

Enzo Ballatori
Statistico medico,
Spinetoli (AP)

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

RIASSUNTO

Pazienti affetti da varie neoplasie solide, in cura presso il Memorial Sloan Kettering, sono stati randomizzati a ricevere le cure usuali (gruppo di controllo) ovvero a riferire la severità dei propri sintomi via web (gruppo sperimentale). Nel braccio sperimentale si è osservata una migliore qualità di vita, un minor consumo di risorse (accessi al pronto soccorso e ricoveri) e una sopravvivenza lievemente, ma significativamente, più lunga. Malgrado i risultati non siano esportabili al di fuori degli USA, i benefici effetti dei Patient-Reported Outcomes (PRO) potrebbero riprodursi in altri paesi anche seguendo modalità diverse di rilevazione della sintomatologia.

Parole chiave. *Patient-Reported Outcomes, PRO, randomizzazione, EQ-5D.*

SUMMARY PRO-sit!

Patients with various solid tumors, under treatment at Memorial Sloan Kettering, were randomized to receive usual care (control group) or to a self-reporting of the severity of their symptoms via web (experimental group).

In the experimental arm there were a better quality of life, low consumption of resources (emergency room visits and hospitalizations) and a slightly but significantly longer survival than in control arm.

Although results cannot be exported outside the US, the beneficial effects of Patient-Reported Outcomes (PRO) could be reproduced in other countries also following different symptom severity measurement mode.

Key words. *Patient-reported outcomes, PRO, randomization, EQ-5D.*

Qualche anno fa la FDA ha definito i Patient-Reported Outcomes (PRO) come "any report coming from patients about a health condition and its treatment". All'estensività di tale definizione è corrisposto un uso sempre più frequente dei PRO nella pratica clinica per i benefici che tali strumenti arrecano in termini di miglioramento della comunicazione medico-paziente e della qualità delle cure, di monitoraggio sia della progressione di malattia, sia della risposta al trattamento.

Il lavoro sintetizzato nella scheda si colloca in questo contesto e va segnalato non solo per la correttezza metodologica, ma anche perché è un esempio di come il disegno dello studio randomizzato, tipico della ricerca farmacologica, possa essere esportato anche al management del paziente. Studi di questo tipo dovrebbero essere eseguiti sistematicamente, soprattutto in Italia, dove non solo è ben nota la vocazione alla ricerca clinica, ma si sta anche rapidamente affermando il settore delle scienze infermieristiche (già da anni sviluppato negli altri paesi occidentali con il *research nursing*) che potrebbe dare un contributo sostanziale allo sviluppo di tali attività.

I vantaggi di tali applicazioni sono evidenti dai risultati dello studio riportati nella scheda: miglioramento della qualità di vita, minore utilizzo delle risorse in termini di accessi al pronto soccorso (ER) e di ricoveri, rafforzamento delle relazioni del paziente con gli operatori sanitari, e, addirittura, miglioramento della sopravvivenza.

Certo, lo studio esaminato presenta dei limiti, alcuni dei quali esposti dagli autori nella discussione e cioè

- lo studio è condotto in un contesto urbano e, quindi, i suoi risultati non sono generalizzabili ad altri contesti sociali;
- la scelta di EQ-5D per la valutazione della qualità di vita: non è detto che i risultati ottenuti si conservino usando un altro strumento di misura;
- un numero importante di partecipanti non ha avuto una valutazione di qualità di vita a 6 mesi: i risultati relativi all'endpoint primario possono dunque essere affetti da una distorsione da selezione; tuttavia, gli altri importanti outcome (minor consumo di risorse in termini di ricorso alla ER e di ri-ospedalizzazioni, sopravvivenza) non ne risentono affatto;
- potrebbe essere presente un effetto di confondimento dovuto al fatto che gli inesperti (nell'uso del PC) più spesso degli altri erano anziani e fragili, oltre ad avere una più ampia sintomatologia; quindi a tali determinanti, e non alla inesperienza nell'uso di tecnologie informatiche, sono verosimilmente imputabili i risultati.

A tale lista non ci resta che aggiungere alcune considerazioni.

Anzitutto la generalizzabilità dei risultati che non possono essere estesi a paesi diversi dagli USA perché

- il cut-off di 6 punti, in aumento o in diminuzione nel punteggio normalizzato da 0 a 100 ottenuto con EQ-5D, indica una rilevanza clinica della variazione esclusivamente nei pazienti USA, perché è il risultato di studi ad hoc condotti negli USA;
- la stima del 30-40% di inesperti, su cui è stata determi-

SCHEDA

Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2015; 34: 557-65.

