

# ***Valutazione dell'appropriatezza delle procedure di follow up in Oncologia Ginecologica***

***Studio TOTEM: Studio clinico  
multicentrico  
controllato randomizzato  
tra due regimi di follow up  
a diversa intensità di esami  
nelle pazienti trattate  
per Carcinoma dell' Endometrio.***

*Rete Oncologica Piemonte - Valle d'Aosta  
Ministero della Salute*

***Gruppo Studi Relazionali***



***Gruppo di lavoro: S. Mazzola, P. Mosconi, L. Baruffaldi, S. Faccio,  
D. Bardelli, A. Panebianco, A. Carrozzo.***



*Ministero della Salute*

## Background

Da parecchi anni la medicina ha iniziato a prendere in considerazione, come elemento di giudizio dell'efficacia della sua azione, la valutazione della Qualità della Vita, per lo più come endpoint secondario. Questo fenomeno ha avuto luogo come risultato di più fattori : le tecnologie moderne hanno permesso di curare meglio un numero sempre crescente di persone ed hanno portato alla cronicizzazione di molte malattie prima rapidamente mortali, l'invecchiamento della popolazione significa analogamente un grande numero di malati cronici e cioè non in grado di raggiungere una guarigione, l'aumentata sopravvivenza per pazienti affetti da varie malattie significa gravi effetti collaterali o situazioni altamente invalidanti. Si è arrivati in questo modo alla presa di coscienza che è sicuramente importante prolungare la vita delle persone, ma che è analogamente importante metterle anche nella condizione di vivere bene o dignitosamente la vita che si prolunga grazie alla medicina. Inoltre lo sviluppo tecnologico verificatosi negli ultimi decenni ha comportato un *incremento dei costi dell'assistenza sanitaria* tale che, la maggior parte dei Paesi Occidentali, nei quali l'assistenza assorbe una parte rilevante delle risorse disponibili, ha crescenti difficoltà a farvi fronte; sono nati quindi metodi di valutazione delle prove di efficacia inerenti le varie procedure diagnostico-terapeutiche ed il concetto di evidence based medicine, ma si è anche diffusa una maggior attenzione alla qualità di vita dei pazienti sottoposti a trattamento ed a successivo follow-up con lo scopo di ottimizzare il management di molte patologie.

Nel tentativo di dare una risposta alla richiesta di risposte oggettive anche in termini di gradimento e qualità della vita si sono sviluppati, nel corso degli anni, numerosi questionari. Prima di questo è nata una discussione accesa per la definizione di qualità della vita: nel 1988 Lehman sosteneva che la qualità di vita è costituita da tre componenti, *le caratteristiche personali, le condizioni di vita in diversi settori dell'esistenza e la soddisfazione per le condizioni di vita in questi diversi settori*. Il superamento di questo modello si è fatto con lo sviluppo delle teorie della motivazione umana, secondo le quali l'uomo sarebbe guidato o motivato dai suoi bisogni, il soddisfacimento dei quali sarebbe fonte di soddisfazione e di adattamento sociale: il livello di qualità di vita sarebbe tanto più elevato quanto più numerosi sono i bisogni soddisfatti (Hunt e McKenna, 1992). Nel 1952 si è così

arrivati alla definizione ufficiale della WHO secondo cui la qualità di vita è "*la percezione che ciascuna persona ha della propria posizione nella vita, nel contesto dei sistemi culturali e di valori nei quali è inserito e in relazione alle proprie finalità, aspettative, standard ed interessi*". Dal momento che ci si trova di fronte ad un argomento molto ampio si è diviso in due piani, uno generale e l'altro specifico: il primo è il *global quality of life - GQOL*, mentre quello specifico fa riferimento alle condizioni di salute *health-related quality of life - HRQOL*.

Gli strumenti "generici" non facendo riferimento ad alcuna patologia specifica o ad alcuna particolare popolazione di pazienti, sono i più usati per condurre indagini sulla salute e per confrontare condizioni patologiche diverse. L'HRQOL può essere definita come il grado di soddisfazione o di benessere per la propria vita in rapporto allo stato di salute ed allo stato funzionale e rappresenta il tentativo di determinare come le variabili che fanno parte della dimensione "salute" correlino con quelle dimensioni della vita che sono state riconosciute come importanti nella popolazione generale (HRQOL generica) o per i soggetti affetti da una particolare malattia (HRQOL specifica). La HRQoL è una definizione complessa del concetto di salute, composta da più variabili diverse, ma interdipendenti, riconducibili a quattro domini: stato fisico e abilità funzionali, stato psicologico e benessere, interazioni sociali, stato economico e/o professionale. (Cramer et al., 1998)

### **Obiettivi e presupposti dello studio**

Lo studio sul follow-up per il tumore dell'endometrio prevede una valutazione formale a proposito del diverso impatto sulle pazienti dei due diversi regimi di follow-up sia in termini di qualità della vita, sia di impatto psicologico emotivo.

