



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Dipartimento di Medicina Traslazionale
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE
IN SCIENZE INFERMIERISTICHE E OSTETRICHE
Presidente: Prof. Fabrizio Faggiano

TESI DI LAUREA

*“I PROM come strumenti di monitoraggio sintomi nelle pazienti con carcinoma
mammario sottoposte a chemioterapia”*

Relatore

Doriana MONTANI

Correlatore

Gaetano AULETTA

Candidato

Geri RRODHE

Matricola: 20048012

Anno accademico 2022/2023

Per aspera ad astra.

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	2
1.1 Dati epidemiologici del cancro.....	2
1.2 Carcinoma mammario.....	2
1.3 Iter Diagnostico – Terapeutico.....	3
1.3.1 Screening.....	3
1.3.2 Clinica e diagnostica del CM.....	4
1.3.3 Trattamento.....	5
1.3.4 Chemioterapia ed effetti avversi.....	5
1.4 PROMS.....	6
1.5 PROMS e monitoraggio sintomi.....	8
2. MATERIALI E METODI.....	11
2.1 Obiettivo della ricerca	11
2.2 Quesito di ricerca.....	11
Figura 1: PICOS FRAMEWORK.....	11
2.3 Criteri di eleggibilità.....	12
2.4 Fonte dei dati.....	13
2.5 Parole chiave/ Key words.....	13
2.6 Strategia di ricerca.....	13
Tabella 1: Stringa di ricerca nella banca dati PubMed (Medline).....	14
Tabella 2: Stringa di ricerca nella banca dati Cinhal Ultimate.....	16
Tabella 3: Stringa di ricerca nella banca dati Scopus.....	17
2.7 Selezione degli studi.....	17
Figura 2: Diagramma di flusso PRISMA.....	19
2.8 Estrazione, sintesi e analisi dei dati.....	20
2.9 Valutazione della qualità degli studi.....	20
3. RISULTATI.....	22
3.1 Caratteristiche degli studi.....	22
Tabella 4: Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione.....	23
3.2 Qualità metodologica degli studi.....	29
Tabella 5-6: Valutazione della qualità degli studi.....	30
3.3 Risultati principali.....	31

4. DISCUSSIONE E LIMITI.....	40
5. CONCLUSIONI.....	46
RIFERIMENTI.....	48
RINGRAZIAMENTI.....	53

ABSTRACT

Background: il carcinoma mammario rappresenta uno dei tumori più frequenti in assoluto; tra i vari trattamenti antitumorali, la chemioterapia rappresenta uno dei principali per il tumore al seno, sebbene presenti molti effetti collaterali che influiscono negativamente sulla qualità di vita dei pazienti. Negli anni la sanità pubblica ha orientato il processo di cura sul *Patient-Centered*, ciò ha portato all'affermarsi dei PROM, ovvero strumenti di valutazione della qualità delle cure fondati sull'esito del paziente. Il loro utilizzo primario è nell'ambito dell'industria farmaceutica, rimane invece incerta la loro efficacia in ambito clinico.

Obiettivo: esplorare l'efficacia dei PROMs, come strumenti di monitoraggio segni/sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a trattamenti chemioterapici.

Metodi: è stata condotta una revisione sistematica con sintesi narrativa seguendo le linee guida PRISMA. La ricerca è stata condotta tra novembre 2023 e gennaio 2024 sui database MedLine, Cinhal Ultimate e Scopus. Sono stati inclusi studi osservazionali con pubblicazioni recenti, ovvero tra 2019 e 2024. La qualità metodologica degli studi è stata valutata in modo indipendente da tre revisori mediante lo strumento STROBE.

Risultati: sono stati esaminati 44 Full-Text, di cui solo 6 soddisfacevano i criteri di eleggibilità per cui sono stati inclusi nella revisione. A seguito dell'analisi dei dati è emerso che: gli strumenti PRO utilizzati come intervento sono il questionario PRO-CTCAE e la SIS, scala basata su emoji; i clinici tendono a sottovalutare alcuni sintomi ($p \leq 0,05$) e che la gravità di alcuni varia a seconda del tipo di trattamento chemioterapico. Gli strumenti e-PROM risultano avere un buon impatto sulle pazienti. È inoltre emerso che un BMI elevato, un basso punteggio della scala Karnofsky e trattamenti con antracicline riportano maggiori tossicità.

