

MODELLI INTERDISCIPLINARI D'INTERVENTO PER LA CURA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI IN ETÀ GERIATRICA

Umberto Tirelli

Dipartimento di Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano

Riassunto del progetto

L'approccio diagnostico terapeutico tradizionale non può più essere considerato sufficiente per garantire al paziente anziano l'accesso ai mezzi diagnostici e alle terapie oncologiche più innovative in grado di garantire equità di trattamento.

L'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano ha, sin dalla fine degli anni '80, promosso l'integrazione delle metodologie proprie della geriatria con quelle più innovative della diagnosi e cura in campo oncologico per la realizzazione di programmi terapeutici nell'ambito dell'oncologia geriatrica. In particolare, è stato creato un gruppo di studio multicentrico collaborativo che ha realizzato e validato uno strumento di Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) in oncologia. La VGM è considerata un processo diagnostico interdisciplinare che ha l'intento di individuare le condizioni mediche, psicosociali, funzionali di tutti i pazienti anziani fragili permettendo uno screening indispensabile per l'organizzazione del programma di cure e per l'ingresso in protocolli specificamente studiati per l'anziano anche fragile e vulnerabile e per il monitoraggio delle modificazioni cliniche nel tempo sottraendo la cura dell'anziano con cancro da un pericoloso empirismo che spesso si risolve in un sovra o sottotrattamento.

Il numero di persone anziane arruolate in protocolli clinici di ricerca, fonte necessaria per l'*evidence based medicine*, non sono rappresentative della reale popolazione anziana considerati i dati demografici attuali. I dati disponibili attualmente dalla letteratura internazionale sembrano suggerire che se da un lato solo persone anziane particolarmente selezionate possono avere accesso alle terapie più innovative, dall'altra gli eventi avversi correlati alla terapia aumentano con l'aumentare dell'età e non sono correlabili a variabili note.

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi per definire Linee Guida Nazionali di terapia per le più diffuse neoplasie della persona anziana. Attraverso l'inclusione in protocolli di ricerca clinica di pazienti anziani in un numero che ne garantisca la rappresentatività, il progetto intende contribuire a:

- definire l'età biologica dell'anziano e individuare fattori predittivi delle tossicità e di risposta alla terapia farmacologica;
- identificare le aree di criticità che impediscono ai pazienti anziani con cancro il pieno accesso ad efficaci ed efficienti procedure di diagnosi, cura e assistenza;
- standardizzare percorsi diagnostici e terapeutici;
- ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della chemioterapia, con miglioramento dell'outcome e riduzione delle tossicità;

Stato generale di sviluppo del progetto e conseguimento dei risultati

Per quanto riguarda le attività previste nei primi tre anni di attività si sono raggiunti i seguenti risultati:

1. Attivazione di una Unità di Valutazione Geriatrica (UVG) e screening di tutti i pazienti eleggibili attraverso valutazione clinico funzionale secondo i parametri della Valutazione Geriatrica Multidisciplinare (VGM)

Si tratta di un team multidisciplinare, nel cui ambito le singole figure professionali interagiscono – ciascuno con la propria competenza – per delineare il profilo clinico funzionale della persona anziana. L'UVG è formata da un medico esperto in oncogeriatrica, un infermiere di ricerca e uno psicologo. L'UVG si riunisce presso l'ambulatorio dedicato di Oncologia Geriatrica.

La valutazione prevede: accoglimento del paziente e del/i *caregiver*; intestazione di cartella geriatrica; prelievi ematochimici per lo studio delle anemie, delle patologie croniche associate, delle riserve d'organo e per la creazione di una banca di materiale biologico; colloquio psicologico-clinico; valutazione infermieristica; valutazione clinico-strumentale cardiologica; somministrazione dei test; scale di performance.

Per quanto riguarda lo strumento di *assessment*, il *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) viene considerato lo strumento *gold standard* per lo studio delle diversità nella popolazione anziana. Il principale limite della CGA è legato al tempo necessario per la sua somministrazione. La VES-13 (Saliba *et al.*, 2001) invece ha evidenziato un buon valore predittivo nella popolazione anziana generale, ma non è ancora stata confrontata rispetto al *gold standard* CGA nell'ambito della popolazione oncologica.

Nell'ambito del Progetto l'UO dell'Istituto Oncologico Veneto coordinato da Silvio Monfardini si è occupata di valutare sensibilità, specificità, valore predittivo della VES-13, rispetto allo strumento CGA considerato *gold standard* nell'identificare i pazienti anziani oncologici vulnerabili o fragili.

