

# Effetti collaterali della chemioterapia: percezione dei medici, realtà dei pazienti

Virginia Liguori<sup>1</sup>, Maria Domenica Iuvaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UO Oncologia, Azienda Ospedaliera di Cosenza

## Introduzione

I pazienti che ricevono trattamenti chemioterapici possono presentare durante la terapia tutta una serie di effetti collaterali, alcuni dei quali soggettivi, tra cui stanchezza, nausea, diarrea e dolore [1,2]. Sono sintomi che non vanno sottovalutati in quanto possono aumentare la probabilità di rifiuto a completare il trattamento, oltre a determinare ripercussioni sulla qualità di vita [3,4], peggioramento del benessere fisico e psicologico, e innalzamento dei livelli di distress psicologico [5,6].

Altro esempio, la neutropenia febbrile che, pur non essendo direttamente legata alla sopravvivenza, può portare a infezioni sistemiche pericolose per la vita [5,6], a riduzioni della dose e a ritardi nella somministrazione della chemioterapia, che possono compromettere la sopravvivenza [7].

Inoltre, la qualità di vita può essere compromessa nei pa-

zienti con cancro che presentano anemia [8], vomito [9], perdita di peso per inappetenza [10].

Nel *real-life* le informazioni sulle tossicità sintomatiche non sono in genere documentate con “report” da parte dei pazienti, ma vengono da questi riferite solo su richiesta da parte dei medici, e la loro incidenza è spesso sottovalutata dai medici stessi. Questo è quanto emerge dallo studio di Hasset et al. condotto su 12.239 donne con carcinoma mammario, che ha rilevato che i gravi eventi avversi correlati alla chemioterapia erano più comuni di quanto riportato in grandi studi clinici e hanno determinato maggiori spese sanitarie di quanto si era stimato [11].

Sebbene i medici abbiano storicamente considerato i sintomi della tossicità da chemioterapia come parte della valutazione clinica, gli studi hanno dimostrato che essi ne sottovalutano la gravità rispetto ai pazienti. Lo sostiene uno studio italiano, pubblicato nel 2015 su *Journal of Clinical Oncology*, in cui è stata valutata la tossicità riferita dai pazienti in particolare riguardo a nausea, vomito, diarrea, stipsi, anoressia e perdita di capelli. Le segnalazioni dei pazienti sono state confrontate con la tossicità riportata dai medici. Il risultato ha documentato una notevole percentuale di *under-reporting* da parte dei medici [12].

È evidente che parliamo di informazioni molto importanti, dal momento che si sta riconoscendo sempre più come irrinunciabile la prospettiva del paziente sia negli studi sperimentali sia nella pratica clini-

### Indirizzo per la corrispondenza:

Virginia Liguori

e-mail: virginia.liguori@tin.it

Accettato: 10/07/2017 - Pubblicato online: 01/09/2017

© 2017 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at [www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)

ca [13,14], tanto che per i trial clinici si considera come soluzione a questo problema la possibilità che siano i pazienti stessi a rispondere alle domande sui loro sintomi [15].

La raccolta sistematica dei risultati riportati dai pazienti ovvero, come più frequentemente riportato in letteratura, i *Patient Reported Outcome* (PRO) sono misure che permettono di descrivere e valutare lo stato di salute del paziente attraverso la “sua personale” percezione di condizione di salute, un approccio che si è dimostrato valido, affidabile, fattibile e più preciso rispetto alle segnalazioni riportate dai medici. Il *National Cancer Institute* americano ha sviluppato una versione PRO per eventi avversi (PRO-CTCAE) per migliorare la misura della tossicità negli studi clinici [16]. Il PRO-CTCAE consta di 124 domande con cui raccogliere direttamente informazioni sugli eventi avversi sintomatici dei pazienti. L'avvento di strumenti come il PRO-CTCAE, concepito per descrivere gli effetti collaterali della terapia dal punto di vista del paziente, offre l'opportunità sia di migliorare la qualità dei dati per la valutazione del rischio-beneficio nella ricerca clinica, sia di fornire ai futuri pazienti decisioni di trattamento integrate da informazioni sulle esperienze di pazienti precedenti. I PRO possono rilevare lo stato di salute generale, la presenza di specifici sintomi, la presenza e intensità del dolore e indagare aree specifiche della qualità di vita correlata alla salute.