Conclusioni: Per quanto gli strumenti PROM analizzati siano riusciti a riportare i sintomi ed abbiano avuto un impatto positivo sulle pazienti, permangono comunque molti limiti, per cui non è possibile generalizzare i risultati. La presente revisione conferma dunque la necessità di ulteriori studi per valutare l'efficacia di PROM nel monitoraggio segni/sintomi, ponendo l'attenzione ai specifici regimi chemioterapici.

1. INTRODUZIONE

1.1. Dati epidemiologici del cancro

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) conferma che il cancro è una delle principali cause di morte nel mondo, la seconda dopo le malattie cardiovascolari. Secondo i più recenti dati epidemiologici si stima che rispetto al 2020, i casi di tumore nel 2023 sono aumentati di oltre 18.000 casi, questi numeri però erano attesi [1].

Uno dei motivi dell'aumento del numero dei casi di tumore è che la popolazione nelle fasce d'età in cui le diagnosi di tumori sono più frequenti è oggi molto ampia, ovvero soggetti che hanno intorno ai 60-70 anni. Il secondo motivo è che gli screening sospesi o rallentati durante la pandemia Covid-19 hanno fatto slittare molte diagnosi che altrimenti sarebbero state effettuate con più anticipo.

Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute non melanomi, i tumori in assoluto più frequenti sono quelli della mammella (14,3 %), del colon retto (12,3 %), seguiti da quello del polmone (11,2 %), della prostata (10,4 % solo nel sesso maschile) e della vescica (7,5 %).

Nel sesso femminile i cinque tumori diagnosticati con maggiore frequenza sono: il tumore della mammella (30 %), il tumore del colon-retto (12 %), il tumore del polmone (7,9 %), il tumore dell'endometrio (5,5 %) e quello della tiroide (4,7 %) [2].

1.2 Carcinoma mammario

In Italia, il carcinoma della mammella (CM) ha rappresentato nel 2018 la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.274 decessi, al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni.

Nel 2023, sono state stimate circa 55.900 nuove diagnosi di carcinoma mammario nelle donne, con una sopravvivenza dell'88% ed una probabilità di vivere ulteriori quattro anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi del 91% [2].

Mediamente, per una donna italiana, il rischio di ammalarsi nel corso della vita è oggi del 13% circa: una donna su 45 si ammala entro i 50 anni, una su 19 tra i 50 e i 69 anni, e una donna su 23 tra i 70 e gli 84 anni [3].

Questa correlazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori. La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni. Questo specifico andamento è legato dunque sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening.

Oltre all'età sono stati individuati altri fattori di rischio, tra cui fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, stile di vita, pregressa radio-terapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà (mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2) [4].

1.3 Iter diagnostico-terapeutico

1.3.1 Screening

Il test più efficace di screening per il carcinoma mammario è la mammografia.

In Italia, i programmi di screening mammografico, che rappresentano una attività di prevenzione secondaria, prevedono l'esecuzione di una mammografia ogni due anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni, ed alcune regioni fino all'età di 74 anni.

L'obiettivo del programma di screening *Prevenzione Serena* è rivolto a donne asintomatiche al fine di effettuare diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce, quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace, permettendo di ottenere sopravvivenze a cinque anni molto elevate.

Oltre allo screening, l'esame clinico inteso come autoesame praticato dalla donna su se stessa ha portato alla diagnosi di carcinoma mammario per il 60% dei casi [5].

1.3.2 Clinica e diagnostica del CM

Clinicamente il carcinoma mammario si presenta come un nodulo o tumefazione non dolente, di consistenza dura, di diametro variabile, con margini irregolari ed indistinti, mal delimitabili, fisso rispetto ai piani superficiali e profondi.

Le indagini diagnostiche più utilizzate sono la mammografia (gold standard per lo screening), nei casi di giovani donne sintomatiche è utilizzata in associazione all'ecografia. Anche la RM viene utilizzata per la diagnosi del carcinoma mammario qualora non si possa fare ricorso all'approccio bioptico.

