



24 FEBBRAIO 2017

SALA CONGRESSI

Azienda Ospedaliero-Universitaria di PARMA

**L'INTEGRAZIONE DELL'ONCOLOGIA
CON LE CURE PALLIATIVE
NEL PAZIENTE ONCOLOGICO
IN FASE AVANZATA**

Presidenti del Convegno:

Vittorio Franciosi, Francesco Ghisoni

**Valutazione dell'efficacia delle Cure Simultanee sulla qualità di vita dei pazienti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata.
Studio clinico multicentrico randomizzato.**

**V. Franciosi¹, G. Caruso¹, G. Maglietta⁵, C. Degli Esposti³, L. Cavanna², R. Bertè⁷,
G. Bacchini¹, L. Bocchi¹, E. Piva⁴, M. Monfredo², V. Scafuri⁴, P. Di Cesare², B.
Melotti³, M. Sequino⁵, A. Rimanti¹, C. Binovi¹, F. Ghisoni⁶, C. Caminitis⁵.**

1UO Oncologia Medica AOU Parma, 2AUSL Piacenza, 3AOU Bologna, 4AOU Ferrara; 5UO Ricerca e Innovazione, AOU, Parma; 6UO Cure Palliative AUSL Parma, 7AUSL Piacenza



**Questa ricerca è stata finanziata dalla Regione Emilia-Romagna,
nell'ambito del «Programma di Ricerca RER-Università 2013, Area 2,
Codice del Progetto E35E13000030002**

Dottor Vittorio Franciosi

Conflitti d'interesse:

NESSUNO

Progetto Vincitore del BANDO 2013 Programma di ricerca Regione-Università, Area 2 “Ricerca per il Governo Clinico” (2° posto assoluto su oltre 100 progetti)

(approvato con DGR N. 1939 del 16 dicembre 2013, CU di Progetto: E35E13000030002)

Promotore e Sponsor: Regione Emilia-Romagna

Responsabile scientifico: Dott. Vittorio Franciosi, UO Oncologia Medica, AOU Parma

Centro coordinamento: Unità Operativa Oncologia Medica, AOU Parma

Centri partecipanti:

Oncologia Medica, AOU Parma	(Dr. Gianpaolo Bacchini)
Oncologia Medica, AUSL Piacenza	(Dr. Luigi Cavanna)
Oncologia Medica, AOU Bologna	(Dr.ssa Barbara Melotti)
Oncologia Medica, AOU Ferrara	(Dr. Erico Piva)
Cure Palliative AUSL Parma	(Dr. Francesco Ghisoni)
Cure Palliative AUSL Piacenza	(Dr.ssa Raffaella Bertè)

Responsabile analisi statistica: Dr.ssa Caterina Caminiti, UO Ricerca e Innovazione, AOU Parma

Prospetto analitico degli investimenti (in euro)

CAPITOLI DI SPESA	UOC Oncologia	UOC Ricerca Innovazione	UOC Cure Palliative	UOC Oncologia	UOC Oncologia	UOC Oncologia	TOTALE
	AOU Parma	AOU Parma	AUSL Parma	AUSL Piacenza	AOU Bologna	AOU Ferrara	
COORDINAMENTO	2000	-	-	-	-	-	2000
PERSONALE	120.000 n.1 medico n.1 infermiere n.1 data manager	10.000 n.1 statistico	-	20.000 n.1 psicologo	48.000 n.1 medico	20.000 n.1 infermiere	218.000
ATTREZZATURE	100	-	1400	-	-	-	1500
SERVIZI	9700	3200	1400	1400	1400	1400	18500
OVERHEAD	13180	1320	280	2140	4980	2140	24000
TOTALE	144980	14520	3080	23540	54340	23540	264.000

Presupposti Razionali

- **Le Cure Palliative** comprendono non solo il controllo dei sintomi ma la **presa in cura globale del paziente e della sua famiglia**
- Le Cure Palliative migliorano qualità della vita, sopravvivenza e appropriatezza dei trattamenti di fine vita
- **Negli ultimi anni**, studi hanno dimostrato l'efficacia delle **Cure Palliative Precoci e Simultanee (CPPS)**, cioè le CP effettuate precocemente e **contemporaneamente al trattamento oncologico attivo**.