Anche nella determinazione dei prezzi dei medicinali oncologici è essenziale la percezione dei pazienti rilevata con i PRO. Uno studio pubblicato su *JAMA Oncology* [17], che ha visto collaborare ricercatori universitari, *Food and Drug Administration* (FDA) e industrie impegnate nella ricerca oncologica, sollecita una serie di cambiamenti sia per garantire migliori standard di qualità negli strumenti di valutazione dei PRO, sia ai fini della collaborazione tra istituzioni pubbliche e industria, anche per pianificare attività formative utili a far conoscere meglio l'importanza degli esiti riportati dai malati.

L'utilità dei PRO sta nel fatto che alcuni effetti collaterali del trattamento possono essere riferiti soltanto dal paziente – come per esempio la nausea, il dolore, l'astenia – e l'integrazione del punto di vista del medico con

quello del paziente rappresenta un metodo più completo di valutazione. È possibile rilevare discrepanze tra i due giudizi: spesso infatti i miglioramenti rilevati dai clinici non correlano con i miglioramenti percepiti dal paziente. L'impiego di strumenti validati di rilevazione dei PRO può permettere di acquisire informazioni in maniera più attendibile e completa rispetto a quanto ottenibile mediante semplici domande rivolte dal medico al paziente, tenendo conto della sua percezione relativa alla variazione della sintomatologia.

In una recente sperimentazione presentata nella sessione plenaria del meeting annuale 2017 dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), condotta presso il *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) di New York City su 766 pazienti affetti da cancro metastatico, l'uso dei PRO è stato associato a una sopravvivenza complessiva media di 31,2 mesi, rispetto ai 26,0 mesi del gruppo di pazienti che ricevevano cure chemioterapiche senza utilizzare i PRO ( $p = 0,03$ ). Altri nove studi avevano già dimostrato che la segnalazione da parte del paziente di un sintomo come dolore, nausea e stanchezza conduce a una riduzione della gravità dello stesso sintomo, ma questo studio presentato all'ASCO è il primo a dimostrare che è la sopravvivenza a migliorare, e quindi suggerisce la diffusione dello strumento PRO [18].

Questo approccio sperimentale con uno strumento di supporto che ha migliorato la sopravvivenza di 5 mesi tra i pazienti con cancro metastatico è stato considerato nel meeting annuale ASCO 2017 “il punto di non ritorno” nella cura del cancro con inevitabile adozione dei PRO nella pratica comune.

È fattibile integrare i PRO nella cura del cancro? Per la fattibilità la nostra esperienza ci fa prevedere che l'80-85% dei pazienti fornirà le informazioni richieste. È però fondamentale la comunicazione con i pazienti e spiegare loro che i PRO sono una parte importante della cura.

#### **I vantaggi:**

- migliore soddisfazione del paziente;
- migliore gestione e controllo dei sintomi;
- migliore qualità di vita;
- riduzioni delle visite al pronto soccorso;

- tollerabilità alla chemioterapia;
- migliore sopravvivenza.

#### Le barriere:

- integrazione nel flusso di lavoro esistente;
- impegno di pazienti e medici [19].

### La nostra esperienza

Lo studio è stato condotto nel Day Hospital dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia medica dell'Ospedale Annunziata di Cosenza con l'obiettivo di confrontare l'accordo tra la percezione dei pazienti e quella dei medici sugli effetti collaterali della chemioterapia.