Partendo dal presupposto che i disturbi d'ansia sono largamente diffusi nei pazienti con malattie croniche (come diabete mellito, malattie reumatiche, tumori) e che il tasso di prevalenza di disturbi d'ansia nei pazienti con tumore varia a seconda degli studi dallo 0,9% al 49%<sup>1,2</sup> (con un range ridotto a 10-30% in studi con criteri psichiatrici standardizzati), si può dire che il problema dell'ansia non si limita alle prime fasi della malattia, ma più frequentemente si riscontra per lunghi periodi di tempo successivi al trattamento primario.

Il ruolo del follow-up è principalmente lo stretto controllo nel tempo dello stato clinico delle pazienti già trattate in prima istanza per carcinoma endometriale, ha quindi il compito di individuare al più presto eventuali riprese di malattia ed in tal caso di scegliere trattamenti di seconda istanza. Allo stesso tempo permette di instaurare tra Clinici e Pazienti un link continuativo che può essere di conforto per le pazienti non esclusivamente da un punto di vista meramente clinico, ma anche interlocutorio riguardo dubbi e perplessità che possono insorgere nel tempo e che se prive di risposte competenti possono generare ansia e disagio. Le visite di follow-up hanno, oltre che lo scopo di valutare lo stato fisico delle pazienti e l'eventuale comparsa di recidiva, anche la funzione di mantenere un rapporto continuativo con le pazienti che hanno in questo modo un punto di riferimento costante per tutti i problemi clinici inerenti il loro stato di salute. Spesso però l'appuntamento periodico di follow-up prevede la prescrizione di numerosi esami strumentali e/o ematochimici a cui le pazienti devono periodicamente sottoporsi: ciò significa molti accessi in strutture ospedaliere (anche diverse da quella in cui sono state eseguite le terapie e si esegue il follow-up), molte attese e ricerche per riuscire ad eseguire tutti gli esami prescritti, l'accesso ad una informazione spesso confondente. A fronte del fatto che per alcuni l'esecuzione di molti esami significa sentirsi più al sicuro, mentre per altri significa trovarsi in uno stato di stress molto evidente, il confronto tra i due regimi di follow-up deve essere fatto valutando la loro ricaduta in termini di ansia in modo formale ed oggettivo. Questo è possibile solo utilizzando dei questionari specifici e validati da distribuire alle pazienti in modo scadenzato, in occasione delle visite periodiche a cui sono sottoposte.

Lo scopo di questa sezione dello studio è :

1. valutare l'impatto dei due diversi regimi di follow-up in generale sullo stato di salute delle pazienti
2. valutare l'impatto dei due diversi regimi di follow-up sullo stato emotivo delle pazienti (ansia, stress ecc.)
3. valutare la soddisfazione riportata dal paziente nei due diversi regimi di follow-up

### La scelta dei questionari

Nello studio inerente il follow-up dell'endometrio si utilizzerà uno strumento modulare composto da diversi strumenti già validati a livello internazionale e nazionale e con ottime caratteristiche di validità e riproducibilità, nonché frutto di esperienze precedenti in studi simili.

Il concetto fondamentale che ha guidato la scelta dei vari questionari è la convinzione che l'esecuzione di molti o pochi esami diagnostici in corso di follow-up possa modificare in modo considerevole la percezione che le pazienti hanno della loro salute e la loro idea di benessere. Lo stato di ansia e la percezione delle pazienti del loro vissuto può essere valutata in modo indiretto analizzando le risposte a domande in grado di fornire informazioni misurabili di vari concetti riferibili alla salute. Il disegno dello studio parte altresì dal presupposto che i diversi regimi di follow-up, i diversi contesti in cui le pazienti si dovranno confrontare e le diverse percezioni del vissuto, andranno ad incidere sugli indici di valutazione della qualità di vita in positivo o negativo.

