

I Patient Reported Outcomes dalla ricerca alla pratica clinica. Opportunità e sfide future

Elisabetta Iannelli

Segretario Generale Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO), Roma - Italy

Patient Reported Outcomes from research to clinical practice. Opportunities and future challenges

PROs, highly considered tools for the personalization of therapies and for research, are still scarcely used in clinical practice. Patient organizations played an important role in the validation process of these tools and are engaged in their dissemination and development.

Keywords: Cancer Clinical Care, Clinical Trial, Patient Empowerment, Patient Engagement, Patient Reported Outcomes, PROs

Introduzione

Oltre quindici anni or sono, quando i pazienti e i rappresentanti delle Associazioni di Volontariato in Oncologia per la prima volta hanno sentito parlare di *Patient Reported Outcomes* (PROs) (1), hanno immediatamente intuito la portata innovativa di questo strumento di rilevazione, la cui definizione, peraltro, è sembrata da subito non semplice né immediata. La traduzione, non strettamente letterale, di Patient Reported Outcomes è: “esiti/risultati riportati dal paziente”. Con ciò si vuole intendere “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 (2), sia che si tratti di un’indicazione più circoscritta che riguarda, per esempio, determinati sintomi o effetti collaterali di una terapia specifica. È importante, quindi, che i questionari per la rilevazione dei PROs siano elaborati e validati con il contributo della rappresentanza dei pazienti, sia per l’inserimento di contenuti ritenuti più rilevanti dal punto di vista del malato, sia per il miglior utilizzo di una terminologia comprensibile. La Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) ha svolto un ruolo sempre più incisivo nello sviluppo e nella validazione di questi strumenti, collaborando con le società scientifiche

e con gli istituti di ricerca in diversi progetti di rilievo anche internazionale, primo fra tutti quello che ha portato alla validazione della traduzione italiana dei PRO-CTCAE® (Patient Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (3), autorizzata dal National Cancer Institute ([Online](#)).

I PROs: la voce del paziente

Il punto centrale è che i PROs sono indicazioni provenienti direttamente dai pazienti, senza l’intermediazione o l’interpretazione dei professionisti della salute o di altri soggetti diversi dal malato in prima persona, senza alcun filtro che ne snaturerebbe la veridicità.

I PROs possono riguardare sintomi, effetti collaterali, stato funzionale, percezioni o altri aspetti della terapia come la praticità e la tollerabilità, ma anche altri aspetti che possono incidere fortemente sulla qualità della vita oltre che sulla curabilità della malattia.

Le indicazioni contenute nei PROs sono di fondamentale importanza per valutare il ben-essere dei pazienti, il loro stato di salute e la gestione delle terapie.

Ogni malato certamente ha una personalissima percezione della propria malattia, dei sintomi, degli effetti collaterali e di cosa è importante nella sua qualità di vita e tutti questi elementi possono variare, anche notevolmente, a seconda di: condizioni sociali e familiari, età, stato di salute psicofisica complessiva, gravità e stadio della patologia, pesantezza degli effetti collaterali percepiti dal paziente e così via. Inoltre, lo stesso paziente in diverse fasi della sua malattia o della sua vita potrebbe dare maggiore o minore importanza a certi effetti collaterali rispetto alla sua quotidianità di vita: il medesimo disturbo causato dai trattamenti potrebbe essere considerato più o meno tollerabile dallo stesso paziente, in base a fattori esogeni (familiari, sociali, lavorativi) ed endogeni (età, comorbidità), che possono variare nel corso dell’esistenza.

