

Da giugno ad agosto 2018 sono stati arruolati 27 pazienti: 8 femmine (30%) e 19 maschi (70%). Dieci pazienti erano affetti da mesotelioma pleurico maligno, 9 da melanoma avanzato/metastatico e 8 da sarcoma avanzato/metastatico. L'età mediana era di 68 anni (range 34-78). I livelli di istruzione erano i seguenti: scuola elementare/media 9 (33%), scuola superiore 16 (59%), università 2 (8%). Diciotto pazienti (67%) erano trattati con chemioterapia e 9 (13%) con immunoterapia. Un paziente affetto da mesotelioma presentava malattia in stadio II, 5 in stadio III, 4 in stadio IV. Tutti i pazienti affetti da melanoma e sarcoma presentavano malattia in stadio IV. Quindici pazienti (56%) ricevevano un trattamento sistemico in prima linea, 5 (18%) in seconda linea e 7 (26%) in terza linea o successive. Le principali copatologie al momento dell'ingresso nello studio erano: ipertensione in 12 pazienti (44%), problemi cardiaci in 4 pazienti (15%), diabete e disordini metabolici in 5 pazienti (18%), altri (ie infezioni epatiche croniche, pneumopatie croniche ostruttive, diverticolite) in 13 pazienti (48%).

Tutti i pazienti tranne uno hanno compilato i questionari PROs, un paziente ha compilato il basale e i due successivi per poi interrompere il trattamento a causa del deterioramento generale delle condizioni. Un totale di 107 questionari è stato analizzato ed il numero di cicli complessivi monitorati è stato pari a 80.

Gli items riportati come peggiorati durante il trattamento e il monitoraggio proattivo sono stati, in ordine discendente: astenia, nausea, diminuzione dell'appetito, disturbi

alla bocca e/o alla gola, difficoltà nella deglutizione, bruciore nell'urinare, formicolio alle braccia o alle gambe, prurito, dispnea e vomito. Gli items non significativamente variati durante il trattamento sono stati: stitichezza, diarrea e dolore. Gli items migliorati durante il trattamento sono stati: mal di testa, tosse ed edema.

Le tossicità addizionali riportate dai pazienti durante la compilazione dei questionari PROs nel campo libero denominato "Altro" sono stati la sudorazione, indicata da un unico paziente, e l'alopecia, indicata da due pazienti.

Undici pazienti hanno avuto un peggioramento dell'astenia ("molto" o "moltissimo") ed hanno chiesto di essere contattati dall'infermiera dello studio; in nessuno di questi casi la terapia è stata variata e sono stati forniti solo dei consigli comportamentali.

La nausea è stata riportata essere presente "spesso" o "quasi sempre" in 5 questionari: in tutti i casi l'infermiera specializzata ha contattato i pazienti suggerendo di assumere un antiemetico, in accordo alle linee guida interne.

Tre pazienti hanno avuto una marcata diminuzione dell'appetito ("moltissimo"): i soggetti sono stati indirizzati al medico di medicina generale che ha prescritto loro degli integratori alimentari.

Un paziente ha lamentato una marcata diminuzione dell'appetito e vomito ("moltissimo"). Per tale ragione è stato ricoverato nel reparto oncologico per idratazione iv e nutrizione parenterale. Allo stesso paziente è stata poi diagnosticata una pancreatite acuta, probabilmente correlata alla chemioterapia e ciò ha portato all'interruzione definitiva del trattamento.

Un paziente ha riportato formicolio alle gambe, l'oncologo referente ha quindi prescritto un trattamento sintomatico.

Durante lo studio l'infermiera referente ha contattato 10 volte i pazienti per il lamentato peggioramento del dolore: in 8 casi è stata aggiunta una terapia antalgica in accordo con le linee guida interne, in un caso il paziente è stato riferito al medico delle cure palliative e in un caso è stato visitato dall'oncologo che ha variato la terapia antalgica.

Un paziente in corso di trattamento immunoterapico ha riportato di avere prurito ed è stato quindi contattato dall'oncologo che ha prescritto una terapia sintomatica.

Un altro paziente ha lamentato un aumento del prurito accompagnato da rash cutaneo ed è stato indirizzato al dermatologo.