Sono stati arruolati 50 pazienti con diverse tipologie di cancro, sottoposti a chemioterapia in regime di day hospital (**Tabella 1**). Abbiamo strutturato e adottato un questionario self-report, che abbiamo denominato *Patient Reports on the Side Effects of Chemotherapy* (P.Re.S.E.C.) [**Tabella 2**], per la rilevazione degli esiti

**Tabella 1.** Caratteristiche dei pazienti (n = 50).

<b>Età media/mediana/(range)</b>	56,1/57,5/(32-79)
<b>Sesso (M/F)</b>	11/40
<b>Sede tumore</b>	
• mammella	21
• colon-retto	17
• polmone	1
• stomaco	2
• vescica	1
• testicolo	2
• pancreas/vie biliari	2
• ovaio/utero	3
• sarcoma	1
<b>Terapia</b>	
• taxolo	15
• folfox/folfiri	8
• folfox/folfiri + biologico (bevacizumab o cetuximab)	5
• platino/carbo + altri	8
• EC	3
• altro	11

EC, epirubicina + ciclofosfamide; folfox, leucovorin + fluorouracile + oxaliplatino; folfiri, leucovorin + fluorouracile + irinotecan

riferiti dal paziente riguardanti gli effetti collaterali, la loro intensità e il loro impatto sulla vita del paziente. Il questionario comprende domande chiuse riguardanti la tossicità soggettiva (stanchezza, dolore, febbre, nausea, vomito, stitichezza, diarrea, problemi ad alimentarsi, ulcere alla bocca, difficoltà a digerire, secchezza della pelle/prurito, naso chiuso/senso di secchezza, formicolio a mani/piedi, senso di gonfiore, problemi sessuali, problemi di sonno, problemi di memoria/concentrazione) e le ripercussioni degli effetti collaterali da chemioterapia sull'attività lavorativa, sulle attività di svago/hobby e sulla socialità del paziente.

La somministrazione del P.Re.S.E.C prevede la seguente consegna: *Gentile Signora/e le chiediamo alcune informazioni sugli effetti collaterali che ha avuto dopo l'ultima seduta di chemioterapia. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo una X nel riquadro che meglio corrisponde alla Sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata" ma solo quella che meglio descrive la sua esperienza.*

Abbiamo somministrato il termometro del distress (*Distress Thermometer*, DT) ipotizzando, così come suggerito dalla letteratura, una correlazione tra presenza e intensità degli effetti collaterali dovuti ai trattamenti e maggiori livelli di distress [11]. Il distress rappresenta la risposta psicologica al cancro e ai suoi trattamenti. Con il termine *distress* si definisce "un'esperienza spiacevole multifattoriale, di natura psicologica (cognitiva, comportamentale, emozionale), sociale, spirituale e fisica, che può interferire negativamente con la capacità di affrontare il cancro, i suoi sintomi fisici, il suo trattamento. Inoltre il distress si estende lungo un continuum che va da normali sentimenti di vulnerabilità, tristezza e paura, a problemi che possono diventare disabilitanti, come depressione, ansia, panico, isolamento sociale, crisi esistenziale e spirituale" [20].

Il DT del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) e la *problem list* associata misurano il distress utilizzando un analogico visivo su una scala da zero a 10, dove 10 corrisponde al livello di stress più elevato. La *problem list* consente ai pazienti di informare l'oncologo sui problemi di carattere pratico, familiare, emozionale, spirituale e fisico che può aver vissuto nell'ultima settimana. Spesso, gli effetti

**Tabella 2.** Questionario sugli effetti collaterali associati alla chemioterapia, compilato dal paziente (P.Re.S.E.C.).

**P.Re.S.E.C. Patient Reports on the Side Effects of Chemotherapy**

Iniziali..... Et ..... Sesso F  M  Ultimo ciclo..... N. ciclo..... Data.....

Diagnosi..... Terapia.....

Gentile Signora/e le chiediamo alcune informazioni sugli effetti collaterali che ha avuto dopo l'ultima seduta di chemioterapia. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo una X nel riquadro che meglio corrisponde alla sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata", ma solo quella che meglio descrive la sua esperienza.