Ogni informazione data mediante i PROs non può essere sostituita da ciò che ritiene il curante che esamina la

Received: February 13, 2023

Accepted: April 3, 2023

Published online: April 18, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Avv. Elisabetta Iannelli
Segretario Generale
Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato
in Oncologia (FAVO)
Via Barberini 11
00187 Roma - Italy
eiannelli@favo.it



situazione dall'esterno e che non ha la percezione diretta di ciò che prova il paziente. Il giudizio clinico, naturalmente, è imprescindibile per la cura del paziente, ma non può e non deve essere confuso con il vissuto della persona malata. La valutazione esclusiva da parte dei clinici, anche se basata sui colloqui con il paziente, tende a escludere o comunque a sottostimare alcune problematiche come, per esempio, nausea, inappetenza, diarrea ed emicrania, che hanno un impatto invalidante sulla qualità della vita e che incidono su altri aspetti, tra cui: aderenza al trattamento, frequenza degli accessi in Pronto Soccorso e ricoveri (4). Una valutazione non completamente aderente alla percezione del paziente può determinare un peggioramento della qualità della vita e potenzialmente anche della sopravvivenza.

Le informazioni oggettive (del medico) e soggettive (del paziente) si possono e si devono integrare e completare vicendevolmente sia nella fase di cura che nel caso, eventuale, di partecipazione a uno studio clinico.

Durante la cura, i PROs (5) sono utili per valutare la personalizzazione del programma terapeutico e per il miglioramento dei servizi sanitari; nella ricerca clinica, invece, la rilevazione dei PROs può suggerire od orientare gli studi verso terapie più accettabili per i malati.

I PROs possono essere rilevanti anche nel processo di validazione dei farmaci o dei dispositivi medicali. Molti anni fa la Food and Drug Administration (FDA) ha pubblicato una guida sull'utilizzo dei PROs come strumento di accreditamento delle dichiarazioni stampate nelle etichette dei prodotti medici e farmaceutici (*Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* Food and Drug Administration, 2006). L'agenzia americana ha ritenuto i PROs un ottimo strumento e ne ha regolamentato diverse modalità di utilizzo: elaborazione, verifica e modifica degli strumenti di raccolta delle informazioni oltre che valutazione dei dati in essi contenuti. Per poter utilizzare le informazioni contenute nei PROs è necessario elaborare i dati in modo da renderli scientificamente misurabili e catalogabili, cosa non facile (ma certamente possibile), trattandosi di dati soggettivi.

L'impegno della FAVO, dalla validazione italiana dei PRO-CTCAE nella ricerca all'introduzione dei PROs nella pratica clinica

La Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO), compresa la portata innovativa dei PROs come strumenti di rilevazione e di coinvolgimento attivo dei pazienti nel loro percorso di cura, è stata parte di un percorso, iniziato nel 2008 assieme a un gruppo di oncologi, palliativisti, bioeticisti, medici di medicina generale e ricercatori, che ha portato alla stesura di un documento (Erice Statement (6,7), attraverso cui si è dato inizio a un percorso che punta (tra le altre cose) a trovare gli strumenti per fare ricerca sugli aspetti dell'umanizzazione in oncologia e per misurarli.

Il processo di validazione della versione in lingua italiana dei PRO-CTCAE® (Patient Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (8-10) in cui la FAVO ha avuto un ruolo di primo piano è stato realizzato dall'Italian

PRO-CTCAE Study Group costituito nel 2014 e formato, oltre che dalla FAVO, dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli, dalla Fondazione Smith Kline e dai ricercatori dell'Università di Parma e di Milano e di 15 centri oncologici italiani, con il patrocinio di AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e la sapiente guida del Prof. Francesco Perrone dell'INT di Napoli. Nel 2017, a conclusione di un complesso lavoro di traduzione, verifica della comprensibilità e validazione dello strumento, la versione italiana dei PRO-CTCAE è stata messa a disposizione della comunità oncologica di lingua italiana per l'uso nelle sperimentazioni cliniche ed è stata pubblicata ufficialmente sul sito web del prestigioso National Cancer Institute.