Disegno dello Studio

Arruolamento

Dicembre 2014 – Marzo 2016

CRITERI DI ELEGIBILITA'

Diagnosi, entro le precedenti otto settimane, di carcinoma localmente avanzato inoperabile o metastatico di origine:

- polmonare (NSCLC)
- gastrico
- pancreatico
- biliare

Candidato a chemioterapia di I linea

ECOG PS 0-2

Aspettativa di vita >3 mesi

Età ≥18 anni

Consenso informato scritto

Questionario FACT-G compilato

Parma
Piacenza
Bologna
Ferrara

R
A
N
D
O
M

1:1

281 pazienti

Terapia Oncologica Standard (TOS)
(Braccio di Controllo)
(139 pz)

Terapia Oncologica Standard (TOS)
+
Cure Palliative Precoci e Simultanee (CPPS)
(Braccio Sperimentale)
(142 pz)

Caratteristiche dell'Intervento di Cure Palliative Precoci e Simultanee

Prima visita del Team di CP entro 3 settimane dall'arruolamento e poi almeno ogni tre settimane per 6 mesi

Visite aggiuntive a discrezione del paziente, dell'oncologo o del Team di CP

Struttura dell'intervento uguale in tutti i Centri (secondo lo schema adottato da J.Temel nello studio del NEJM 2010)

Particolare attenzione alla valutazione dei **sintomi fisici**, ai **problemi psico-sociali**, agli **obiettivi della cura**, al **processo decisionale** e ai **bisogni individuali del paziente e dei familiari**

Il tempo delle visite non è stato standardizzato (prima visita circa 45-60'; visite di follow-up 20-40').

End Point Primario

- **Qualità della Vita** misurata con il questionario **Functional Assessment of Cancer Therapy–General (FACT-G)**
- 27 domande che valutavano molteplici aspetti della qualità della vita: fisico (7 domande), sociale e familiare (7), emozionale (6), benessere funzionale (7), riferiti alla settimana precedente
- Punteggio da 0 = "per niente" a 4 = "molto". Il punteggio totale del FACT-G è la somma dei punteggi delle 4 sotto-scale e varia da 0 a 108 (i punteggi più alti sono migliori)
- Questionario auto-valutato con l'aiuto dell'infermiera, se richiesta dal paziente

L'end point primario dello studio era la differenza della modifica dello score del FACT-G, dal basale (T0) a 12 settimane (T1), nei due gruppi di studio

Analisi Statistiche

- Per rilevare una differenza significativa, tra i due gruppi, nella modifica dello score del FACT-G a 12 settimane, di almeno 6,5 punti, abbiamo usato il t-test a due code.
- Fissato $\alpha = 0,05$ e $1-\beta = 0,8$, la dimensione del campione richiesta era di 243 pazienti, incluso un 30% di pazienti persi al follow-up, nell'ipotesi che la sopravvivenza a 12 settimane sia pari all'80%

Randomizzazione

- La randomizzazione è stata effettuata con il software SAS, per garantire la riproducibilità
- La randomizzazione è stata stratificata per Centro di reclutamento, per assicurare il bilanciamento
- Le liste sono implementate in un sistema di raccolta dati e web-CRF, per garantire l'occultamento della sequenza

Caratteristiche dei Pazienti

Variabile	TOS 139 pz	CPPS 142 pz
ETA' (mediana)	68	68,5
TUMORE		
Polmone (NSLC EGFR-WT)	81 (59%)	82 (58%)
Pancreas	29 (20%)	31 (22%)
Stomaco	26 (19%)	18 (12%)
Vie Biliari	3 (2%)	11 (8%)
SESSO		
Femmine	53 (38%)	45 (32%)
Maschi	86 (62%)	97 (68%)
STATO CIVILE		
Sposato/Convivente	92 (66%)	109 (77%)
Single	13 (9%)	10 (7%)
Divorziato o Separato	13 (9%)	9 (6%)
Vedovo	21 (15%)	14 (10%)
PS ECOG		
0	43 (31%)	48 (34%)
1	88 (63%)	86 (61%)
2	8 (6%)	8 (5%)
STADIO		
Metastatico	126 (91%)	130 (92%)
Localmente avanzato inoperabile	13 (9%)	12 (8%)
FACT-G BASALE		
Valuabili	139 (100%)	142 (100%)
FACT-G SCORE media (SD)	71.3 (14.3)	70.7 (13.3)