	No	Poco	Molto	Moltissimo
Stanchezza				
Dolore				
Febbre				
Nausea				
Vomito				
Stitichezza				
Diarrea				
Problemi ad alimentarsi				
Ulcere alla bocca				
Difficolt� a digerire				
Secchezza della pelle/prurito				
Naso chiuso o senso di secchezza				
Formicolio a mani e/o piedi				
Senso di gonfiore				
Problemi sessuali				
Problemi di sonno				
Problemi di memoria/concentrazione				
A causa degli effetti collaterali della chemioterapia, ha avuto difficolt� a svolgere il suo lavoro?				
Gli effetti collaterali le hanno causato limitazioni nel praticare i suoi passatempi, hobby o altre attivit� di svago?				
Gli effetti collaterali hanno interferito con le sue attivit� sociali?				

collaterali emozionali del cancro non vengono discussi in dettaglio tanto quanto gli effetti collaterali fisici. Questo strumento rende pi  facile per le persone parlare con i loro medici degli effetti emozionali causati dalla diagnosi, dai sintomi e dal trattamento del cancro.

Al paziente sono stati consegnati la scheda P.Re.S.E.C e il DT dopo aver effettuato la visita con l'oncologo,

durante l'infusione chemioterapica o nell'attesa di iniziarla. Il P.Re.S.E.C. e il DT sono stati somministrati al paziente da una psico-oncologa alla quale sono stati riconsegnati dal paziente stesso al termine della compilazione.

Il paziente ha auto-compilato la scheda P.Re.S.E.C segnalando gli effetti collaterali accusati nel periodo intercorso tra l'ultima somministrazione di chemiote-

**Tabella 3.** Scheda in cui sono stati riportati gli effetti collaterali segnalati dal medico sulla cartella clinica.

<b>Scheda Rilevazione Effetti Collaterali da Report Medico</b>				
Iniziali..... Età..... Sesso F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ultimo ciclo..... N. ciclo..... Data.....				
Diagnosi..... Terapia.....				
	No	Poco	Molto	Moltissimo
Stanchezza				
Dolore				
Febbre				
Nausea				
Vomito				
Stitichezza				
Diarrea				
Problemi ad alimentarsi				
Ulcere alla bocca				
Difficoltà a digerire				
Secchezza della pelle/prurito				
Naso chiuso o senso di secchezza				
Formicolio a mani e/o piedi				
Senso di gonfiore				
Problemi sessuali				
Problemi di sonno				
Problemi di memoria/concentrazione				
Terapia prescritta				

rapia fino al giorno stesso della compilazione della scheda che coincide con la successiva seduta di chemioterapia.

In alcuni casi il paziente, avendo espresso la difficoltà di compilare la scheda P.Re.S.E.C. e il DT per cause contingenti (problemi a leggere e/o a scrivere e/o di concentrazione a causa della posizione e/o di un malessere psico-fisico), ha eseguito la compilazione a casa, mantenendo inalterato il periodo di riferimento degli items.

Le informazioni relative agli effetti collaterali segnalati dal medico sono state rilevate analizzando il report della visita medica nella cartella clinica del paziente e sono state registrate nella “Scheda Rilevazione Effetti Collaterali da Report Medico” (**Tabella 3**).

Sono stati riportati nella scheda i sintomi menzionati nel report medico e abbiamo di volta in volta confrontato la scheda (P.Re.S.E.C.) compilata dal paziente con gli effetti collaterali segnalati dai medici nella sua cartella clinica.

## Risultati

Così come avviene anche per altri studi simili, la discordanza maggiore tra ciò che riporta il medico e ciò che riferisce il paziente si ha quando l'entità del sintomo è riferita come “lieve”, mentre una maggiore concordanza si ha quando il sintomo è più intenso (**Tabella 4**).