### Struttura del questionario (Allegato E):

Il questionario proposto per lo studio è articolato in tre distinte sezioni:

1. **salute e qualità della vita:** SF-12 (short form health status survey)
2. **benessere psicologico-emotivo:** PGWBI (Psychological General Well Being Index)
3. **impatto follow-up:** GILDA/GIVIO

### Di seguito una breve descrizione degli strumenti da utilizzare:

1. **SF-12<sup>(3)</sup>:** è un questionario sviluppato inizialmente nel 1994 come alternativa breve al più complesso SF-36 (Short Form 36 Items Health Survey) creato e largamente utilizzato negli Stati Uniti come test psicométrico in trials clinici randomizzati. L'SF-12<sup>(4)</sup> permette di descrivere la salute di un gruppo di persone facendo uso di 2 domande per ciascuna delle seguenti scale del SF-36: attività fisica, ruolo e salute fisica, ruolo e stato emotivo e salute mentale. Le rimanenti scale - dolore fisico, salute generale, vitalità e attività sociali - vengono descritte con una sola domanda ciascuna. L'SF-12 è stato validato in italiano (progetto IQOLA per la traduzione ed adattamento

culturale del questionario in lingue e paesi differenti da quello di origine), i suoi indici sintetici (indice fisico PCS-12 e indice mentale MCS-12) sono basati su un minor numero di domande, definiscono un minor numero di potenziali livelli di risposta e permettono di assegnare a ciascun individuo un determinato livello con minor precisione rispetto al questionario SF-36, ma si è visto che nel caso di studi di grosse dimensioni queste differenze di precisione non sono da considerare particolarmente importanti, in quanto gli intervalli di confidenza per le medie di tali gruppi dipendono, in maggiore misura, dalla dimensione campionaria. Analizzando la letteratura disponibile ed il manuale d'uso del questionario si è deciso per l'auto-compilazione del questionario (dimostratasi opzione valida sia in occasione di una visita ambulatoriale od ospedaliera o per posta) e si è avuta la conferma che l'inclusione dell'SF-12 in un altro questionario più esteso o in un altro lavoro di raccolta dati non ne inficia la validità.

- 2) **PGWBI** <sup>(5-12)</sup>: (Psychological General Well Being Index) si tratta di un questionario sviluppato negli Stati Uniti durante gli anni Ottanta che si occupa di Well Being e che è ormai stato utilizzato ampiamente in studi di tipo epidemiologico e clinico in tutto il mondo. La scelta di questo questionario, tra tanti disponibili, è legata alla robustezza del questionario, alla sua elevata riproducibilità e consistenza interna e alla meticolosa impalcatura metodologica che lo sorregge, frutto di un lavoro molto articolato portato avanti da Harold Dupuy, psicologo del National Center for Health Statistics su commissione del National Institute of Health (NIH) nel corso di quasi 15 anni.

Lo PGWBI è una scala bipolare, in grado cioè, non solo di misurare stati psicologici inferiori alla norma, ma di cogliere stati di benessere superiori ad un livello "normale" legato alla semplice mancanza di distress. In buona sostanza lo PGWBI è in grado di fornire un indice che misura l'auto-rappresentazione dello stato di benessere o disagio legato alla sfera emozionale e affettiva. Si presenta come un questionario composto da 22 items, ciascuno dei quali presenta una serie di sei possibili risposte il cui punteggio è proporzionale alla positività del well being riferito alle ultime quattro settimane. Il tempo per la compilazione è compreso tra 8 e 15 minuti. La scala si compone di 6 domini o dimensioni: ansia, depressione, positività e benessere, autocontrollo, stato di salute generale e vitalità. La consistenza interna del PGWBI è risultata essere

consistentemente elevata, con valori di Cronbach alfa compresi tra 0.90 e 0.94. Anche le risposte individuali agli items si sono rivelate altamente consistenti. I coefficienti di test-retest hanno oscillato intorno ad un valore mediano di 0.80. Secondo le intenzioni degli autori lo strumento nasce per essere preferibilmente autosomministrato.

Il questionario è stato validato in italiano per la prima volta nel 2000 nella sua versione originale in un'indagine portata avanti dalla DOXA; successivamente la versione a 22 items è stata analizzata utilizzando un modello lineare di regressione multipla con l'obiettivo di individuare la migliore combinazione di items per ottenere lo score totale più rilevante. Allo scopo di ottenere dati comparabili con la versione più lunga del questionario è stata modificata ad hoc anche la tabella dei punteggi inerenti i vari items. A questo punto si è somministrato, nel 2004, il questionario in versione ridotta a tre diversi setting di persone in Italia per ottenere un'ulteriore valutazione. Il questionario è stato somministrato ad un gruppo di persone eterogeneo, specchio della popolazione generale, ad un gruppo di studenti al secondo anno del Corso di Laurea in Psicologia ed infine ad un gruppo di pazienti dell'Ospedale Sacco di Milano <sup>(13)</sup>.