**Nessuna
differenza
statisticamente
significativa
fra i due gruppi**

Caratteristiche dei Centri Oncologici Partecipanti

- Quattro Centri Oncologici della Regione Emilia-Romagna (Parma, Piacenza, Bologna e Ferrara)
- European Society of Medical Oncology (ESMO) Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative care (ESMO-DC-IOPC).
 - Soddisfano i 13 criteri di accreditamento OMS sull'erogazione delle cure palliative ai pazienti oncologici riguardo: integrazione (1-2), requisiti (3-4), erogazione dei servizi (5-11), ricerca (12) e formazione (13).

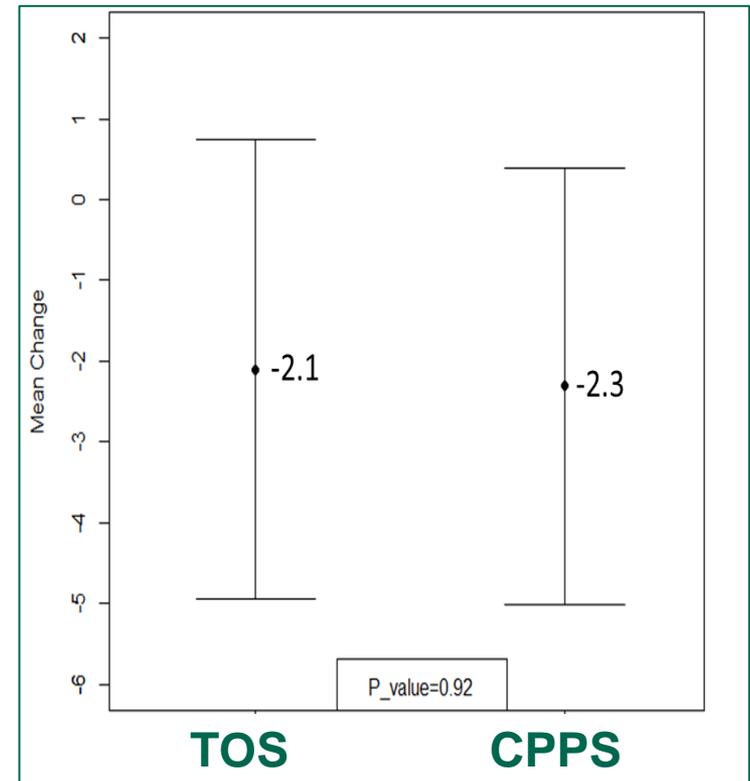
Caratteristiche del Team di Cure Palliative

- Team di CP composto da medico e infermiera.
- Medici con doppia certificazione in Oncologia e Cure Palliative.
- In tre su quattro dei Centri Oncologici il medico era coinvolto prevalentemente, ma non a tempo pieno, nelle CP.
- Infermiere con certificazione di esperte in CP coinvolte a tempo pieno nelle CP

Risultati

Differenza nella modifica del FACT-G Score, dal Basale (T0) alla 12^o settimana (T1) nei due gruppi

Tempo	TOS (105 pz) FACT-G Score Media (SD)	CPPS (110pz) FACT-G Score Media (SD)	P
T0	71.7 (14.7)	72.7 (12.5)	0.58
T1	69.6 (15.5)	70.4 (15.6)	0.69
Modifica della media del FACT-G da T0 a T1	-2.1 (14.7)	-2.3 (14.3)	0.92