I sintomi in cui abbiamo rilevato maggiore discordanza e che vengono sottostimati dai medici sono:

**stanchezza** (anche quando il paziente riferisce che è stata “molta”): 28 pazienti riferiscono di aver avuto molta stanchezza contro i 10 casi in cui l’oncologo riferisce molta stanchezza nel paziente e solo 2 pazienti riferiscono di non aver avuto stanchezza contro i 26 casi riportati dall’oncologo;

**dolore**: in 40 casi il medico non riporta in cartella la presenza di dolore nel paziente; va ricordato a tal riguardo il dettato della legge 38 del 2010 “*Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore*”, relativo all’obbligo da parte del medico di riportare in cartella clinica le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero [21];

**nausea**: da 38 report medici risulta che il paziente non ha avuto nausea contro i 20 casi riportati dai pazienti;

**problemi ad alimentarsi**: se sono di lieve entità vengono sottostimati. Le cartelle di 13 pazienti che hanno riferito nel P.Re.S.E.C. di aver avuto problemi ad alimentarsi di lieve entità non riportavano la presenza del sintomo nel report medico;

**secchezza della pelle**: da 41 report medici si evince assenza di questo effetto collaterale, mentre solo 28 pazienti riferiscono di non aver avuto secchezza della pelle e dei 9 casi di pazienti che riferiscono una secchezza di lieve entità, non c’è menzione da parte dei medici nelle rispettive cartelle;

**prurito, problemi di sonno, di memoria e di**

**Tabella 4.** Confronto della rilevazione degli effetti collaterali da chemioterapia tra pazienti (Pz) e medici (Med).

Sintomi	Intensità dei sintomi rilevati							
	Niente		Poco		Molto		Moltissimo	
	Pz	Med	Pz	Med	Pz	Med	Pz	Med
Stanchezza	2	<b>26</b>	16	<b>10</b>	28	<b>10</b>	4	<b>3</b>
Dolore	20	<b>40</b>	22	<b>3</b>	6	<b>5</b>	2	<b>2</b>
Febbre	45	<b>46</b>	5	<b>4</b>	0	<b>0</b>	0	<b>0</b>
Nausea	20	<b>38</b>	17	<b>5</b>	10	<b>4</b>	3	<b>3</b>
Vomito	36	<b>42</b>	13	<b>7</b>	0	<b>0</b>	1	<b>1</b>
Stitichezza	22	<b>40</b>	14	<b>10</b>	11	<b>8</b>	3	<b>2</b>
Diarrea	40	<b>47</b>	6	<b>0</b>	4	<b>3</b>	0	<b>0</b>
Problemi ad alimentarsi	28	<b>43</b>	13	<b>0</b>	7	<b>5</b>	2	<b>2</b>
Ulcere alla bocca	35	<b>47</b>	11	<b>1</b>	4	<b>2</b>	0	<b>0</b>
Difficoltà a digerire	31	<b>48</b>	17	<b>2</b>	2	<b>0</b>	0	<b>0</b>
Secchezza della pelle/prurito	28	<b>41</b>	9	<b>0</b>	11	<b>8</b>	2	<b>1</b>
Naso chiuso o senso di secchezza	33	<b>48</b>	7	<b>0</b>	10	<b>2</b>	0	<b>0</b>
Formicolio a mani e/o piedi	25	<b>34</b>	16	<b>7</b>	8	<b>8</b>	1	<b>1</b>
Senso di gonfiore	35	<b>50</b>	8	<b>0</b>	7	<b>0</b>	0	<b>0</b>
Problemi sessuali	43	<b>48</b>	3	<b>0</b>	2	<b>0</b>	2	<b>2</b>
Problemi di sonno	24	<b>34</b>	8	<b>0</b>	17	<b>15</b>	1	<b>1</b>
Problemi di memoria/concentrazione	24	<b>50</b>	19	<b>0</b>	7	<b>0</b>	0	<b>0</b>
A causa degli effetti collaterali della chemioterapia, ha avuto difficoltà a svolgere il suo lavoro?	18		10		16		6	
Gli effetti collaterali le hanno causato limitazioni nel praticare i suoi passatempi, hobby o altre attività di svago?	19		10		19		2	
Gli effetti collaterali hanno interferito con le sue attività sociali?	24		12		10		4	

**concentrazione**, se di lieve entità non vengono segnalati nei report medici.

Almeno 38 pazienti hanno denunciato che questi effetti collaterali hanno determinato limitazioni in una delle tre aree indagate (lavoro, svago, attività sociali) e in 39 pazienti si rileva uno stress elevato, maggiore di 4, che supera quindi il cut-off in cui è indicato un intervento specialistico psico-oncologico [20].

