

La descrizione degli eventi avversi associati al trattamento anti-tumorale: l'importanza del punto di vista dei pazienti

Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia
Università degli Studi di Torino
AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

RIASSUNTO

È ormai dimostrato che i clinici possono sottostimare l'incidenza di numerose tossicità che si verificano durante il trattamento dei pazienti oncologici, in particolare delle tossicità "soggettive". Tale rischio è concreto non soltanto nella pratica clinica, ma anche nel contesto di sperimentazioni cliniche, nelle quali in linea di principio sarebbe richiesta agli sperimentatori particolare attenzione nell'indagare e riportare gli eventi avversi. Al fine di ridurre il rischio di *under-reporting* degli eventi avversi soggettivi, negli ultimi anni si sta sviluppando l'incorporazione formale dei *patient-reported outcomes* (PRO) nella definizione della tossicità, elaborando un sistema di raccolta dati in cui sono i pazienti stessi a registrare le tossicità. In particolare, mentre i Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) tradizionalmente usati 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. Sia la prospettiva del paziente che quella del medico sono essenziali nella descrizione dei sintomi, in quanto rappresentano informazioni complementari che, quando integrate, consentono una stima più robusta e accurata. 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.

Parole chiave. *Eventi avversi, under-reporting, PRO-CTCAE.*

SUMMARY

The description of anticancer treatment-related adverse events: the importance of patient's point of view

It has been shown by several studies that clinicians can under-estimate and under-report treatment-related adverse events in cancer patients, particularly "subjective" symptomatic toxicities. This can occur not only in clinical practice, but even within clinical trials, a setting where, at least in princi-

ple, investigators are required to carefully report adverse events occurred during treatment. In order to reduce the risk of under-reporting of subjective adverse events, the formal incorporation of patient-reported outcomes (PRO) in toxicity definition has been recently considered. While traditionally used Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) are based on the registration of adverse events by investigators, the National Cancer Institute has recently promoted the creation of a PRO measurement system as a companion to the CTCAE, called the PRO-CTCAE. For a list of symptomatic toxicities, this system integrates the traditional investigator-based assessment with patient-derived information. Both patient's and physician's perspective are essential, because their integration allows a more robust and accurate description of symptoms.

Key words. *Adverse events, under-reporting, PRO-CTCAE.*

I trattamenti anti-tumorali (sia la "classica" chemioterapia che i farmaci a bersaglio molecolare) sono comunemente associati al rischio di tossicità non trascurabili, che possono comportare importanti ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti oncologici. Alcuni di tali effetti collaterali sono "soggettivi", vale a dire che, non essendo documentati da un'alterazione degli esami di laboratorio, devono essere riferiti direttamente dal paziente (tipicamente, la nausea e il vomito, il dolore, la diarrea o la stipsi, l'alterazione del gusto e la mancanza di appetito, l'astenia, ecc.). È ormai dimostrato che i clinici possono "sottostimare" l'incidenza di numerose tossicità, specialmente delle suddette tossicità "soggettive". Uno studio italiano, coordinato presso l'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori – Fondazione Pascale di Napoli e pubblicato nel 2015 sul *Journal of Clinical Oncology*, ha confrontato la tossicità direttamente riferita dai pazienti e quella riportata dai medici in una casistica di oltre 1000 pazienti trattati nell'ambito di 3 studi clinici multicentrici¹. Nello specifico, in uno dei 3 studi² pazienti operate per tumore della mammella erano sottoposte a trattamento chemioterapico adiuvante, mentre negli altri 2 studi^{3,4} pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule avanzato ricevevano un trattamento di prima linea (chemioterapia con cisplatino e gemcitabina oppure erlotinib). Alla fine di ogni ciclo di trattamento, in tutti i 3 studi i pazienti compilavano i questionari di qualità di vita EORTC: il QLQ C30, ovvero il modulo generale, e in aggiunta il modulo specifico per il tumore del polmone (LC13) o per il tumore della mammella (BR23), nei rispettivi studi. Tra le domande contenute in tali questionari, al paziente viene chiesto se, nel corso della settimana