Tre pazienti hanno riportato problemi alla bocca e alla gola, peggiorati rispetto al precedente questionario, e in questi casi l'infermiera ha contattato i pazienti per verificare che i sintomi non interferissero con la capacità di nutrirsi e di bere in maniera adeguata; in un caso sono stati suggeriti degli integratori alimentari in aggiunta al trattamento sintomatico, secondo linee guida interne.

La dose della terapia è stata correttamente mantenuta in 24 pazienti; 2 pazienti hanno interrotto il trattamento, a causa del peggioramento delle condizioni cliniche generali e a causa della pancreatite. Un paziente ha ritardato il ciclo di chemioterapia a causa della nausea persistente.



Nessuno dei pazienti inclusi nel presente studio ha avuto accessi non programmati in ospedale o al pronto soccorso durante il periodo di osservazione.

Sei pazienti sono stati supportati dal caregiver per la compilazione dei questionari PROs.

Tutti i pazienti, tranne uno, hanno completato il questionario di gradimento finale: 25 pazienti non hanno avuto difficoltà nella compilazione del questionario, uno ha avuto “qualche difficoltà”. Diciotto pazienti hanno considerato il monitoraggio proattivo molto utile per la propria salute, 7 sufficientemente utile e un unico paziente non ha percepito l'utilità del questionario. Diciotto pazienti hanno suggerito l'implementazione del protocollo nella routine clinica, considerandolo molto utile, 8 sufficientemente utile. Quattordici pazienti non hanno avuto difficoltà nel comprendere le domande, mentre 12 hanno riportato alcune difficoltà nel comprendere alcuni items. Il tempo richiesto per completare il questionario è stato considerato accettabile da 25 pazienti e solo un paziente ha lamentato un tempo di compilazione troppo lungo.

DISCUSSIONE

Riassumendo i sintomi peggiorati con maggiore frequenza durante il trattamento, per i quali è stata richiesto un intervento, sono stati la nausea, l'astenia, il controllo del dolore, la diminuzione dell'appetito, i disturbi di bocca e/o gola. L'infermiera referente ha contattato telefonicamente i pazienti 36 volte e in 14 casi ha suggerito una modifica della terapia, in accordo alle linee guida interne. L'oncologo è stato coinvolto nel management degli eventi avversi in 4 casi: 3 casi si sono risolti con modifiche della terapia, mentre un unico paziente ha avuto bisogno di un ricovero. Il medico di medicina generale è intervenuto solo in tre casi di diminuzione dell'appetito; gli altri specialisti sono stati coinvolti nel management delle tossicità in 3 casi.

Il data manager dedicato e l'infermiera referente sono state le colonne portanti di questo programma di ricerca, in quanto hanno permesso di intercettare e gestire prontamente i sintomi, evitando il loro peggioramento (Judson et al., 2013; Basch et al., 2016). Molti trials clinici volti ad analizzare l'utilità dei PROs hanno coinvolto direttamente gli infermieri, ma il loro ruolo rimaneva limitato alla raccolta degli alerts dei pazienti. Nello studio PROsEXPLOR l'infermiera ha attivamente contattato i pazienti presentanti alerts ed in alcuni casi ha suggerito modifiche della terapia domiciliare, portando alla risoluzione tempestiva della problematica lamentata. In mancanza di un intervento tempestivo infatti, alcuni sintomi possono peggiorare causando complicazioni gravi e ciò può comportare una variazione della dose di terapia e/o una diminuzione dell'efficacia del trattamento stesso.

Nella comune pratica clinica l'oncologo acquisisce informazioni sui sintomi e sulle tossicità durante la visita programmata: generalmente questo tipo di intervista non è strutturata e con questa modalità possono non essere riportati alcuni sintomi, magari già risolti, o è possibile sottostimare la loro gravità (Di Maio et al., 2016; Baratelli et al., 2019; Atkinson et al., 2016). L'impiego dei PROs nel periodo intervallare tra due cicli di terapia può limitare o eliminare questo rischio e migliorare il management delle

tossicità (Sperti et al., 2017; Kotronoulas et al., 2014; Che net al., 2013; Howell et al., 2015; Valderas et al., 2008). Un recente studio italiano ha rilevato come l'introduzione dei PROs nella pratica clinica, oltre a produrre un grado di soddisfazione elevato da parte dei pazienti, ha portato anche un significativo impatto nel miglioramento della qualità della vita rispetto alla tradizionale modalità di visita e raccolta delle tossicità (Baratelli et al., 2019; Aaronson et al., 1993). Anche nella nostra esperienza i questionari PROs sono stati ben accettati dai pazienti che li hanno considerati utili nella maggioranza dei casi, suggerendo la loro applicazione nella routine clinica.