L'impegno della Federazione delle Associazioni di Volontariato in Oncologia è poi proseguito in altri progetti, sempre in collaborazione sinergica con le società scientifiche e il mondo della ricerca. Affinché le problematiche connesse alla qualità di vita dei pazienti oncologici siano maggiormente considerate, la FAVO è entrata a far parte del comitato direttivo di due studi clinici destinati a misurare la validità dello strumento (grado in cui misura con precisione il fenomeno) e la responsività (capacità di rilevare un cambiamento) di singoli *item* dei PRO-CTCAE per diverse forme di cancro. Uno di questi è lo studio VIP, promosso dalla Federazione dei Gruppi Oncologici Cooperativi Italiani (FICOG) e ancora in corso. I primi dati, relativi alle pazienti colpite da un tumore al seno, testimoniano una buona risposta in termini sia di validità (superiore al 68%) sia di capacità di cogliere le differenze nel tempo (superiore al 74% per la sintomatologia conseguente al trattamento, la qualità della vita e il disagio psicologico) per le pazienti che ricevono una terapia medica. Questi dati confermano le opportunità che deriverebbero da un maggiore utilizzo dei PROs nella pratica clinica. Un altro è lo studio PROFFIT (11-14), promosso dall'Irccs Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale di Napoli e finanziato da Fondazione AIRC. L'obiettivo dello studio PROFFIT è di valutare i PROs come strumento per descrivere e misurare la tossicità finanziaria causata dal cancro nei pazienti italiani, ipotesi già verificata in due pubblicazioni, da cui si evince che l'utilizzo dei PROs può essere un valido strumento per svelare la portata di questo problema (15) e favorire l'adozione di politiche correttive al fine di tutelare maggiormente i pazienti (16).

PROs dalla validazione all'azione!

Sulla base delle evidenze scientifiche raccolte in questi anni, le associazioni dei pazienti ritengono che i PROs debbano essere utilizzati sempre di più sia in ambito di sperimentazione (PRO-CTCAE) sia in ambito clinico, fino a essere parte integrante dei percorsi di cura e di ricerca. L'evidenza scientifica documenta l'utilità dell'uso dei PROs e i conseguenti benefici per i malati oncologici in termini di:

- maggiore aderenza al trattamento;
- precoce gestione degli effetti collaterali;
- rilevazione dei sintomi o della variazione di parametri biologici che possono essere indicatori precoci di recidiva o di progressione della malattia;

- riduzione degli accessi in Pronto Soccorso e dei ricoveri impropri o comunque evitabili;
- miglioramento della qualità della vita.

Questi aspetti, di cruciale importanza per la cura della malattia e della persona nel suo complesso, si sono tradotti anche in un prolungamento dell'aspettativa di vita. L'utilizzo dei PROs permette infatti di rispondere precocemente e in maniera più mirata ed efficace a eventuali effetti collaterali segnalati dai pazienti. E, se le cure sono più tollerabili, migliorerà anche l'aderenza alla terapia da parte dei malati.

Nonostante la piena presa d'atto dell'efficacia di questo strumento, ribadita anche attraverso le Linee Guida ESMO (17), redatte da un prestigioso gruppo di esperti coordinato dal Prof. Massimo Di Maio e pubblicate nel 2022, la diffusione dei PROs nella pratica clinica rimane però molto limitata, quasi occasionale. Pur riconoscendo l'importanza culturale e l'evidenza di questo approccio, la quasi totalità degli ospedali non ha ancora inserito l'uso dei PROs nella routine della pratica clinica, anche a causa del mancato stanziamento di fondi e di risorse aggiuntive per l'implementazione dei PROs nel percorso terapeutico-assistenziale.

Nelle Linee Guida si dice in maniera molto chiara che non è ipotizzabile dare seguito a questa transizione con il solo personale (medico e infermieristico) attualmente arruolato nei reparti di oncologia. Servirebbe un incremento di personale anche con professionalità specifiche come, per esempio, bioinformatici e data manager. Il sistema necessita anche di interventi di formazione per far comprendere al personale sanitario delle unità operative di oncologia, ma anche ai medici di medicina generale, agli stessi pazienti e ai *caregiver*, l'elevato potenziale che l'utilizzo dei PROs sarebbe in grado di aggiungere al percorso di cura. Un altro limite è di natura tecnica, perché, in molte realtà in cui i PROs sono già in uso, si lavora quasi esclusivamente su supporto cartaceo. Come evidenziato anche nelle Linee Guida europee, invece, è fortemente raccomandato, per non dire imprescindibile, l'uso delle tecnologie digitali per il monitoraggio delle condizioni dei pazienti e per l'elaborazione dei dati (opportunosamente pseudoanonimizzati) a fini di programmazione o di ricerca, un'evoluzione necessaria, ma che rischia di essere limitata dalla carenza di competenze tecnologiche (sia nella classe medica che tra i malati) e dagli ostacoli legati alla tutela della privacy che vanno certamente risolti e rimossi.