- 3) **GILDA/GIVIO<sup>(14)</sup>: (Gruppo Italiano di lavoro per la diagnosi anticipate)** questi questionari sono stati utilizzati in diversi studi sul tema del follow-up. Il più recente (Gilda) è uno studio cooperativo, condotto nel 1998, inerente il follow-up dei pazienti trattati per carcinoma del colon-retto nell'ambito del quale è stata effettuata la valutazione formale dell'impatto dei due diversi regimi di follow-up su alcuni aspetti della qualità della vita, legati allo stato di salute. Il questionario inerente la parte studi relazionali del protocollo Gilda è vasta e complessa, nello studio sul follow-up del carcinoma dell'endometrio verranno inserite le domande inerenti il grado di soddisfazione riscontrato da parte dei pazienti nei diversi regimi di follow-up opportunamente modificate e contestualizzate rispetto allo studio.

### **Metodologia dello studio di impatto sulla qualità della vita**

Il questionario sarà consegnato prima che la paziente incontri il medico che gestisce la visita di follow-up, in modo tale che l'interazione tra la paziente e l'operatore non possa influenzarne le risposte. Il metodo di somministrazione scelto è quello della auto-

compilazione da parte della paziente, tutte le domande del questionario soddisfano criteri di chiarezza e semplicità che dovrebbero favorire la risposta. Il questionario, in busta chiusa, verrà ritirato o direttamente dal clinico o dall'infermiera, in ogni caso prima della visita vera e propria.

Il primo questionario sarà consegnato al momento della randomizzazione, al primo controllo ed a 12 mesi, successivamente si proseguirà con una somministrazione annuale del questionario.

### **Bibliografia di riferimento**

1. Noyes JR, Holt SC, Massie MJ. Anxiety disorders. In : Holland DJ Editor Psychooncology. New York: Oxford Univ Press, 1998. pp 548-63
2. Thomas SF, Glynn-Jones R, Chait I, Marks DF. Anxiety in long-term cancer survivors influences the acceptability of planned discharge from follow-up. *Psychooncology* 1997;6:190 – 6.
3. Questionario sullo stato di salute – Versione Italiana. Apolone G., Mosconi P., Quattrocioni L. et al
4. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 34: 220-233, 1996.
5. E. Grossi, F.Heiman, M.G.Marini, A.M Senguini, G.Serra, R.Termini: Guida alle misure delle disabilità e della qualità della vita. S.S.F.A., Milano, 2000
6. E.Grossi, G.Apolone: The Psychological general well-being index and quality of life in ageing society European Congress "The Ageing Society", Salsomaggiore Terme 27-29 Ottobre 2000.
7. E.Grossi, G.Rivolta: Valutazione del Distress Psicologico: il PGWB Index 3° Congresso Nazionale SISO, SISO-UICO "Obesità 2000" Bologna 4-8 aprile 2000.
8. C.Wool, R.Cerutti, P.Marquis, P.Cialdella, C.Herviè: Psychometric validation of two Italian quality of life questionnaires in menopausal women *Maturitas* 35 : 129-142 2000.
9. N.Groth, R.Cerutti, G.Rivolta, E.Grossi: Impact of transdermal estrogens treatment on postmenopausal symptoms and health related quality of life: an Italian multicenter trial. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2001; 42: 15-22.
10. G.Marchesini, N.Melchionda, G.Apolone, M.Cuzzolaro, E.Mannucci, E.Grossi on behalf of The QUOVADIS Study Group Features of Obese Italian Patients Seeking Treatment at Specialist Centers. *Diab Nutr Metab*, in press
11. A. Bianchetti, L.Grigoletti: Il pattern del trattamento della depressione in Italia: i dati dello studio Epi.De.I. In: M.Trabucchi and A. Bianchetti editors "La depressione dell'anziano: un rilevante fattore di modulazione prognostica" *Critical Medicine Publishing Roma*, 2002 pag 66-78
12. F. Colmegna, C.L.Cazzullo, M.Clerici Il carico assistenziale del caregiver nella demenza di Alzheimer: implicazioni cliniche. *Quaderni di Psichiatria XXI*, n.3 settembre 2002 pag 87-105
13. Enzo Grossi, Nicola Groth, Paola Mosconi, Renata Cerutti, Fabio Pace, Angelo Compare and Giovanni Apolone. Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S) Health and quality of life outcomes – 2006 , 4:88
14. The GIVIO investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. *JAMA* 271:1593-1597; 1994