Il peso della medicina nucleare nella diagnostica senologica si è accresciuto in virtù dell'introduzione di due nuove tecniche di estrema utilità: lo studio del linfonodo sentinella, che viene individuato tramite l'uso di radioisotopi e la localizzazione radioguidata delle lesioni occulte della mammella [5].

Altri esami integrativi sono la scintigrafia mammaria e la PET.

La classificazione istopatologica dei carcinomi della mammella prevede due istotipi principali, duttale e lobulare, ciascuno dei quali può essere in situ od infiltrante, ed istotipi speciali, più rari, con aspetti clinici ed anatomo-patologici peculiari. Il carcinoma duttale è quello che senza dubbio riveste la maggiore importanza clinica, essendo la forma di gran lunga più comune (65-80% dei carcinomi mammari) nonché quella con la peggiore prognosi. La classificazione viene effettuata su informazioni ottenute dall'esame citologico eseguito su ago aspirato percutaneo di tumefazioni palpabili o non palpabili (citologia percutanea) [6].

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche possono presentare un decorso clinico diverso, per questa motivazione viene effettuata anche la classificazione molecolare, tra cui:

- "Luminali A": neoplasie con espressione dei recettori ormonali;
- "Luminali B": neoplasie che, pur esprimendo i recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, presentano più elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;
- "HER2-enriched": caratterizzate dalla presenza di espressione di HER2;

- “Basal like”: neoplasie caratterizzate dall’assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine basali (ad esempio CK5/6 e CK14) [6].

In seguito, viene effettuata la stadiazione del carcinoma mammario che è volta alla programmazione della strategia terapeutica, seguendo i criteri del sistema internazionale TNM.

1.3.3 Trattamento

A seconda del tipo di carcinoma mammario e della sua stadiazione viene scelto il tipo di trattamento.

Per il carcinoma in situ microinvasivo e il carcinoma mammario infiltrante operabile la scelta terapeutica è orientata inizialmente alla chirurgia.

Dopo la chirurgia, viene generalmente proposta la radioterapia o un trattamento sistemico adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), il cui ruolo è ampiamente consolidato in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ad esso associata. Esso viene preso in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base allo stadio, alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l’entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all’aspettativa di vita.

La terapia sistemica neoadiuvante trova invece indicazione, come trattamento iniziale e prima della chirurgia, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio (per rendere il tumore operabile), nelle forme resecabili ma candidate a mastectomia (al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa) [6].

1.3.4 Chemioterapia ed effetti avversi

La chemioterapia utilizza una o più sostanze in combinazioni diverse a seconda del tipo di tumore. Esistono linee guida nazionali e internazionali che definiscono i diversi schemi (o protocolli) di chemioterapia da utilizzare per le diverse forme di tumore: per ogni malato i medici scelgono lo schema più adatto per ottenere il miglior risultato possibile con il minor carico di effetti collaterali. Gli effetti

collaterali della chemioterapia sono spesso la maggior causa di preoccupazione per chi si ammala di cancro. Tuttavia, questi sono molto variabili da trattamento a trattamento e da individuo a individuo. Rispetto ad alcuni anni fa, inoltre, il loro impatto sul benessere e la qualità della vita del paziente è stato molto ridotto grazie ai progressi della ricerca [7].

I potenziali effetti collaterali sono: fatigue, ridotta funzionalità del midollo osseo, effetti sull'apparato gastro-intestinale (nausea, diarrea) e sullo stato nutrizionale (cachessia neoplastica), la caduta dei capelli, modificazioni della cute e mucose, neuropatia periferica, alterazione funzionalità renale, alterazioni della funzionalità cardiaca.

Alcuni di questi effetti collaterali (es. dolore, nausea, vomito, fatigue e diarrea) sono prevenibili con la somministrazione di farmaci specifici o perlomeno controllabili attraverso un attento monitoraggio in quanto influiscono e modificano negativamente la qualità di vita dei pazienti.