Si evidenzia che nessuno dei pazienti inclusi nel PROsEXPLOR ha avuto accessi non programmati in ospedale e tutte le visite specialistiche addizionali richieste sono state programmate dall'infermiera referente o dal data manager dedicato permettendo quindi il mantenimento di un'efficace organizzazione del lavoro all'interno del team multidisciplinare.

Uno dei più innovativi aspetti del presente studio è stato l'aver raccolto e analizzato i PROs nel tempo intervallare tra due cicli successivi e questo ha permesso di intercettare le tossicità quando queste si suppongono essere nel momento peggiore, a seconda della patologia e dello specifico trattamento.

Nella maggioranza dei casi una chiamata da parte dell'infermiera referente è stata sufficiente a risolvere il problema e solo in pochi casi l'oncologo, o un altro specialista, è stato coinvolto nel management degli eventi avversi. Anche il medico di medicina generale ha avuto un ruolo attivo nel risolvere la sintomatologia riportata dai pazienti e nel supportare così il team oncologico.

Nel nostro modello il paziente è stato al centro di un team multiprofessionale, in cui il data manager e l'infermiera sono stati facilmente contattabili dai pazienti stessi e pienamente informati sulle condizioni cliniche dei soggetti inclusi nel presente studio, al contrario di quanto accade comunemente in quanto il paziente molto spesso si perde in una serie di telefonate inutili, cercando di raggiungere direttamente l'oncologo o un altro specialista.

CONCLUSIONE

Basandosi su questi risultati è stato deciso di definire un nuovo protocollo che includerà un numero maggiore di pazienti, al fine di validare il questionario semplificato testato nel presente studio, e la nuova modalità di raccolta e di analisi dei PROs, non durante le visite programmate, bensì durante l'intervallo temporale tra i due cicli di terapia. Accanto agli infermieri oncologici, verranno inclusi anche gli infermieri di famiglia, opportunamente formati, e sarà rafforzato anche il ruolo del medico di medicina generale. Si prevede l'impiego di un supporto elettronico per la raccolta delle informazioni, per i pazienti che lo vorranno.

In conclusione l'utilizzo dei PROs è stato considerato fattibile nella nostra pratica clinica, grazie anche al ruolo attivo del data manager e dell'infermiera che hanno collaborato con il team oncologico, rappresentando un costante punto di riferimento per i pazienti.