I pazienti affetti da tumore metastatico della mammella, del tratto genito-urinario, della sfera ginecologica o del polmone, in prima linea di trattamento con chemioterapia al Memorial Sloan Ketterig (MSK), sono stati randomizzati a due bracci, uno che prevedeva l'autovalutazione (*self-reporting*) dei sintomi via Web (braccio sperimentale), l'altro sottoposto alle cure usuali (braccio di controllo). Prima della randomizzazione i pazienti arruolati furono classificati a seconda del precedente livello di familiarità con il computer e con le e-mail. Quelli con regolare accesso al computer (d'ora in avanti indicati come 'esperti') furono assegnati al gruppo 'esperto' mentre gli altri (d'ora in avanti indicati come 'inesperti') al gruppo 'inesperto'. In ognuno dei due sottogruppi, furono randomizzati al self-reporting o alle cure usuali (1:1 nel gruppo 'esperto' e 2:1 nel gruppo 'inesperto'; la differenza nel rapporto di randomizzazione fu introdotta per tener conto di probabili *missing data* nel gruppo degli inesperti).

Intervento

Il self-reporting fu condotto via STAR (Symptom Tracking And Reporting), un'interfaccia web, precedentemente messa a punto e facile da usare, relativa a 12 sintomi che comunemente si presentano nel corso della chemioterapia: perdita di appetito, costipazione, tosse, diarrea, dispnea, disuria, fatigue, vampate di calore, nausea, dolore, neuropatia e vomito. La severità di ciascuno di questi sintomi fu valutata con una

scala di Likert a cinque punti, da 0 (assente) a 4 (disabilitante). All'arruolamento tutti i pazienti vennero addestrati ad usare STAR. Ai pazienti 'inesperti' venne chiesto il self-reporting solo durante una visita, mentre agli 'esperti' fu dato un accesso in remoto a STAR, con una e-mail settimanale che chiedeva (ma non obbligava) a fornire report tra due visite consecutive. STAR inviava in automatico un messaggio di allerta ad una nurse, quando un sintomo fosse deteriorato di almeno due punti o raggiungeva un grado di almeno 3 punti.

Misure di outcome

L'outcome primario fu il cambiamento di HRQL (Health-Related Quality of Life) a 6 mesi dalla valutazione basale (baseline), misurato con il questionario EuroQol-5D (EQ-5D) con score normalizzato da 0 a 100, con i valori più bassi a rappresentare le condizioni peggiori; nei pazienti americani un cambiamento di 6 punti su tale scala può ritenersi clinicamente significativo. L'EQ-5D fu somministrato su supporto cartaceo durante una visita ogni 8-16 settimane.

Fu inoltre valutata la sopravvivenza ad un anno e fu anche considerata la sopravvivenza aggiustata per qualità di vita moltiplicando il punteggio di EQ-5D per il tempo di sopravvivenza di ciascun paziente. Inoltre, furono misurati il tempo alla prima visita in ER (*Emergency Room*) e al primo ricovero al MSK.

Analisi statistica

Lo studio fu pianificato per arruolare 225 pazienti 'inesperti' (stimati preliminarmente come il 30-40% del totale), 150 assegnati a STAR e 75 alle cure usuali, così da evidenziare un *effect-size* di 0,4, in media, nel cambiamento del punteggio dell'EQ-5D, con l'80% di potenza usando un

t-test a due code ad un livello di significatività del 5%. In ogni braccio, furono calcolate le percentuali di pazienti che migliorarono, restarono stazionari o peggiorarono rispetto al basale e confrontate con il test esatto di Fisher. Inoltre furono costruiti modelli lineari di regressione multipla assumendo il cambiamento rispetto ai valori basali come variabile dipendente e come covariate le caratteristiche del paziente (sesso, età, tipo di tumore, livello di istruzione, razza). Per gli endpoint relativi al ricorso alla ER e al ricovero al MSK furono costruite curve cumulative di incidenza.

I confronti tra i gruppi della sopravvivenza ad 1 anno furono costruiti mediante modelli logistici aggiustando per le caratteristiche dei pazienti. L'analisi di sopravvivenza aggiustata per qualità fu basata sulla media dei punteggi di EQ-5D moltiplicandola per la sopravvivenza in ciascun paziente; tali misure (una per ciascun paziente) furono sommate per ottenere un numero totale di mesi di sopravvivenza aggiustati per qualità.