Il rilevamento non ottimale dei sintomi da parte dei medici e degli operatori sanitari può potenzialmente portare a una gestione ritardata o non ottimale e può influenzare l'adesione alle terapie, il controllo dei sintomi, la qualità di vita del paziente e la sopravvivenza [8].

1.4 PROMS

Per anni i medici si sono concentrati sugli esiti oncologici tradizionali, come mortalità e morbilità, al fine di valutare l'efficacia dei trattamenti proposti. Sebbene la sopravvivenza e l'individuazione delle recidive siano ancora i pilastri principali del follow-up della cura del cancro, il monitoraggio dei risultati incentrati sul paziente, rappresentano una componente rilevante nelle cure oncologiche [9].

Nell'epoca attuale, infatti il focus della sanità pubblica è orientato a dare maggior enfasi al coinvolgimento del paziente nel processo di cure, ovvero orientato al *Patient-centered*, cioè l'assistenza centrata sul paziente e sulle sue particolari esigenze sanitarie; l'obiettivo è quello di consentire alle persone assistite di diventare partecipanti attivi nel processo di cura. Ciò, di conseguenza, richiede agli operatori sanitari di diventare dei "difensori" dei pazienti, erogando un'assistenza personalizzata, efficace e sicura [10].

Il coinvolgimento diretto e attivo della persona assistita nel processo di cura ha portato negli anni a sviluppare strumenti di valutazione della qualità di cura attraverso i cosiddetti PROMs, ovvero esiti riferiti dal paziente, che identificano un approccio concettuale e una metodologia specificamente orientati a cogliere il punto di vista dei pazienti, più che adottare la tradizionale prospettiva clinica o professionale sugli outcome. [11] L'“esito” è inteso generalmente come l'impatto di un problema di salute, di uno specifico intervento sanitario, di un determinato servizio assistenziale sulla salute della persona, nelle sue varie componenti (fisica, mentale, sociale) [12].

I patient- reported outcomes sono un report diretto della condizione del paziente, senza il filtro, l'interpretazione e la modifica da parte degli operatori sanitari. Proprio per questo gli esiti riferiti dai pazienti sono spesso molto diversi da quelli riconosciuti dai medici curanti. Il loro utilizzo significa dunque dare spazio alla voce del paziente riguardo benefici e danni del trattamento, oltre che la sopravvivenza, i principali eventi morbosi e i biomarcatori e sono spesso i risultati di maggiore importanza per i pazienti e le famiglie. [13]

La FDA (Food and Drug Administration) nel documento *“Guidance for Industry. Patient-reported outcome measure: use in medical product development to support labeling claim”* (aggiornato nel 2009) ha evidenziato l'importanza dei PRO (Patient – reported outcome) nell'ambito dell'industria farmaceutica al fine di prendere in considerazione tutti gli aspetti di un protocollo sperimentale di un farmaco, tra cui anche l'impatto che tale terapia ha sul paziente. Lo scopo nello specifico è quello di misurare il beneficio o il rischio di un trattamento negli studi clinici. 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 [14]. L'impatto dei PRO negli anni è si è ampliato dunque, il loro utilizzo non si è limitato solo nelle sperimentazioni cliniche di uno specifico farmaco, ma sono diventati strumenti utili per ottenere informazioni sempre più dettagliate sulla prospettiva del paziente in merito alla salute, all'impatto della malattia e del suo trattamento.

Nella pratica clinica i PROMs possono essere utilizzati per favorire la comunicazione tra pazienti e medici, e di conseguenza utili nel rilevamento e nella gestione delle

tossicità del trattamento e della progressione o recidiva della malattia e facilitare di conseguenza l'erogazione delle cure di supporto [15].

1.5 PROMS e monitoraggio sintomi

I sintomi sono fenomeni soggettivi riportati dai pazienti che indicano un cambiamento nel normale funzionamento, sensazione o aspetto dovuto alla malattia [16]. Il carico dei sintomi è l'impatto combinato di tutti i sintomi correlati alla malattia e alla terapia sulla capacità delle persone di proseguire la vita abituale come prima dell'inizio della malattia e/o della terapia [17].