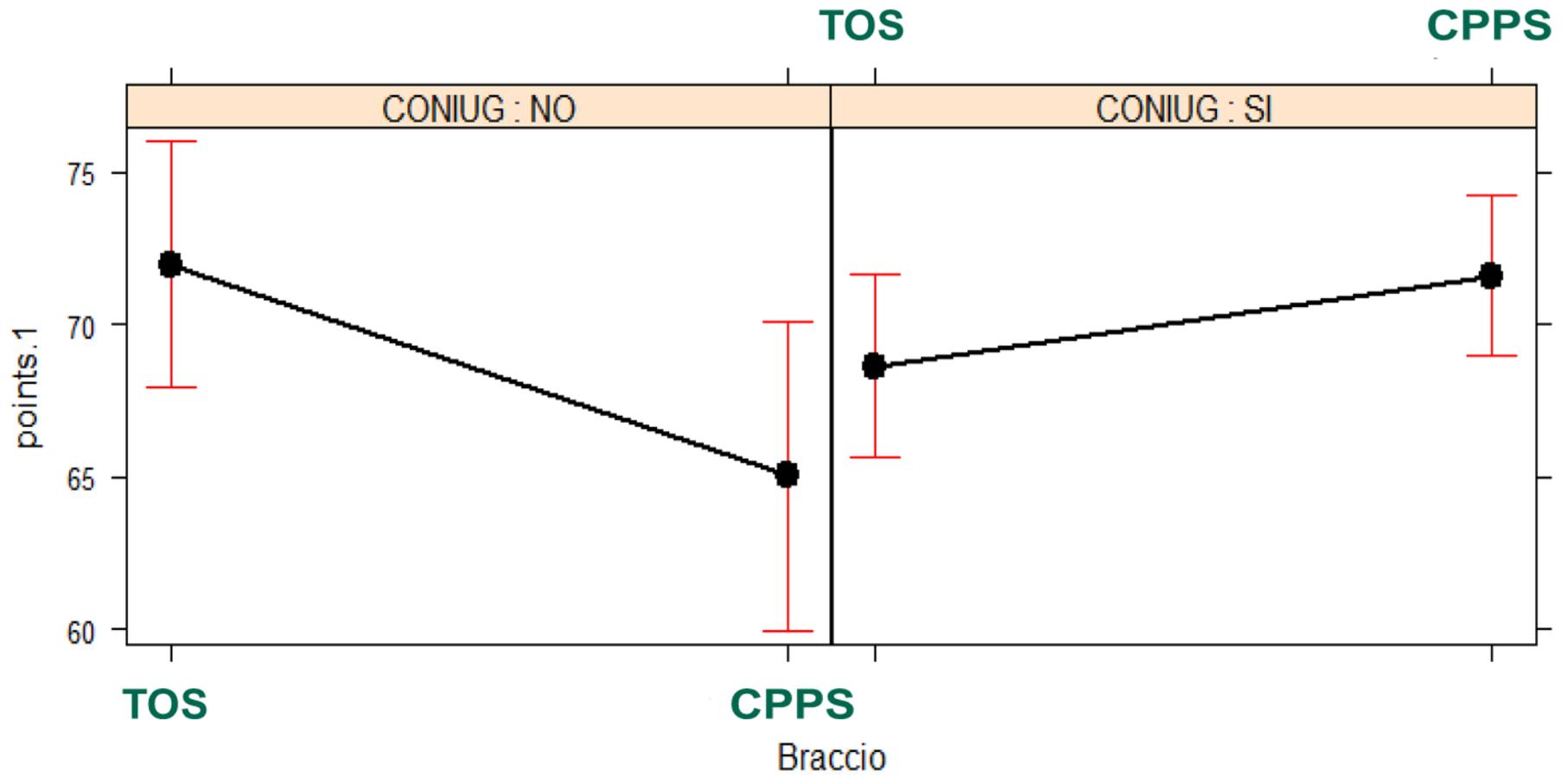
ANALISI MULTIVARIATA POST-HOC ESPLORATIVA

Dall'analisi risulta che le **CPPS** sembrano «funzionare» meglio nei pazienti con **tumore al polmone** e nei **pazienti coniugati/conviventi**

Esito Fact-G (T1-score)	Variabile	β	P-value
	Tumore al Polmone	-5.23	0.03
	Coniugato/Convivente	-9.91	0.01