Nel corso dei primi tre anni di sviluppo del Progetto, sino a ottobre 2010 sono stati arruolati 126 pazienti, l'età mediana era di 76 anni, le femmine in maggioranza (82%). Le sedi primitive di tumore più frequenti sono stati carcinoma della mammella (73%) e carcinomi gastro-intestinali (13%).

79 pazienti (60.2%) sono stati capaci di completare la VES-13 autonomamente, 11(8.7%) pazienti hanno chiesto aiuto per alcune domande mentre in 35 casi (27.8%) il questionario è stato compilato completamente dall'infermiera di ricerca.

Secondo la VGM, 53 pazienti (57%) sono risultati Fit, e 40 Vulnerabili/Fragili (43%). La sensibilità e specificità di rilevare Vulnerabilità/Fragilità in confronto con la VGM sono state rispettivamente il 62% e il 71%. Il valore predittivo positivo e negativo sono state per entrambe il 67% (Tabella 1).

Tabella 1. Risultati comparativi dell'analisi mediante VES-13 e CGA

VES-13	CGA			Totale
	Buone condizioni	Vulnerabili	Fragili	
Favorevole (Score ≥ 3)	46 (71%)	17 (55%)	6 (20%)	69 (55%)
Sfavorevole (Score ≤ 3)	19 (29%)	14 (45%)	24 (80%)	57 (45%)
Totale	65 (100%)	31 (100%)	30 (100%)	126 (100%)

Si è potuto, inoltre, notare che la VES-13 riduce in maniera significativa il tempo della valutazione geriatrica ma un terzo circa dei pazienti anziani ha avuto problemi significativi nel compilare il questionario, sembrerebbe inoltre sino ad ora che la VES-13 abbia la sensibilità e una specificità non del tutto soddisfacente.

2. *Arruolamento nuovi casi*

Dal febbraio 2007, data di attivazione dell'UVG, a ottobre 2010 sono stati valutati 428 pazienti anziani presso il CRO di Aviano e 126 presso l'UO dello IOV di Padova per un totale di 554 pazienti anziani affetti da tumore come indicato:

- a. Carcinoma mammella (233);
- b. NHL - MM (91);
- c. Carcinoma polmone (96);
- d. Carcinoma rene (36);
- e. Altre patologie (98);

3. *Attivazione di percorsi terapeutici*

Abbiamo provveduto a pianificare programmi terapeutici diversificati in base a patologia, determinazione molecolare, fattori prognostici e quindi ad avviare specifici modulato in base alla VGM e a appartenenza a gruppo di rischio determinato al fine di promuovere l'inclusione dei pazienti anziani in protocolli sperimentali di ricerca clinica e facilitare l'accesso alle cure anche degli anziani fragili rappresentativi della popolazione anziana sono 7 diversificati per patologie come riassunto di seguito:

- a. Pianificazione terapeutica con CHOP/CEOP/CVP/CEO e Rituximab sulla base della valutazione della funzionalità (ADL-IADL);
- b. Esperienza di trapianto autologo in pazienti anziani affetti da linfoma non hodgkin, Linfoma di Hodgkin e Mieloma Multiplo in base a VGM;
- c. "Sorafenib in RCC elderly cancer patients (ECP): A mono - institutional experience". Studio di fase II di trattamento con sorafenib di pazienti anziani affetti da cancro del rene metastatico selezionati con valutazione geriatrica multidimensionale (VGM);
- d. "Multidimensional Geriatric Assessment (MGA) guided Front line Treatment of Elderly patients with stage III IV Non Small Cell Lung Cancer: Optimizing survival and tolerability with Pemetrexed monotherapy";
- e. "Indicatori funzionali e strumentali cardiologici predittivi di tossicità in pazienti anziani affetti da cancro in trattamento sistemico (ormonale, chemioterapico, farmaci biologici). Studio monoistituzionale";
- f. "Piper Fatigue Scale-r versione italiana: Studio di validazione di una scala della fatigue nella popolazione anziana affetta da cancro";
- g. "Chemotherapy Adjuvant Study for Women at Advanced Age (Protocollo CASA)" Coordinating Group: IBCSG.

4. *Creazione di una scheda informatica per la raccolta e gestione dei dati a cura dell'Unità di biostatistica del CRO per la raccolta di dati e messa a punto di un database.*

In collaborazione con l'Unità di Biostatistica si è creato una scheda informatica per la raccolta ed elaborazioni dati dell'attività del progetto. Tutto il programma di oncologia geriatrica è supportato ora da una cartella informatica estesa a tutte le UO coinvolte nel progetto. Il supporto informatico è un progetto originale dell'Istituto ideato specificamente con la finalità di creare un data base per l'anziano oncologico.