Lungo il percorso di cura del carcinoma mammario le donne sperimentano eventi significativi e variabili. Sebbene il cancro al seno possa essere associato ad un aumento della sopravvivenza rispetto ad altri tumori, questa sopravvivenza prolungata può produrre incertezza a causa del timore di recidiva/progressione della malattia, del carico residuo dei sintomi e delle limitazioni funzionali. 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 vita quotidiana: 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 [18].

Molti sono gli strumenti di monitoraggio dei sintomi, con l'obiettivo appunto di controllo e gestione al fine di evitare le complicanze tardive con eventuale ricovero ospedaliero, e migliorare l'impatto sulla qualità di vita; tra questi strumenti di monitoraggio in ambito oncologico ci sono i *Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE)* sviluppati dal National Cancer Institute negli USA, che forniscono un elenco di potenziali effetti collaterali e una scala di valutazione per quantificare l'entità di ciascuna tossicità e i questionari sulla qualità di vita correlata alla salute, come l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire (EORTC QLQ)* [19].

Gli strumenti PROM sono solitamente questionari che indagano lo stato di salute e la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), QoL, benessere, soddisfazione

rispetto ad un trattamento, sintomi e stato di salute; tra questi abbiamo ad esempio, l'SF-36 (Ware and Sherbourne, 1992) ed EQ-5D (EuroQol Group, 1990) che si concentrano sulla qualità della salute comprese le disfunzioni biologiche e fisiologiche, sintomi così come quelli fisici, ad esempio la capacità di camminare o salire una rampa di scale, oltre a quello psicologico e disabilità funzionali sociali [20].

L'affermarsi dei PRO ha portato sempre il National Cancer Institute a sviluppare una piattaforma web che ha soprannominato la versione Patient-Reported Outcomes dei Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) che utilizza 81 elementi del CTCAE 4.0 convertiti in termini comprensibili per il paziente. Alcuni sintomi (ad esempio, dolore e affaticamento) vengono analizzati in modo più approfondito suddividendo gli elementi CTCAE adattati rispetto alla frequenza, alla gravità e all'interferenza con le attività abituali, mentre altri (ad esempio, eruzione cutanea) vengono utilizzati nella loro forma nascente e indivisa. , quindi, mirato a determinare solo la presenza o l'assenza di un determinato fenomeno. Attraverso questo processo è stato costruito un questionario composto da 126 item, di cui l'aumento del numero è diretta conseguenza della suddetta suddivisione degli 81 item inizialmente selezionati. Un sistema elettronico per la raccolta programmata dei dati è già stato sottoposto a test cognitivi ed è attualmente in fase di test di usabilità, di validazione in ampi gruppi e di traduzione in diverse lingue (inglese, spagnolo, tedesco, cinese, giapponese, danese, coreana). [21]

Nel 2017, a conclusione di un complesso lavoro di traduzione, verifica della comprensibilità e validazione dello strumento, è stata messa a disposizione della comunità oncologica la versione in lingua italiana dei PRO-CTCAE per l'uso nelle sperimentazioni cliniche.

La gestione ottimale dei sintomi dipende da una valutazione frequente e accurata dei sintomi e dalla comunicazione tra pazienti e medici [22]. Il giudizio clinico 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. [23]

Una valutazione non completamente aderente alla percezione del paziente può determinare un peggioramento della qualità della vita e potenzialmente anche della sopravvivenza.

Ricerche precedenti indicano che gli operatori sanitari spesso sottostimano i sintomi o ne sottovalutano la gravità e ciò può accadere nel momento in cui determinati effetti collaterali o sintomi non sono pericolosi per la vita, pur avendo un impatto negativo sulla qualità di vita [24, 8].