Risultati

Ruolo dello Stato Maritale



End Point Secondari

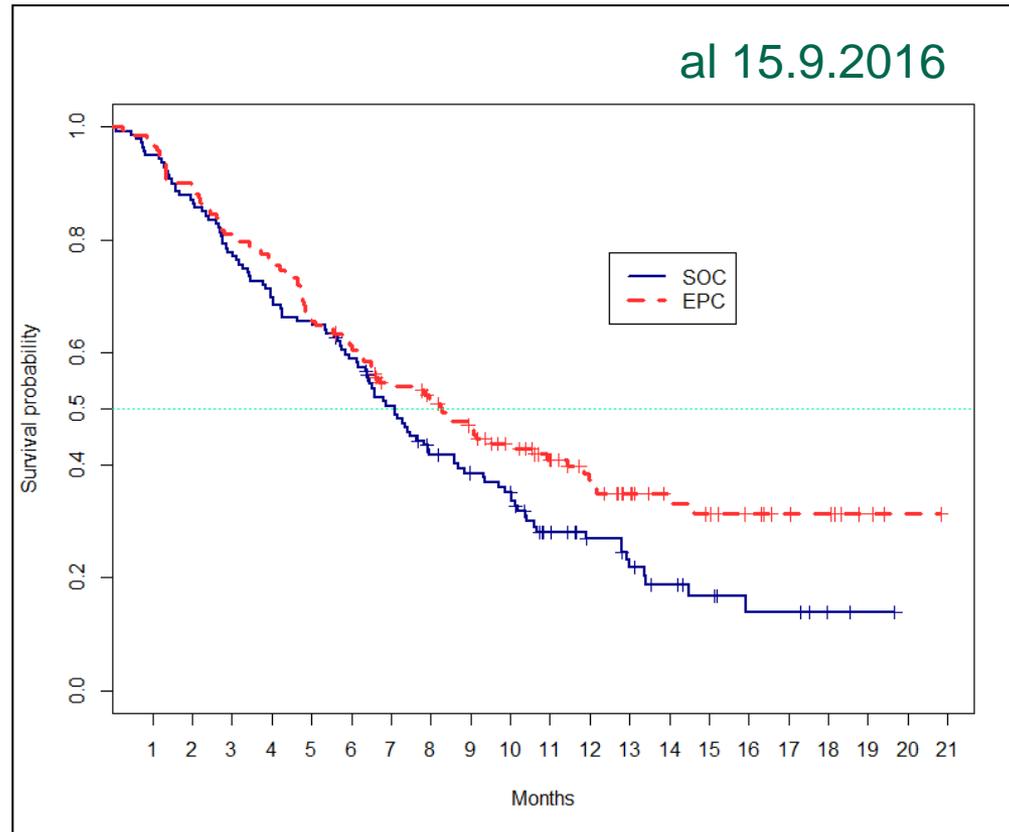
Sopravvivenza globale (OS)

Appropriatezza delle cure di fine-vita:

- percentuale dei pazienti deceduti, che nei 30 giorni precedenti la ricevuto la chemioterapia (dati non ancora elaborati)
- percentuale dei pazienti deceduti, che nei 30 giorni precedenti la stati ricoverati in ospedale (dati non ancora elaborati)
- percentuale dei pazienti deceduti, che nei 30 giorni precedenti la morte è andato al pronto soccorso (dati non ancora elaborati)



Curve di Kaplan–Meier della Sopravvivenza Mediana nei due Gruppi



Conclusioni

- **In questo studio, le Cure Palliative Precoci non hanno migliorato la qualità di vita a 3 mesi, misurata con FACT-G, nei pazienti con carcinomi avanzati del polmone (NSC -WT-EGFR), stomaco, pancreas e vie biliari.**
- **Non sono state osservate differenze significative legate a età, sesso, stadio o Performance Status**
- **Lo stato maritale e la diagnosi di tumore al polmonare sembra avere un ruolo importante e potrebbe essere utilizzato nella selezione dei pazienti**
- **La percentuale di pazienti sopravvissuti dopo sei mesi non differiva tra i due gruppi ma la sopravvivenza mediana sembra essere maggiore nei pazienti trattati con le Cure Palliative Precoci e Simultanee**
- **L'analisi dei dati riguardanti l'adeguatezza delle cure di fine vita sono in corso.**

