

Il valore della qualità di vita e della percezione del malato: l'esperienza dell'oncologo clinico

Quando la qualità di vita diventa fattore di scelta terapeutica in oncologia? Ad oggi, la risposta più onesta che si può dare a questo quesito è: mai... o quasi.

Ma procediamo con ordine, e cerchiamo di capire come mai, al momento, non possiamo dare risposte alternative a questo quesito e come, invece, la situazione potrebbe modificarsi nel prossimo futuro.

Come oncologi, tendiamo a valutare gli esiti del nostro agire all'interno di categorie spesso molto rigide; in particolare, nel valutare l'efficacia dei nostri trattamenti, facciamo riferimento a determinanti il più delle volte inequivocabili, come nel caso della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), facilmente calcolabile e quindi estremamente oggettiva.

Per quanto, soprattutto nell'epoca dei farmaci a bersaglio molecolare, *end-points* alternativi all'OS (e spesso di essa surrogati) come *progression-free survival* (PFS) e, soprattutto, risposte obiettive, abbiano un po' perso in termini di riproducibilità e (soprattutto per quanto riguarda le risposte) anche di rilevanza pratica, quando affrontiamo *end-points* di efficacia, abbiamo solitamente pochi problemi; ci è chiaro cosa vogliamo sapere, come dobbiamo valutare questi *end-points* e cosa fare di tali informazioni nell'ambito del nostro programma terapeutico.

Le cose sono invece decisamente diverse, e meno oggettive, allorché si affrontano problematiche di tollerabilità.

Ad oggi, per valutare la *safety* di un trattamento oncologico, e quindi la sua tollerabilità per i nostri pazienti, ci siamo affidati o alla semplice reportistica analitica degli eventi avversi, reportistica che peraltro realizziamo noi come curanti, oppure a una valutazione estremamente indiretta come quella derivante dalla semplice conta delle modificazioni di

dosi e/o delle interruzioni di trattamento (elementi peraltro estremamente dipendenti dall'*expertise* del singolo medico, oltre che dalle caratteristiche del singolo paziente). Ed è abbastanza evidente come nessuna di queste valutazioni sia in grado di riflettere, in maniera sufficientemente adeguata, quella che è la reale esperienza del singolo paziente.

Se, per la valutazione della risposta, abbiamo dei criteri ben definiti come quelli RECIST, che, per quanto criticati e criticabili, per lo meno per gli studi clinici rappresentano dei punti fermi, per quanto riguarda la valutazione della tossicità il metodo standard è rappresentato dall'applicazione dei *Common Toxicity Criteria* del *National Cancer Institute* (NCI-CTC), criteri assolutamente descrittivi, il cui riconoscimento e la cui gradazione spettano, ancora una volta, al medico, e non al paziente (ovvero al diretto interessato).

Un altro aspetto da non sottovalutare è che, nell'applicazione dei NCI-CTC, in realtà noi andiamo a dare una valutazione di severità soltanto alla peggiore tossicità che ci viene riportata dal paziente, qualcosa che evidentemente non può che essere estremamente limitativo rispetto alla percezione complessiva del paziente di tutto il carico di eventi avversi, più o meno importanti, più o meno severi, più o meno di lunga durata, più o meno cronici, che un trattamento oncologico può indurre.

È pertanto evidente che, così come criticiamo i criteri di valutazione della risposta alle terapie antitumorali, non ci si possa oggi esimere dal criticare anche gli attuali criteri di valutazione delle tossicità, anche e soprattutto nei termini dell'affidabilità di tale valutazione, nonché dell'impatto complessivo di questi eventi avversi sulla vita e la quotidianità dei nostri pazienti.

Troppo spesso non ci rendiamo conto che, per un paziente, un singolo episodio di tossicità severa, ma di breve durata, ha spesso un impatto molto minore rispetto alla cronica persistenza di tossicità di grado inferiore, ovvero alla concomitanza di più tossicità di basso grado, ma che si vanno a sommare tra loro.

Proprio l'esperienza maturata con i farmaci a bersaglio molecolare ci sta gradualmente portando a capire quanto pesante possa essere per un paziente una serie di eventi avversi non particolarmente intensi di per sé, ma che si accumulano potenziandosi vicendevolmente e che perdurano sul lungo periodo; si tratta di qualcosa di radicalmente differente rispetto alle classiche tossicità acute della chemioterapia antitumorale tradizionale, che abbiamo sempre dato per scontato essere peggiori, ma che spesso si risolvevano in tempi molto più rapidi, impattando in maniera molto diversa sulla vita, e la qualità di vita, dei nostri pazienti.

E ancora, gli strumenti che noi utilizziamo per valutare e riportare gli NCI-CTC sono strumenti indiretti, siano essi un esame radiologico (utilizzato, ad esempio, per diagnosticare e graduare una polmonite da everolimus), il semplice esame obiettivo (utilizzato, ad esempio, nel caso di una stomatite), o la nostra interpretazione di un sintomo riportato dal paziente stesso (si pensi, nel caso, alla diarrea).