Le ragioni delle discrepanze tra le segnalazioni dei medici e dei pazienti possono includere l'incapacità di porre domande in modo sistematico, i limiti di tempo delle visite cliniche e i bias di attribuzione (concentrarsi solo sugli eventi avversi attesi o gravi piuttosto che sui sintomi che il paziente potrebbe sperimentare). [25]

Inoltre, i pazienti possono essere riluttanti a dichiarare determinati sintomi, temendo di che il trattamento possa essere interrotto, oppure possono avere difficoltà tra una visita clinica e l'altra a ricordare i sintomi sperimentati a domicilio. [26, 27]

Per questo motivo risulta fondamentale rilevare i sintomi attraverso strumenti che raccolgano direttamente i dati dal paziente; le informazioni oggettive (del medico) e soggettive (del paziente) si possono e si devono così integrare e completare vicendevolmente sia nella fase di cura che nel caso, eventuale, di partecipazione a uno studio clinico. [28]

2. MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivo della ricerca

L'obiettivo del presente elaborato è quello di esplorare l'efficacia delle misure di esito del paziente, i cosiddetti "PROMs", come strumenti di monitoraggio segni/sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a trattamenti chemioterapici.

2.2 Quesito di ricerca

La presente revisione sistematica proverà a rispondere al seguente quesito di ricerca:

I PROMs risultano essere efficaci come strumenti di monitoraggio segni/sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a trattamenti chemioterapici?

Per rispondere al quesito di ricerca è stato costruito il **PICOS FRAMEWORK** (Figura 1)

DESCRIZIONE	PICOS FRAMEWORK
Population	Donne adulte con carcinoma mammario sottoposte a trattamenti chemioterapici sistemici
Intervention	PROMs, e-PROM
Comparison	Nessuna comparazione
Outcome	Monitoraggio segni/sintomi correlati al trattamento chemioterapico
Studies	Studi di letteratura primaria quantitativa

Figura 1. PICOS FRAMEWORK

La metodologia PICOS ha permesso di estrapolare le parole chiave che, combinate tra loro attraverso gli operatori booleani, hanno formato le stringhe di ricerca con cui sono state interrogate le banche dati/database Pubmed (Medline), Cinahl e Scopus.

2.3 Criteri di eleggibilità

Criteri di inclusione

Per determinare l'ammissibilità degli studi è stato utilizzato il PICOS FRAMEWORK:

- Popolazione adulta femminile di qualsiasi nazionalità con diagnosi di qualsiasi carcinoma mammario e sottoposta a qualsiasi trattamento chemioterapico;
- L'Intervento è rappresentato da tutti gli strumenti PRO o strumenti e-PRO, questi ultimi rappresentano gli strumenti multimediali da cui attingere ai PRO;
- L'Outcome della ricerca è il monitoraggio dei segni/sintomi dovuti alla chemioterapia;
- Il disegno dello studio include fonti di letteratura primaria, ovvero studi randomizzati controllati, studi di coorte e studi osservazionali, pubblicati negli ultimi dieci anni, scritti in lingua inglese o italiana, di cui era disponibile il Full Text.

Criteri di esclusione

- PRO come intervento per la stima di efficacia di farmaci antitumorali;
- Studi con altre popolazioni tumorali, oltre al carcinoma mammario;
- Revisioni sistematiche e metanalisi;
- Letteratura grigia;
- Studi non pertinenti e non coerenti con l'obiettivo della revisione.

2.4 Fonte dei dati

La ricerca in letteratura è stata effettuata attraverso l'utilizzo di banche dati quali Medline (PubMed), Cinahl Ultimate e Scopus, mediante l'accesso dal portale web dell'Università del Piemonte Orientale.

Il materiale documentario reperito come risultato della ricerca bibliografica era in lingua inglese, è stata dunque, effettuata successivamente una traduzione in italiano.

2.5 Parole chiave/key words

- Breast neoplasm
- Chemotherapy
- Patient Reported Outcome Measures
- PROMS
- E-PROM
- Symptom monitoring

2.6 Strategia di ricerca

La ricerca è stata condotta sulle banche dati elettroniche di PubMed, Cinhal Ultimate e Scopus nel periodo compreso tra Novembre 2023 e Gennaio 2024. Inizialmente si sono identificate le parole chiave della ricerca, inizialmente in italiano e successivamente tradotte in lingue inglese. La stringa di ricerca è stata ottenuta combinando tutti i termini al singolare e al plurale, sia sottoforma di termini indicizzati, ovvero termini Mesh (Medical Subject Headings) sia come termini liberi, ovvero Text word, attraverso gli operatori logici booleani AND e OR.

La composizione delle stringhe è riportata nelle tabelle 1, 2 e 3.