La FAVO, con le centinaia di associazioni federate e operanti su tutto il territorio nazionale, continua a promuovere il reale utilizzo dei PROs nella ricerca e nella pratica clinica e a diffondere (anche mediante opuscoli, campagne *social* e pillole video) la conoscenza di questi strumenti il cui uso porta enormi vantaggi sia per i singoli che per la collettività. Le azioni del volontariato oncologico, però, non sono sufficienti a raggiungere questi obiettivi senza un corrispondente impegno da parte delle istituzioni e della comunità scientifica.

Lo stato dell'arte fotografa una situazione in cui anche nell'ambito della sperimentazione clinica l'uso dei questionari per i PROs non è ancora la regola. Purtroppo, si registra

ancora un certo scetticismo rispetto alla valutazione di parametri come la qualità della vita, ritenuta di secondaria importanza rispetto all'esito della terapia. Per riuscire a rendere strutturale l'uso dei PROs nella pratica clinica è importante avviare progetti pilota da realizzare nei centri di cura oncologici, partendo, magari, dalle realtà più attrezzate e ricettive nei confronti di questo tema per poi avviare una serie di attività di formazione tese ad agevolare una diffusione più omogenea dei PROs sull'intero territorio nazionale.

L'obiettivo è arrivare nel minor tempo possibile alla disponibilità di uno strumento che permetta un monitoraggio costante delle condizioni del paziente, nelle diverse fasi del percorso di cura, e che, al momento del confronto con l'oncologo, agevoli la ricostruzione di quanto accaduto nell'intervallo di tempo intercorso tra un controllo e l'altro.

Peraltro, anche alla luce del progressivo incremento dei tassi di sopravvivenza, alcuni disturbi che prima venivano etichettati come banali o di secondo piano, ora non possono essere più trascurati. Anche le indicazioni che arrivano dall'Europa, sia nella Mission on Cancer che nel Piano di lotta contro il cancro, raccomandano attenzione e azioni per garantire il miglioramento della qualità della vita di chi ha avuto una diagnosi di tumore, aspetto da tutelare tanto quanto l'accesso ai servizi di prevenzione e alle migliori terapie disponibili. Continuare a custodire i PROs nel cassetto significherebbe negare ai pazienti quella centralità della persona troppo spesso evocata solo in astratto ma che, nel concreto, sembra ancora difficile da realizzare.

Per diffondere l'uso dei PROs nella ricerca e nella pratica clinica, l'AIOM insieme alla FAVO ha costituito, nell'autunno del 2022, un gruppo di cui fanno parte, oltre agli oncologi medici e ai pazienti, anche i ricercatori (Federation of Italian Cooperative Oncology Groups, FICOG), gli *study coordinators* (Gruppo Italiano Data Manager, GIDM) e gli infermieri. La sinergia tra tutti gli attori del sistema certamente porterà ottimi risultati a vantaggio dei pazienti, della ricerca e della migliore assistenza sanitaria in oncologia.

Conclusioni

L'utilizzo standard dei PROs nella ricerca e nella pratica clinica contribuisce a rendere il paziente protagonista della propria esperienza di vita dopo la diagnosi oncologica e migliora l'alleanza tra medico e paziente. La raccolta e l'interpretazione dei PROs possono ottimizzare la comprensione del vissuto ed essere utili a individuare la strategia terapeutica più adatta a ciascuna persona. Questa strategia in alcuni casi potrebbe non essere la migliore in termini assoluti di efficacia o sopravvivenza, ma può rappresentare la migliore scelta per il paziente in una determinata fase di vita. Le Linee Guida ESMO hanno indicato la via e ora è tempo di passare all'azione.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.