Dalla nostra esperienza è emerso che i pazienti non riferiscono alcuni effetti collaterali:

- perché pensano che sia normale, in quanto atteso, e quindi inutile riferirlo al medico;
- perché si è verificato solo per pochi giorni nell'intervallo tra i due cicli di chemioterapia;
- perché in molti casi sono intercorse 2-3 settimane tra i due cicli di chemioterapia e le condizioni psicofisiche legate agli effetti collaterali da chemioterapia sono migliorate spontaneamente con il passare dei giorni, così da non ritenere necessario riferirlo al medico;
- per difficoltà a comunicare problemi inerenti la propria intimità se i problemi vissuti rientrano nella sfera sessuale;
- si ipotizza inoltre che il timore di non poter effettuare la chemioterapia a causa del malessere vissuto tra i due cicli possa influenzare la mancata comunicazione degli effetti collaterali.

## Discussione

L'aspetto interessante di questa nostra esperienza è stato l'aver coinvolto i pazienti durante la visita medica per un feedback clinico che mira a valutare la percezione dei medici e dei pazienti, in tempo reale, circa la tossicità soggettiva.

Per comprendere le motivazioni che portano il paziente a non esporre in maniera esaustiva gli effetti collaterali da chemioterapia, bisogna analizzare diversi fattori (traducendoli in oggetti di indagini future) tra cui, da un lato, la capacità del paziente durante la visita medica di riflettere, concentrarsi e ricordare tutti i sintomi sofferti che possono essere diversi e di varia intensità, di rammentare il vissuto legato

alla possibilità di non poter effettuare l'infusione chemioterapica a causa dell'esito negativo degli esami effettuati il giorno precedente, di selezionare informazioni che siano importanti per il medico e per il decorso clinico; dall'altro, le capacità comunicative del medico e le variabili legate al contesto lavorativo (durata della visita, possibili interruzioni del flusso comunicativo tra medico e paziente ecc.).

I risultati sinora raggiunti ci orientano ad adottare un approccio concettuale e una metodologia specificamente orientati a cogliere il punto di vista dei pazienti sugli esiti delle cure, integrandolo con la prospettiva clinica e professionale.

Va sottolineato che la rilevazione degli effetti collaterali della chemioterapia e il loro tempestivo trattamento sono di cruciale importanza, poiché determinano una maggiore aderenza del paziente al trattamento con ripercussioni positive sulla prognosi [22-24].

In particolare, per quanto riguarda il dolore, in oncologia la possibilità di insorgenza riguarda tutte le fasi dell'iter diagnostico-terapeutico: dal dolore correlato alle procedure diagnostiche, al dolore iatrogeno conseguente a chemioterapia, ormonoterapia e radioterapia. Da parte degli oncologi permane una tendenza a curare la malattia sottostante al dolore, relegando quest'ultimo a sintomo passeggero, nonostante la disponibilità di farmaci antalgici efficaci e sicuri [23,25]. Per esempio, tra gli oppiacei sono oggi in commercio formulazioni, come fentanil sublinguale a rapido dissolvimento, dotate di una tecnologia di rilascio del principio attivo all'avanguardia, che ne consente l'impiego in pazienti con mucosite da chemioterapia o intolleranti alla via orale a causa di nausea o disfagia [26]. È stato inoltre stimato che in seguito al trattamento oncologico, nel 10-20% dei casi insorge il *breakthrough cancer pain* (BTcP) contro il quale sono disponibili diverse formulazioni di ROO (*rapid onset opioids*). Tra questi, secondo alcuni studi, fentanil sublinguale a rapido dissolvimento è il ROO maggiormente gradito dai pazienti in virtù della via di somministrazione semplice e non invasiva, oltre che della sua efficacia e tollerabilità, con positive ripercussioni sulla compliance [27-29].