BANCA DATI	STRINGA
PUBMED	<p>(((Breast neoplasms [Mesh] OR Breast Neoplasm [text word] OR Neoplasm, Breast [text word] OR Breast Tumors [text word] OR Breast Tumor [text word] OR Tumor, Breast [text word] OR Tumors, Breast [text word] OR Neoplasms, Breast [text word] OR Breast Cancer [text word] OR Cancer, Breast [text word] OR Mammary Cancer [text word] OR Cancer, Mammary [text word] OR Cancers, Mammary [text word] OR Mammary Cancers [text word] OR Malignant Neoplasm of Breast [text word] OR Breast Malignant Neoplasm [text word] OR Breast Malignant Neoplasms [text word] OR Malignant Tumor of Breast [text word] OR Breast Malignant Tumor [text word] OR Breast Malignant Tumors [text word] OR Cancer of Breast [text word] OR Cancer of the Breast [text word] OR Mammary Carcinoma, Human [text word] OR Carcinoma, Human Mammary [text word] OR Carcinomas, Human Mammary [text word] OR Human Mammary Carcinomas [text word] OR Mammary Carcinomas, Human [text word] OR Human Mammary Carcinoma [text word] OR Mammary Neoplasms, Human [text word] OR Human Mammary Neoplasm [text word] OR Human Mammary Neoplasms [text word] OR Neoplasm, Human Mammary [text word] OR Neoplasms, Human Mammary [text word] OR Mammary Neoplasm, Human [text word] OR Breast Carcinoma [text word] OR Breast Carcinomas [text word] OR Carcinoma, Breast [text word] OR Carcinomas, Breast [text word])) AND (antineoplastic agents [Mesh] OR Agents, Antineoplastic [text word] OR Antineoplastic Agent [text word] OR Agent, Antineoplastic [text word] OR Anticancer Agent [text word] OR Agent, Anticancer [text word] OR Anticancer Agents [text word] OR Agents, Anticancer [text word] OR Antineoplastic Drugs [text word] OR Drugs, Antineoplastic [text word] OR Antineoplastic Drug [text word] OR Drug, Antineoplastic [text word] OR Antineoplastic [text word] OR Antitumor Drug [text word] OR Drug, Antitumor [text word] OR Cancer Chemotherapy Agent [text word] OR Agent, Cancer Chemotherapy [text word] OR Chemotherapy Agent, Cancer [text word] OR Antineoplastics [text word] OR Antitumor Agents [text word] OR Agents, Antitumor [text word] OR Antitumor Drugs [text word] OR Drugs, Antitumor [text word] OR Cancer Chemotherapy Agents [text word] OR Agents, Cancer Chemotherapy [text word] OR Chemotherapy Agents, Cancer [text word] OR Cancer Chemotherapy Drugs [text word] OR Chemotherapy</p>

	<p>Drugs, Cancer [text word] OR Drugs, Cancer Chemotherapy [text word] OR Chemotherapeutic Anticancer Agents [text word] OR Agents, Chemotherapeutic Anticancer [text word] OR Chemotherapeutic Anticancer Drug [text word] OR Drug, Chemotherapeutic Anticancer [text word] OR Cancer Chemotherapy Drug [text word] OR Chemotherapy Drug, Cancer [text word] OR Drug, Cancer Chemotherapy [text word] OR Antitumor Agent [text word] OR Agent, Antitumor [text word] OR chemotherapy-related toxicity [text word] OR side effect [text word] OR adverse effects [text word])) AND ((patient-reported outcome [text word] OR patient-reported outcome measure [text word] OR patient-reported outcome measures [text word] OR pro [text word] OR proms [text word] OR electronic patient-reported outcome [text word] OR electronic patient-reported outcomes [text word] OR Electronic patient self-Reporting [text word] OR patient reported [text word] OR surveys and questionnaires [Mesh] OR patient reported outcome measures [Mesh] OR patient-reported outcome [text word] OR patient-reported outcome measure [text word] OR patient-reported outcome measures [text word] OR patient reported outcome measure [text word] OR patient reported outcomes [text word] OR outcome, patient reported [text word] OR outcome, patient-reported [text word] OR patient-reported outcomes [text word] OR prom [text word] OR pro [text word] OR proms [text word] OR electronic patient-reported outcome [text word] OR electronic patient-reported outcomes [text word] OR Electronic patient self-Reporting [text word] OR patient reported [text word]) AND (PRO-based symptom [text word] OR symptom monitoring [text word] OR symptom [text word] OR symptoms [text word] OR patient-reported outcome-based symptom management [text word] OR Digital remote monitoring [text word] OR remote patient monitoring [text word] OR Symptom monitoring during chemotherapy [text word] OR Electronic symptom monitoring [text word] OR electronic patient-reported outcome monitoring [text word]))))</p>
--	---