Bibliografia

1. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported outcomes in cancer: a review of recent research and policy initiatives. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(5):278-300. [CrossRef PubMed](#)
2. Basch E, Snyder C, McNiff K, et al. Patient-reported outcome performance measures in oncology. *J Oncol Pract.* 2014;10(3):209-211. [CrossRef PubMed](#)
3. 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(9):dju244. [CrossRef PubMed](#)
4. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):910-915. [CrossRef PubMed](#)
5. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017;318(2):197-198. [CrossRef PubMed](#)
6. 2008 Erice Group. The 2008 Erice statement toward a more humanistic oncology. *J Ambul Care Manage.* 2009 Jul-Sep;32(3):252-8. Erratum in: *J Ambul Care Manage.* 2016 Oct-Dec;39(4):342. [CrossRef PubMed](#)
7. Erice Group: "L'Umanizzazione in Oncologia". *Il Sole 24 Ore Sanità*, 28 Ottobre – 03 Novembre 2008.
8. C. Caminiti, M. Bagnalasta, F. Arpinelli, et al. P14 Cross-cultural adaptation, evaluation and validation of the Patient-Reported Outcomes of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE): a study protocol. *Ann Oncol* 2015;26(S6):vi123–vi131. [CrossRef](#)
9. Riva S, Caminiti C, Iannelli E, et al. S08 Cross-cultural adaptation of the US National Cancer Institute's PRO-CTCAE instrument into Italian for adult cancer patients. *Ann Oncol* 2016;26(S4). [CrossRef](#)
10. Caminiti C, Bryce J, Riva S, et al. Cultural adaptation of the Italian version of the Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Event (PRO-CTCAE®). *Tumori.* 2022 Jun 8:3008916221099558. [CrossRef PubMed](#)
11. F. Perrone, M. Di Maio, E. Iannelli. La centralità del paziente ed evoluzione dei Patient-Reported Outcomes (PROs) nella sperimentazione e nella pratica clinica. PROFFIT – il nuovo strumento per misurare la tossicità finanziaria in: 12° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Osservatorio FAVO sulla condizione assistenziale dei malati oncologici 2020. [Online](#) (Accessed February 2023)
12. S. Riva, J. Bryce, F. De Lorenzo, et al. Development and validation of a patient-reported outcome tool to assess cancer-related financial toxicity in Italy: a protocol. *BMJ Open.* 2019 Sep 9;9(9):e031485. [CrossRef PubMed](#)
13. S Riva, M Di Maio, F Efficace, et al. 1663P Measuring financial toxicity of cancer in the Italian health care system: Initial results of the patient reported outcome for fighting financial toxicity of cancer project (proFFIT). *Ann Oncol* 2019;30(S5):V681. [CrossRef](#)
14. J Bryce, S Riva, M Di Maio, F Efficace, L Frontini, C Gallo, D Giannarelli, V Montesarchio, F De Lorenzo, L Del Campo, E Iannelli, et al. Measuring financial toxicity of cancer in the Italian health care system: Initial results of the patient reported outcome for fighting financial toxicity of cancer project (proFFIT). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:27_suppl, 91-91. [CrossRef](#)
15. Riva S, Arenare L, Di Maio M, et al. Cross-sectional study to develop and describe psychometric characteristics of a patient-reported instrument (PROFFIT) for measuring financial toxicity of cancer within a public healthcare system. *BMJ Open.* 2021;11(10):e049128. [CrossRef PubMed](#)
16. Riva S, Efficace F, Di Maio M, et al. A qualitative analysis and development of a conceptual model assessing financial toxicity in cancer patients accessing the universal healthcare system. *Support Care Cancer.* 2021;29(6):3219-3233. [CrossRef PubMed](#)
17. Di Maio M, Basch E, Denis F, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2022;33(9):878-892. [CrossRef PubMed](#)