Risultati

Tra settembre 2007 e gennaio 2014 furono identificati 1007 soggetti come potenzialmente eleggibili. Escludendo gli ineleggibili e i rifiuti a partecipare, restarono 766 pazienti (227 inesperti e 539 esperti) che furono randomizzati secondo quanto descritto sopra.

Qualità di vita e consumo di risorse

Nel braccio STAR rispetto a quello di controllo (cure usuali), i punteggi di HRQL a 6 mesi migliorarono più spesso (34% vs 18%) e peggiorarono meno frequentemente (38% vs 53%). Similmente, nel braccio STAR ci fu una maggior percentuale di

partecipanti che mostrarono un miglioramento di almeno 6 punti rispetto al braccio di controllo (21% vs 11%) e una minor percentuale di peggioramenti di almeno 6 punti (28% vs 37%). Ad un'analisi dei 5 sottodomini di EQ-5D, 3 furono trovati significativamente più spesso migliorati a 6 mesi (rispetto al basale) nel gruppo STAR rispetto a quello di controllo: Mobilità, Cure della persona, Ansietà/depressione, ma non furono significativamente differenti né il Dolore, né le Usuali attività.

La percentuale di pazienti che fece ricorso alla ER fu inferiore nel braccio STAR che in quello di controllo (34% vs 41%) e queste differenze apparvero più pronunciate tra gli inesperti (34% vs 56%) che tra gli esperti (34% vs 36%). Un trend simile fu osservato considerando la popolazione dei pazienti ospedalizzati a 1 anno (45% vs 49%, n.s.) che divenne significativo tra gli inesperti (44% vs 63%), ma non tra gli esperti (46% vs 45%). I pazienti del braccio STAR ricevettero la chemioterapia più a lungo dei pazienti sottoposti alle cure usuali (8,2 vs 6,3 mesi).

Sopravvivenza

A 1 anno, erano vivi il 69% dei pazienti nel gruppo di controllo e il 75% nel gruppo STAR (differenza: 6%, $P = 0,05$), che si fece più marcata tra gli inesperti (60% vs 74%, $P < 0,02$). Simili differenze furono osservate per la sopravvivenza aggiustata per qualità (8,0 vs 8,7 mesi ($P = 0,004$)) e furono significative anche in entrambi i sottogruppi.

Sintomi riferiti

Il 73% dei partecipanti assegnati al braccio di intervento compilò un self-reporting ad ogni visita. Furono segnalati oltre 84.000 sintomi, di cui 1437 severi (grado 3 o 4). I più frequenti furono fatigue, dolore, anoressia, dispnea, neuropatia a e nausea. •

nata la numerosità del campione, può essere assai differente negli altri paesi (ad es., in Italia, si può ritenere tale dato sia largamente sottostimato perché si riferisce ad una popolazione anziana, qual è quella dei pazienti neoplastici);

3. il management del paziente è diverso da paese a paese.

In secondo luogo, il report è limitato a 12 sintomi, mentre, data anche l'eterogeneità del tipo di neoplasia, ce ne potrebbero essere altri più importanti di quelli presi in considerazione. A nostro avviso, considerare una molteplicità di tipi di tumore, mentre lo studio sarebbe risultato assai più accurato considerandone uno solo, è unicamente dovuto a questioni di fattibilità dello studio in termini di arruolamento; infatti, pur considerando una pluralità di neoplasie, lo studio ha impiegato più di 6 anni per essere portato a termine.

Ma l'obiezione che ci sembra più rilevante discende dal fatto che l'intervento posto in essere (autovalutazione dei sintomi condotta via STAR) non è l'unico possibile. Nessuno può escludere che scegliendo un'altra metodologia si sarebbero ottenuti risultati simili. Ad esempio in Italia, volendo eseguire uno studio analogo, in luogo dello STAR e dell'uso di tabloid e PC (proibitivi, dato l'analfabetismo informatico, diffuso soprattutto nelle età più avanzate), si potrebbe procedere attraverso contatti telefonici che verosimilmente migliorerebbero la qualità di vita del paziente oncologico, in quanto, soprattutto a causa della sua fragilità, ama sentirsi al centro delle attenzioni e un contatto periodico con il personale sanitario che lo segue non potrebbe che rassicurarlo.

In conclusione, i PRO costituiscono un prezioso strumento non solo per valutare l'andamento della malattia ma anche, dal punto di vista del paziente, per migliorare la sua qualità di vita e, dal punto di vista del SSN, per conseguire considerevoli risparmi. •