precedente, abbia avuto le 6 tossicità prese in considerazione nello studio: nausea, vomito, diarrea, stipsi, anoressia e perdita dei capelli. Ciascuna di tali domande prevede che il paziente possa rispondere: "no", "un po'", "parecchio" o "moltissimo". Le risposte dei pazienti sono state quindi confrontate con la tossicità riportata, nelle schede di raccolta dati dei 3 studi, dagli sperimentatori. Nel dettaglio, la tossicità era codificata secondo i Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute (NCI-CTC) versione 2.0 in due studi, e secondo i NCI - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 3 nello studio più recente. Nell'analisi principale dello studio, l'*under-reporting* da parte dei medici è stato calcolato come la percentuale di casi in cui, nei 3 cicli di trattamento considerati, il medico non ha riportato alcun grado di una specifica tossicità, sul totale dei pazienti che, in uno o più dei 3 cicli, hanno invece riferito di aver avuto quella specifica tossicità, indipendentemente dal grado. Il risultato ha documentato, per tutte le 6 tossicità prese in considerazione, una notevole percentuale di *under-reporting* da parte dei medici: tale percentuale è risultata pari al 74,4% per l'anoressia, al 40,7% per la nausea, al 47,3% per il vomito, al 69,3% per la stipsi, al 50,8% per la diarrea e al 65,2% per l'alopecia. La concordanza tra medico e paziente nel riportare ciascuna delle 6 tossicità prese in considerazione, misurata mediante il coefficiente di Cohen, è risultata tutt'altro che ottimale (coefficiente compreso tra 0,15 e 0,45 a seconda della tossicità considerata, mentre la concordanza perfetta corrisponderebbe a un coefficiente pari a 1). Da sottolineare che, anche limitando l'analisi ai soli casi in cui il paziente o la paziente avevano riferito "moltissima" tossicità (casi in cui è difficile pensare che il medico possa aver volutamente ritenuto trascurabile la tossicità stessa), 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. I risultati di tale studio vanno sostanzialmente a ribadire quello che già altre esperienze in letteratura avevano documentato, vale a dire il rischio di *under-reporting* per le tossicità "sogettive"⁵⁻⁸. Tale rischio è concreto non soltanto nella pratica clinica, ma anche nel contesto di sperimentazioni cliniche, nelle quali in linea di principio sarebbe richiesta agli sperimentatori particolare attenzione nell'indagare e riportare gli eventi avversi. I possibili motivi per i quali questo può accadere sono numerosi. L'*under-reporting* può nascere da una cattiva comunicazione tra il paziente e il medico, favorita dalla carenza di tempo e anche dal fatto che le tossicità e i sintomi occorsi spesso non vengono esplicitamente indagati secondo una lista predefinita. Peraltro, in alcuni casi il medico può non aver riportato la tossicità in quanto, pur avendo acquisito l'informazione, ha attribuito il sintomo alla malattia, o a patologie concomitanti, o ad altri farmaci piuttosto che al trattamento anti-tumorale, ad esempio in quanto il sintomo era già presente al momento della valutazione basale: questa spiegazione potrebbe giustificare l'*under-reporting* di alcuni sintomi (come l'anoressia, o l'astenia) frequentemente presenti nei pazienti con malattia avanzata, ma non sembra in grado di giustificare l'elevata percentuale di *under-reporting* di alcuni

effetti collaterali (come la perdita dei capelli o la diarrea) che, quando si verificano durante il trattamento, sono nella maggior parte dei casi attribuibili al trattamento stesso. 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), non è ancora chiaro se una diminuzione dell'*under-reporting*, oltre a rendere più fedele la descrizione degli effetti collaterali, possa anche migliorare la gestione stessa dei pazienti, contribuendo a migliorare il trattamento delle tossicità e, di conseguenza, la qualità di vita dei pazienti.