5. *Raccolta di dati e messa a punto di una banca di materiale biologico (cellule, DNA, siero, plasma)*

Sono stati create due biobanche parallele presso la SOS di Microbiologia e presso la SOS di Patologia Clinica per lo studio di biomarkers associati a tumori nell'anziano. Attualmente le due sieroteche conservano materiale congelato di tutti i pazienti entrati in studio. Sono in corso le prime valutazioni sulla quota di pazienti trattati con farmaci biologici a bersaglio molecolare. Sono ora incorso di elaborazione i dati relativi a determinanti metabolici predittivi di tossicità.

6. *Congresso Nazionale del Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica:*

A novembre 2010 si è tenuto presso il centro di Riferimento Oncologico di Aviano il IV Congresso Nazionale del Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica con l'obiettivo principale di fornire un aggiornamento completo del trattamento del paziente oncologico anziano con particolare riferimento alle terapie innovative.

Articolazione del progetto

L'articolazione del WP3 è descritta nella Tabella 1.

Tabella 1. Articolazione del WP3 - Modelli interdisciplinari d'intervento per la cura dei pazienti oncologici in età geriatrica

Proponente (Responsabile scientifico del WP)	Ente di appartenenza dell'Unità Operativa	Responsabile scientifico dell'Unità Operativa
CRO (Umberto Tirelli)	IOV	Silvio Monfardini
	CRO	Lucia Fratino
	CRO	Diana Crivellari

Pubblicazioni conseguite nell'ambito del progetto

Il progetto ha prodotto le seguenti pubblicazioni:

1. Annunziata MA, Muzzatti B, Mella S, Narciso D, Giacalone A, Fratino L, Tirelli U. The revised piper fatigue scale (pfs-r) for italian cancer patients: a validation study. *Tumori* 2010;96:276-81.
2. Bearz A, Berretta M, Cappellani A, Lleshi A, Berto E, Fratino L, Tirelli U. Biomarkers in lung cancer. *Front Biosci* 2010;2:1099-104.
3. Crivellari D, Fratino L. Special populations: elderly patients. *Cancer Treat Res* 2009;151:299-315.
4. Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F, Fratino L, Scalone S, Veronesi A. Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:92-8.
5. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, *et al.* Letrozole compared with tamoxifen in elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the Big 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1972-9.
6. Fratino L, Bearz A, Simonelli C, *et al.* Targeted agents in the treatment of elderly cancer patients (ECP) according to Comprehensive Geriatric Evaluation: a mono-institutional experience. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 8):viii209.
7. Fratino L, Bearz A, Simonelli C, *et al.* Use of targeted agents in elderly cancer patients according to the CGA. 44th Annual Meeting, Chicago. *J Clin Oncol* 2008;26(15):20619.

8. Fratino L, Crivellari D, Giacalone A, *et al.* Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) at the Centro di Riferimento Oncologico, Aviano - National Cancer Institute - in treatment planning for senior adults with cancer: preliminary results. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;72(1):S28.
9. Fratino L, Simonelli C, Bearz A, *et al.* Targeted agents (TA) in the treatment of elderly cancer patients (ECP) according to Comprehensive Geriatric Assessment (CGA): a mono-institutional experience. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 9):ix121.
10. Fratino L, Simonelli C, Giacalone A, *et al.* Use of Sorafenib in elderly patients affected by metastatic renal cell carcinoma according to the use of CGA. 9th SIOG Meeting, Montreal. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2008;68(2):S46.
11. Giacalone A, *et al.* Assessing cancer-related fatigue: The psychometric properties of the Revised Piper Fatigue Scale in Italian cancer inpatients. *Support Care Cancer* 2009 Sep 26 (online prima della stampa).
12. Giacalone A, *et al.* Can the caregiver replace his/her elderly cancer patient in the physician-patientline of communication? *Support Care Cancer* 2008;16(10):1157-62.
13. Giacalone A, *et al.* Cancer in the elderly: The caregivers' perception of senior patients' informational needs. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49(2):e121-5.
14. Giacalone A, Fratino L, Polesel J, *et al.* The family burden of elderly cancer patient. Preliminary results. 10th SIOG Meeting, Montreal. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;72(1):S54.
15. Giacalone A, Fratino L, Polesel J, *et al.* Depression risk in elderly cancer patients. 10th SIOG Meeting, Montreal. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;72(1):S55.
16. Simonelli C, Fratino L, Giacalone A, *et al.* Comprehensive geriatric assessment a screening tool for target-therapy treatment decision in elderly patients affected by metastatic renal cell cancer: a prospective study. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 8):viii210.
17. Tirelli U, Balzarotti M, Uziel L, *et al.* Comprehensive geriatric assessment-adapted chemotherapy in elderly patients (> 70 years) with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 4):iv148.