Alla luce di quanto esposto, l'integrazione del punto

di vista del medico con il punto di vista del paziente, tramite la discussione del PRO durante la visita, potrebbe fattivamente coinvolgere il paziente nel suo percorso di cura comunicando realmente la sua esperienza sanitaria, e questo potrebbe conseguentemente migliorare la cura.

Inoltre, la discussione congiunta medico-paziente dei PRO potrebbe non rivelarsi un allungamento del tempo di visita ma addirittura un guadagno di tempo, in quanto permetterebbe al medico di concentrare l'attenzione sui sintomi realmente ritenuti importanti dal paziente.

Gli studi condotti sull'utilizzo dei PRO ci confermano che i medici sono più restii rispetto ai pazienti ad ammetterne l'utilità nella pratica clinica, ma siamo sicuri che l'accettabilità da parte dei clinici necessita solo di una maggiore familiarità con questo strumento.

## Conclusioni

L'obiettivo primario della ricerca rimane la cura del tumore, mentre la sintomatologia riceve ancora poca attenzione. Oggi però il termine "cura" copre un ampio spettro di possibilità nel quale va inclusa la "cura basata sul valore" e diventa quindi fondamentale l'esperienza del paziente: è qui che l'inclusione dei PRO durante lo sviluppo e l'esecuzione dei piani di trattamento diventa necessaria per definire strategie di assistenza basate sul valore [30].

Anche se la tecnologia medica permette di misurare dati fisici, fisiologici o biochimici del paziente, non è in grado di fornire tutti i dati relativi al trattamento o alla malattia; in particolare i dati sulla tossicità posso-

no essere ricavati da un'anamnesi eseguita dal medico che tramite domande, richieste e questionari *ad hoc* cerca di individuare i numerosi sintomi collaterali correlati alla somministrazione di farmaci oncologici, misurandoli a partire da quanto viene riferito dal proprio paziente pur con tutti i limiti legati ad alterazioni mnemoniche o a difficoltà di comunicazione che possono intercorrere tra medico e paziente.

Con questo studio noi vogliamo arrivare a ottenere un recupero di tali importanti informazioni a partire dal paziente, che in maniera diretta e autonoma annota quali siano i segni e i sintomi ascrivibili ai trattamenti erogati durante il decorso clinico della malattia.

In alcune malattie la sopravvivenza non è l'obiettivo finale del trattamento, in quanto è la qualità della vita a rappresentare il fattore essenziale nel trattamento; con i PRO possiamo rilevare sintomi generali, dolore e qualità di vita che sono elementi utili in tutte le situazioni in cui è importante il punto di vista del paziente, e la tendenza del mondo scientifico oggi è di coinvolgere sempre di più il paziente nella cura ma anche nella gestione degli effetti collaterali.

Anche ASCO 2016 parlando di *collective wisdom* (saggezza collettiva) sostiene l'uso di questi strumenti perché sono importanti per la comunicazione medico-paziente, che ha valore quanto una terapia.

## Disclosures

Financial support: This Open Access Publication was made possible by an unrestricted educational grant from Kyowa Kirin S.r.l..

Conflict of interest: The authors declare that they have not relevant financial interests in this manuscript.