Possibili limiti

- Eterogeneità della popolazione in termini di sedi tumorali e «diluizione» dell'effetto positivo delle CPPS
- Bassa percentuale di pazienti con ECOG PS scaduto (PS2)
- Profilo ESMO-DC-IOP e «diluizione» dell'effetto positivo delle CPPS (maggiore attitudine degli oncologi per le CP?)
- Scelta del FACT-G (non tumore-specifico) e «sottovalutazione» degli aspetti fisici della qualità di vita
- Misurazione della qualità di vita dopo 3 mesi e limiti (4-6 mesi?)

Risultati degli Studi Clinici Randomizzati pubblicati sull'efficacia delle Cure Palliative Precoci

N	Autore	Rivista	Anno	N. pz Tipo Tumore	End-Point Primario Qualità di Vita	End-Point Secondario Sopravvivenza
1	Bakitas M	JAMA	2009	322 GI, Polmone, GU, mammella	Positivo a 1 anno (FACIT-Pal)	Negativo 14 v 8.5 mesi (P= NS)
2	Temel J	NEJM	2010	151 Polmone	Positivo a 3 mesi (FACT-L+LCS)	Positivo 11.6 v 8.9 mesi (P= .02)
3	Zimmermann C	Lancet	2014	461 Polmone, GI, GU, mammella	Negativo a 3 mesi (FACIT-Sp)	ND
4	Bakitas M	JCO	2015	207 Vari tumori metastatici	Negativo a 3 mesi (FACIT-Pal)	Positivo 1 anno 63% vs 48% (P= .038)
5	Maltoni M	EJC	2016	207 Pancreas	Positivo a 3 mesi (FACT-Hep+HCS)	Negativo A 1 anno 38% vs 32% (P= NS)

Spunti per ricerche future

- **Nonostante siano stati condotti 6 RCT, sono necessari altri trial su popolazioni di pazienti selezionati per la più alta probabilità di ottenere benefici**
- **Ciò consentirebbe di ottimizzare le risorse e ridurre il rischio di diluizione dell'effetto**
- **Occorre che la QoL venga misurata con strumenti specifici per sede tumorale**
- **Gli studi devono esplicitare a priori i criteri di inclusione dei centri e descrivere accuratamente l'analisi del contesto (organizzazione, risorse disponibili, strumenti, tempistiche ...) per consentire la riproducibilità degli esiti, la confrontabilità tra gli studi e la trasferibilità in un contesto pratico.**

Ringraziamenti

Regione Emilia-Romagna

Direzioni delle Aziende Sanitarie partecipanti

**A tutti i Medici Oncologi, Palliativisti, Infermieri,
Data Manager, Psicologi dei Centri partecipanti:**



UO Oncologia Medica, AOU di Parma: Dr. Gianpaolo Bacchini, Dr.ssa Anita Rimanti, IP Letizia Bocchi, IP Cinzia Binovi, Data Manager Dr. Giuseppe Caruso

UO Oncologia Medica, AUSL di Piacenza: Dr. Luigi Cavanna , Dr.ssa Pamela Di Cesare, Dr.ssa Michela Monfredo

UO Oncologia Medica, AOU di Bologna: Dr.ssa Barbara Melotti, Dr.ssa Claudia Degli Esposti;

UO Oncologia Medica, AOU di Ferrara: Dr. Erico Piva, IP Valentina Scafuri

UO Cure Palliative AUSL di Parma: Dr. Francesco Ghisoni

UO Cure Palliative AUSL di Piacenza: Dr.ssa Raffaella Bertè

UO Ricerca e Innovazione, AOU di Parma: Dr.ssa Caterina Caminiti, Dr Giuseppe Maglietta, Dr.ssa Rossella Zucchelli, Dr Manuel Sequino

Ai Pazienti, ai loro Familiari e ai loro Medici di Medicina Generale