In ogni caso, al fine di ridurre il rischio di *under-reporting* degli eventi avversi soggettivi, migliorandone l'accuratezza della descrizione, negli ultimi anni si sta sviluppando l'incorporazione formale dei *patient-reported outcomes* (PRO) nella definizione della tossicità, elaborando quindi un sistema di raccolta dati in cui sono i pazienti stessi a registrare le tossicità che hanno sofferto⁹. In particolare, mentre i CTCAE tradizionalmente usati 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. In particolare, sul totale di 790 eventi avversi compresi complessivamente nella lista dei CTCAE, 78 si prestano ad essere riportati da parte del paziente stesso: per ciascuno di tali 78 eventi avversi, sono state elaborate da 1 a 3 domande riferite alla frequenza, alla severità e all'interferenza del sintomo con l'attività quotidiana, mettendo a punto una "libreria" complessiva di 124 domande⁹. Uno studio recentemente pubblicato, condotto su 975 pazienti statunitensi sottoposti a trattamenti anti-tumorali (chemioterapia o radioterapia) in regime ambulatoriale, ha contribuito alla validazione dei PRO-CTCAE¹⁰. Mentre, come detto, la libreria completa PRO-CTCAE consiste di 124 domande riferite a 78 eventi avversi sintomatici, nello studio, per evitare di somministrare ai pazienti un numero troppo elevato di domande, queste erano predefinite sulla base della diagnosi e dei sintomi più frequenti in ciascun tipo di neoplasia, fino ad un massimo di 82 domande riferite a 58 sintomi. I pazienti compilavano il questionario in sala d'attesa prima della visita, mediante l'impiego di un tablet. I risultati dello studio del National Cancer Institute PRO-CTCAE Study Group hanno provato a definire la validità (*validity*), la riproducibilità (*reliability*) e la responsività (*responsiveness*) dello strumento PRO-CTCAE. La validità (*validity*) è l'accuratezza con cui lo strumento misura il sintomo di interesse: nello studio è stata descritta una significativa associazione tra le risposte riferite a tutti i sintomi e le risposte date alle domande concettualmente affini contenute nel questionario EORTC QLQ-C30. Gli autori hanno anche confrontato le risposte riportate in gruppi di pazienti suddivisi in base al performance status o al tipo di tumore, e per la gran parte dei sintomi le risposte andavano nella direzione attesa. La riproducibilità (*re-*

liability) è invece la capacità dello strumento, usato in tempi diversi, di ripetere la misurazione dello stesso sintomo con risultati sostanzialmente simili: Dueck et al., nel sottogruppo di pazienti che aveva compilato due volte il questionario a breve distanza di tempo (1-3 giorni, rendendo quindi plausibile assumere che i cambiamenti nei sintomi tra una valutazione e l'altra fossero piccoli se non nulli), hanno osservato una buona o ottima riproducibilità per la gran parte dei sintomi indagati. Infine, la responsività (*responsiveness*) è la capacità dello strumento di identificare i cambiamenti del sintomo misurato: è importante, in particolare, che lo strumento sia sensibile al minimo cambiamento rilevante dal punto di vista clinico. Nello studio pubblicato su *JAMA Oncology*, tale caratteristica è stata analizzata descrivendo una buona associazione tra il cambiamento nella risposta ai sintomi tra le 2 visite e la risposta riportata al "Global Impression of Change" al momento della seconda visita, vale a dire la risposta a 3 domande sul cambiamento (miglioramento / stabilità / peggioramento) in termini di qualità di vita, condizione fisica e condizione emotiva.

Così come l'impiego dei CTCAE è stato storicamente fondamentale per consentire l'adozione di un "linguaggio comune" nella descrizione della tossicità dei trattamenti da parte dei medici, lo sviluppo dei PRO-CTCAE è una tappa importante per integrare la prospettiva dei pazienti in tale descrizione. Lo studio di validazione recentemente pubblicato su *JAMA Oncology*, con la descrizione della validità, della riproducibilità e della responsività dello strumento, è un passo importante verso la possibilità di adottare universalmente tale strumento. Come sottolineato da Benjamin Movsas nell'editoriale che accompagna la pubblicazione dello studio¹¹, sia la prospettiva del paziente che quella del medico sono essenziali nella descrizione dei sintomi, in quanto rappresentano informazioni complementari che, quando integrate, consentono una stima più robusta e accurata. 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. •

Bibliografia

1. Di Maio M, Gallo C, Leigh 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.
2. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 675-82.
3. Gridelli C, Gallo C, Ceribelli A, et al.; GECO investigators. Factorial phase III randomised trial of rofecoxib and prolonged constant infusion of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the GEMcitabine-COxib in NSCLC (GECO) study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 500-12.
4. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3002-11.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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 Aug 13. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2639. [Epub ahead of print].
11. Movsas B. PROceeding With the Patient-Reported Outcomes (PROs) Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. *JAMA Oncol* 2015 Aug 13. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2689. [Epub ahead of print].