Per riassumere, e al di là della considerazione che i criteri NCI-CTC non sono stati formalmente validati nell'epoca dei farmaci a bersaglio molecolare, l'utilizzo di questi nuovi farmaci ha cambiato completamente la prospettiva relativa alla valutazione delle tossicità, portando prepotentemente alla ribalta la problematica delle tossicità di basso grado, ma di lunga durata, il problema delle tossicità cumulative, nonché la totale assenza dell'esperienza soggettiva del paziente dalle nostre valutazioni.

Per avvicinarci gradualmente alla reale esperienza del paziente è importante ricordare cosa si intende per 'salute' secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO); salute, infatti, non è semplicemente l'assenza di malattia, ma una condizione di benessere complessivo, fisico, mentale e sociale. E questo ci fa anche ricordare che molto spesso quello che il paziente ci riferisce in termini di tollerabilità a un determinato trattamento antitumorale ha anche molto a che fare con dimensioni estremamente diverse rispetto a quelle alle quali siamo abituati, come quella mentale (o, se preferiamo il termine, psicologica), piuttosto che quella sociale; non possiamo dimenticare come certe tossicità siano percepite in maniera estremamente differente a seconda del contesto sociale: basti pensare, ad esempio, all'impatto che un *rash* cutaneo da erlotinib o da cetuximab può avere in un paziente che svolge un'attività lavorativa pubblica.

Dalla definizione di salute di cui sopra, deriva poi la definizione di *Health Related Quality of Life* (HR-QoL), così come proposta da David Cella, e intesa come un parametro più strettamente correlato alla percezione soggettiva derivante dall'impatto, sul singolo paziente, di trattamenti medici o condizioni particolari proprio su quella salute complessiva così come definita dalla WHO.

Come oncologi, poi, non possiamo dimenticare come il concetto stesso di qualità di vita cambi radicalmente a seconda di quella che è la finalità dei trattamenti che noi mettiamo in atto.

In un *setting* preventivo, dove l'obiettivo clinico è la riduzione dell'incidenza di una determinata condizione morbosa, la qualità di vita deve essere valutata nei termini di un più generale rapporto costo-beneficio o costo-tossicità (che deve ovviamente essere accettabile).

Totalmente diverso è il *setting* del trattamento della malattia metastatica, dove possiamo provare ad estendere l'aspettativa di vita dei pazienti, ma certo non a guarirli; in questo *setting*, considerazioni farmacoeconomiche appaiono sempre più rilevanti a livello di sistema, mentre, a livello di ciascun singolo paziente, il *trade-off* fra quanta tossicità il paziente stesso sia disposto ad accettare e il possibile, conseguente guadagno in termini di aspettativa di vita, assume una rilevanza enorme.

E la situazione cambia ancora più radicalmente nel momento in cui ci si trovi in un *setting* puramente palliativo, dove la terapia non è realisticamente nemmeno in grado di prolungare l'aspettativa di vita, ma è semplicemente finalizzata ad un tentativo di migliorarne la qualità; in questo caso, l'impatto della tossicità di un determinato trattamento va 'pesato' con il carico di segni e sintomi indotti dal tumore.

Noi sappiamo anche che, nonostante esista (e sia stata ampiamente dimostrata), un'associazione fra tossicità e qualità della vita, questa qualità della vita, intesa nei termini della sopra citata definizione data da David Cella, può essere influenzata da tutta una serie di fattori che rendono una valutazione complessiva di questo parametro, solo apparentemente univoco e di facile comprensione, drammaticamente complesso; molti trattamenti oncologici possono infatti alleviare i sintomi indotti dal tumore, con un conseguente impatto positivo sulla qualità della vita; d'altro canto, la tollerabilità individuale di un paziente nei confronti del medesimo evento avverso può essere estremamente variabile, così come può essere anche estremamente variabile la nostra capacità di gestire questi eventi avversi.

Ad esempio, una sindrome mano-piede indotta da inibitori tirosin-chinasici gestita in maniera preventiva e aggressiva da un medico esperto, può avere un impatto sul paziente e la sua qualità di vita molto diverso da quello della medesima sintomatologia, del medesimo grado, ma gestita in maniera molto più blanda, o addirittura non preventivamente prospettata, e adeguatamente spiegata in termini gestionali, al paziente.

Parlando di qualità di vita, abbiamo poi un ulteriore problema pratico, relativo agli strumenti di valutazione attualmente a nostra disposizione. Pur in presenza, infatti, di numerosi questionari validati, composti da innumerevoli *items*, sussiste un enorme problema interpretativo; molto spesso, soprattutto nei pazienti più anziani o di livello socio-economico e culturale più basso, questa serie di domande, spesso di non immediata comprensione e ripetute con formulazioni diverse per garantire - almeno teoricamente - la certezza della risposta, finiscono invece soltanto per creare confusione, rendendo l'interpreta-

zione dei risultati derivanti dall'analisi di questi strumenti alquanto complessa, se non, all'atto pratico, sostanzialmente inapplicabile nella pratica clinica.