## Bibliografia

1. Chang VT, Ingham J. Symptom control. *Cancer Invest* 2003;21:564-78.
2. Miller M, Kearney N. Chemotherapy-related nausea and vomiting- Past reflections, present practice and future management. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13:71-81.
3. Macquart-Moulin G, Viens P, Bouscary ML et al. Discordance between physicians' estimations and breast cancer patients' self-assessment of side-effects of chemotherapy: An issue for quality of care. *Br J Cancer* 1997;76:1640-5.
4. Chrischilles EA, Link BK, Scott SD et al. Factors associated with early termination of CHOP therapy and the impact on survival among patients with chemosensitive intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control* 2003;10:396-403.
5. Adler NE, Page AEK (eds) (2008). *Cancer Care for the Whole Patient: Meeng Psychosocial Health Needs*. Washington.
6. Jacobsen PB. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of cancer survivors: current status and future prospects. *Cancer* 2009;115(18 Suppl):4419-29.
7. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs* 2002;62(suppl)(1):1-15.
8. Littlewood TJ. Efficacy and quality of life outcomes of epoetin-alpha in a double-blind, placebo-controlled, multicentre study of cancer patients receiving non-platinum-containing chemotherapy. *Front Radiat Ther Oncol* 2002;37:34-7.
9. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B et al. The impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life. *Support Care Cancer* 2007;15:179-85.
10. Jatoti A. Pharmacologic therapy for the cancer anorexia/weight loss syndrome: A data-driven, practical approach. *J Support Oncol* 2006;4:499-502.
11. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1108-17.
12. Di Maio M, Gallo C, Leighl MB et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol* 2015 Mar 10;33(8):910-5.
13. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer* 2016;24(8):3669-76.
14. Montemurro F, Mittica G, Cagnazzo C et al. Self-evaluation of adjuvant chemotherapy-related adverse effects by patients with breast cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(4):445-52.
15. US Department of Health and Human Services. FDA Guidance for industry. Patient-reported outcome measures; Use in medical product development to support labeling claims. <http://bit.ly/2bJM9sW>. Published December 2009. Accessed August 16, 2016.
16. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-reported outcomes in cancer clinical trials: measuring symptomatic adverse events with the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:67-73.
17. Basch E, Geoghegan C, Coons S et al. Patient-Reported Outcomes in cancer drug development and US regulatory review: perspectives from industry, the Food and Drug Administration, and the patient. *JAMA Oncol*. Pubblicato online il 16 Aprile 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0530.
18. Basch EM, Deal AM, Dueck AC et al. Overall survival results of a randomized trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr LBA2).
19. Basch EM. The rise of patient-reported outcomes in oncology. *ASCO Annual Meeting* 2016 May, 26.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN guidelines for supportive care: distress management. Version 1.2017. <http://www.nccn.org>
21. Legge 38, 2010. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=3755&area=curePalliativeTerapiaDolore&menu=legge](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3755&area=curePalliativeTerapiaDolore&menu=legge) (ultima consultazione 24 luglio 2017).
22. Wyatt G, Sikorskii A, Tesnjak I et al. Chemotherapy interruptions in relation to symptom severity in advanced breast cancer. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3183-91.
23. Ripamonti CI, Bossi P, Santini D, Fallon M. Pain related to cancer treatments and diagnostic procedures: a no man's land? *Ann Oncol* 2014;25:1097-106.
24. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(Suppl 1):S41-55.
25. Pittman NM, Hopman WM, Mates M. Emergency room visits and hospital admission rates after curative chemotherapy for breast cancer. *J Oncol Pract* 2015;11(2):120-5.
26. Zeppetella G. Sublingual fentanyl (Abstral®) for breakthrough cancer pain. *European Oncology* 2009;5:10-3. doi: <http://doi.org/10.17925/EOH.2009.05.1.10>
27. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005;9(2):195-206.
28. Zecca E, Brunelli C, Centurioni F et al. Fentanyl sublingual tablets versus subcutaneous morphine for the management of severe cancer pain episodes in patients receiving opioid treatment: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2017;35(7):759-65.
29. Restuccia MR, Kjellberg IC, Tinghi V. Studio osservazionale prospettico sul Breakthrough Cancer Pain (BTcP) e sull'impiego di fentanyl citrato sublinguale a rapido dissolvimento in pazienti oncologici in fase avanzata. *Terapia Evidence Based* 2015;8(2).
30. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2925-34.