BIBLIOGRAFIA

Tutti i siti internet sono stati verificati il 18 dicembre 2019

1. Di Maio M., Basch E., Bryce J. & Perrone F. (2016). "Patient-reported outcomes in the evaluation of toxicity of anticancer treatments" *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 13:319-325. PMID: 26787278
2. Rodella S., Botturi D. (2014). "Esiti riferiti dal paziente - Patient reported outcome - Concetti, metodi, strumenti", Dossier 238-2014 <<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss238>>
3. Trotti A., Colevas A.D., Setser A. & Basch E. (2007). "Patient-Reported Outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology" *J. Clin. Oncol.* 25: 5121-5127. PMID: 17991931
4. Iannelli E., Betteto P. (2014). "I Patient-Reported Outcomes (PROs): uno strumento per accrescere la centralità del paziente nella ricerca clinica e nel percorso di cura" *Tendenze Nuove*; 1:9-10
5. Black N., Jenkinson C. (2009). "How can patients' views of their care enhance quality improvement?" *BMJ* 339:202-205 <<https://www.bmj.com/bmj/section-pdf/186284?path=/bmj/339/7714/Analysis.full.pdf>>
6. Basch E. (2010). "The missing voice of patients in drug-safety reporting" *N.Engl. J. Med.* 362:865- 869. PMID: 20220181
7. Basch E. (2016). "The Rise of Patient-Reported Outcomes in Oncology" Annual Meeting ASCO
8. Sperti E., Di Maio M. (2017). "Integrating PROs into the clinic-overall survival benefit or not, it's worth the trouble" *Nature Reviews Clinical Oncology.* PMID: 28719587
9. Di Maio M., Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, Gridelli C, Gebbia V, Ciardiello F, De Placido S, Ceribelli A, Favaretto AG, de Matteis A, Feld R, Butts C, Bryce J, Signoriello S, Morabito A, Rocco G, Perrone F (2015) "Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials" *J. Clin. Oncol.* 33:910- 915. PMID: 25624439
10. Basch E., Deal A.M., Dueck A.C., Scher H.I., Kris M.G., Hudis C., Schrag D. (2017). "Overall survival results of a trial assessing Patient-Reported Outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment" *JAMA* 318(2):197-198. PMID: 28586821
11. Baratelli C., Turco C.G.C., Lacidogna G, Sperti E, Vignani F, Marino D, Zichi C, De Luca E, Audisio M, Ballaminut D, Bellezza A, Chiotto P, Ciriolo G, Comite R, Codegone F, Florio S, Fusco L, Polimeno L, Pozzi D, Zilio E, Terzolo S, Di Maio M. (2019). "The role of patient-reported outcomes in outpatients receiving active anti-cancer treatment: impact on patients' quality of life" *Supportive Care in Cancer*, 2019 Apr 4. PMID: 30949832
12. The National Cancer Institute (2006). "Common Terminology Criteria for Adverse Events" <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf>

13. The National Cancer Institute (2012). PRO-CTCAE Instrument & Form Builder.<<https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/>>
14. U.S. Food and Drug Administration (2015). "Guidance for industry: patient-reported outcomes measures: use in medical product development to support labelling claims". <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>>
15. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (2005). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf>
16. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, Minasian LM, Denicoff AM, O'Mara AM, Fisch MJ, Chauhan C, Aaronson NK, Coens C, Bruner DW (2014). "Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials". *J Natl Cancer Inst.* 106(7). PMID: 25006191
17. European Medicines Agency (2014). "Reflection paper on the use of patient reported outcome measure in oncology studies". <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500168852.pdf>
18. National Cancer Institute PRO-CTCAE Instrument & Form Builder (2017). <<https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instrument.html>>
19. Judson TJ, Bennett AV, Rogak LJ, Barz A, Kris MG, Hudis CA, Scher HI, Sabbatini P, Schrag D, Basch E (2013). "Feasibility of long-term patient self-reporting of toxicities from home via the internet during routine chemotherapy". *J Clin Oncol* 31(20):2580-2585. PMID: 23733753
20. 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 (2016). "Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial". *J Clin Oncol* 34(6):557-565. PMID: 26644527
21. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW, Sit L, Shaw M, Lavene D, Bennett AV, Fruscione M, Rogak L, Hay J, Gönen M, Schrag D, Basch E (2012). "Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians". *Qual Life Res* 21:1159-1164. PMID: 21984468
22. Sperti E, Di Maio M (2017). "Outcomes research: integrating PROs into the clinic-overall survival benefit or not, it's worth the trouble". *Nat Rev Clin Oncol* 14(9):529-530. PMID: 28719587
23. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R, Harrow A, di Domenico D, Croy S, MacGillivray S (2014). "What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials". *J Clin Oncol* 32:1480-1501. PMID: 24711559



24. Chen J, Ou L, Hollis SJ (2013). "A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organizations in an oncologic setting". BMC Health Serv Res 11;13(211). PMID: 23758898
25. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, Green E, Orchard K, Wang K, Liberty J (2015). "Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors". Ann Oncol 26(9):1846-1858. PMID: 25888610
26. Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, Guyatt G, Ferrans CE, Halyard MY, Revicki DA, Symonds T, Parada A, Alonso J (2008). "The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature". Qual Life Res 17:179-193. PMID: 18175207
27. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al.(1993). "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology". J Natl Cancer Inst. Mar 3;85(5):365-76. PMID: 8433390



pubblicazione
revisionata e
approvata
dicembre 2019

disponibile online
[www.ospedale.al.it/
working-papers-wp](http://www.ospedale.al.it/working-papers-wp)