Poi c'è l'aspetto, non irrilevante, dell'interpretazione dei risultati di queste analisi; in molti casi, infatti, tale interpretazione appare molto complessa, con risultati che a volte sono tra loro discordanti, senza contare l'annoso problema della frequente divergenza tra ciò che è statisticamente significativo e ciò che è clinicamente rilevante. In tal senso, l'identificazione e la validazione delle cosiddette *minimal important differences* (MID) non ha in realtà aiutato molto, andando semplicemente ad aggiungere nuovi numeri a un'arida e lunga sfilza di altri numeri.

A monte di tutto ciò vi è poi un ulteriore problema, correlato a come può essere misinterpretata, per quanto involontariamente, l'esperienza del paziente. Il passaggio, dal vissuto del paziente alle tabelle degli eventi avversi riportate nelle pubblicazioni degli studi clinici, attraverso tutta una serie di *step* intermedi (la cartella clinica, la *Case Report Form*, il *database* dello studio, ecc.) comporta un elevatissimo rischio di non catturare in maniera adeguata l'esperienza del paziente o addirittura di distorcerla completamente.

Idealmente, questo rischio potrebbe essere del tutto eliminato immaginando una filiera di trasmissione dell'informazione più diretta e lineare, in cui sia il paziente stesso ad inserire la propria esperienza soggettiva, relativa alla tossicità indotta da un determinato trattamento e all'impatto di essa sulla propria qualità di vita, all'interno di un *database*.

Per quanto anche un sistema così diretto possa essere gravato da altre problematiche (su tutte, la possibile difficoltà di un paziente di livello socio-culturale non elevato, o di una certa età, nel familiarizzare con sistemi informatici utilizzati per raccogliere la sua esperienza), una trasmissione lineare e diretta di questo genere appare sicuramente più garantista della correttezza (e quindi della riproducibilità) del dato di tossicità/qualità della vita.

Conseguentemente, l'importanza dell'utilizzo dei cosiddetti *Patient-Reported Outcomes* (PROs) e la valutazione della preferenza dei pazienti, stanno diventando argomenti sempre più attuali e importanti nell'oncologia odierna.

In quest'ottica, per quanto studi di preferenza del paziente abbiano una storia relativamente lunga in oncologia, è indubbio come lo studio PISCES rappresenti una pietra miliare in questo senso; questo coraggioso studio, condotto in pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, ha infatti analizzato la preferenza dei pazienti rispetto a due trattamenti sostanzialmente equi-efficaci.

Al di là della dimostrazione della netta maggior preferenza dei

pazienti per il pazopanib, rispetto al sunitinib, probabilmente il più importante spunto di riflessione derivante da questo studio è il seguente: l'enorme discrepanza esistente tra la percezione del paziente e quanto da noi effettivamente riportato.

Per esempio, andando a vedere la classica tabella che riassume l'incidenza degli eventi avversi (di ogni grado e severi - G3 e 4) per le due diverse sequenze di trattamento, e concentrandosi in particolare sulla *fatigue*, sembrerebbe non esserci sostanzialmente differenza né nell'incidenza complessiva di tutti i gradi di *fatigue* né nell'incidenza della *fatigue* più severa. E invece, nel momento in cui siamo andati a chiedere direttamente ai pazienti la motivazione per la quale ciascuno di loro ha scelto quel determinato farmaco per continuare il trattamento, ci siamo accorti che c'è una enorme discrepanza a favore di un farmaco rispetto all'altro proprio per quanto riguarda l'incidenza della *fatigue* e che tale differenza è stata ragione di scelta di un farmaco rispetto all'altro in una percentuale superiore al 40% dei pazienti.

Tutto ciò dimostra chiaramente, a mio parere, la nostra incapacità, come medici, di interpretare quello che realmente i pazienti provano (e ci riferiscono) e soprattutto di calarci nei loro panni.

Nonostante ciò possa essere dovuto al fatto che noi, come curanti, siamo concentrati sull'aspetto efficacia molto più che sull'aspetto tossicità, sta di fatto che questo problema è chiaramente ancora aperto.

E proprio questo problema è stato da pochi anni recepito dal NCI, che ha lanciato un ambizioso progetto finalizzato a creare dei CTC che siano realmente *patient-reported*, un enorme sforzo che sta iniziando a vedere soltanto ora i primi risultati.

Rimangono tuttavia ancora prive di risposta tutta una serie di domande tutt'altro che triviali, alle quali dovremo cercare di dare una risposta nel corso dei prossimi anni, cercando di implementare i PROs nella nostra pratica clinica: alla luce di quanto emerso dallo studio PISCES, che peso dobbiamo dare alla *Quality of Life*, per come l'abbiamo rilevata fino adesso? I PROs rappresentano veramente il futuro in tal senso? E infine, siamo proprio sicuri di possedere gli strumenti necessari per poter utilizzare appieno questi PROs?

Solo continuando a lavorare sui PROs e la loro applicazione reale potremo rispondere adeguatamente a queste domande, migliorare il rapporto medico-paziente e, soprattutto, traslare una migliore comprensione di ciò che il paziente realmente prova in una migliore strategia terapeutica.