Tabella 1: Stringa di ricerca nella banca dati PubMed (Medline)

BANCA DATI	STRINGA
CINHAL ULTIMATE	<p>S1 “breast cancer”</p> <p>S2 “breast cancer” or “breast neoplasm” or “breast carcinoma” or “breast tumor”</p> <p>S3 “breast chemotherapy”</p> <p>S4: S1 OR S2 OR S3</p> <p>S5 “patient reported outcome measures”</p> <p>S6 “patient reported outcome measures” or “prom”</p> <p>S7 “patient reported outcome”</p> <p>S8 “e-pro”</p> <p>S9 “e-prom”</p> <p>S10: S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9</p> <p>S11 “symptom monitoring”</p> <p>S12 “symptom monitor”</p> <p>S13: S11 OR S12</p> <p>S14: S4 AND S10 AND S13</p>

Tabella 2: Stringa di ricerca nella banca dati Cinhal Ultimate

BANCA DATI	STRINGA
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY-AUTH (“breast cancer”) OR TITLE-ABS-KEY-AUTH (“breast neoplasm”) OR TITLE-ABS-KEY-AUTH (“breast cancer chemotherapy”) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH (“patient reported outcome”) OR TITLE-ABS-KEY-AUTH (“prom”) OR TITLE-ABS-KEY-AUTH (“proms”) OR TITLE-ABS-KEY-AUTH (“e-prom”) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH (“symptom monitoring”)

Tabella 3: Stringa di ricerca nella banca dati Scopus

2.7 Selezione degli studi

Dalla ricerca sulle banche dati elettroniche sono stati reperiti un totale di 2932 articoli: 461 da Medline (PubMed), 2444 da Cinahl Ultimate e 27 da Scopus.

Durante la ricerca nei tre database è stato applicato il filtro “anno di pubblicazione”, ovvero sono stati considerati tutti gli studi pubblicati negli ultimi dieci anni (gennaio 2014 - gennaio 2024).

Dai risultati ottenuti sono stati esclusi i duplicati, ovvero 164 articoli. Sono stati successivamente analizzati 2768 titoli e di alcuni, che sembravano pertinenti all’obiettivo della revisione, anche l’abstract, portando così all’esclusione di 2724 articoli.

Dei restanti 44 articoli è stato esaminato il Full-Text, il quale ha portato all’esclusione di 38 articoli:

- 4 articoli rappresentavano dei protocolli di studio;
- 19 articoli valutavano l’efficacia dei PROM per più outcome (ad esempio la qualità di vita), per cui non era possibile estrarre i dati solo per il monitoraggio segni/sintomi;

- 6 studi sono stati esclusi in quanto la popolazione di riferimento comprendeva altre tipologie di patologie tumorali, per cui non era possibile estrarre i dati per la sola popolazione di riferimento, ovvero donne adulte con carcinoma mammario sottoposte a chemioterapia;
- 9 studi sono stati esclusi in quanto la popolazione di riferimento (donne con carcinoma mammario) era sottoposta ad altri trattamenti antitumorali, per cui non era possibile estrarre i dati per il solo trattamento chemioterapico.

La selezione degli studi inclusi nella revisione sistematica è avvenuta dopo un confronto con altri due revisori (G.A. e D.M.) e successivamente si è proceduto con l'estrazione dei dati.

Di seguito viene illustrata la selezione dei risultati effettuata mediante l'utilizzo della metodologia **PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

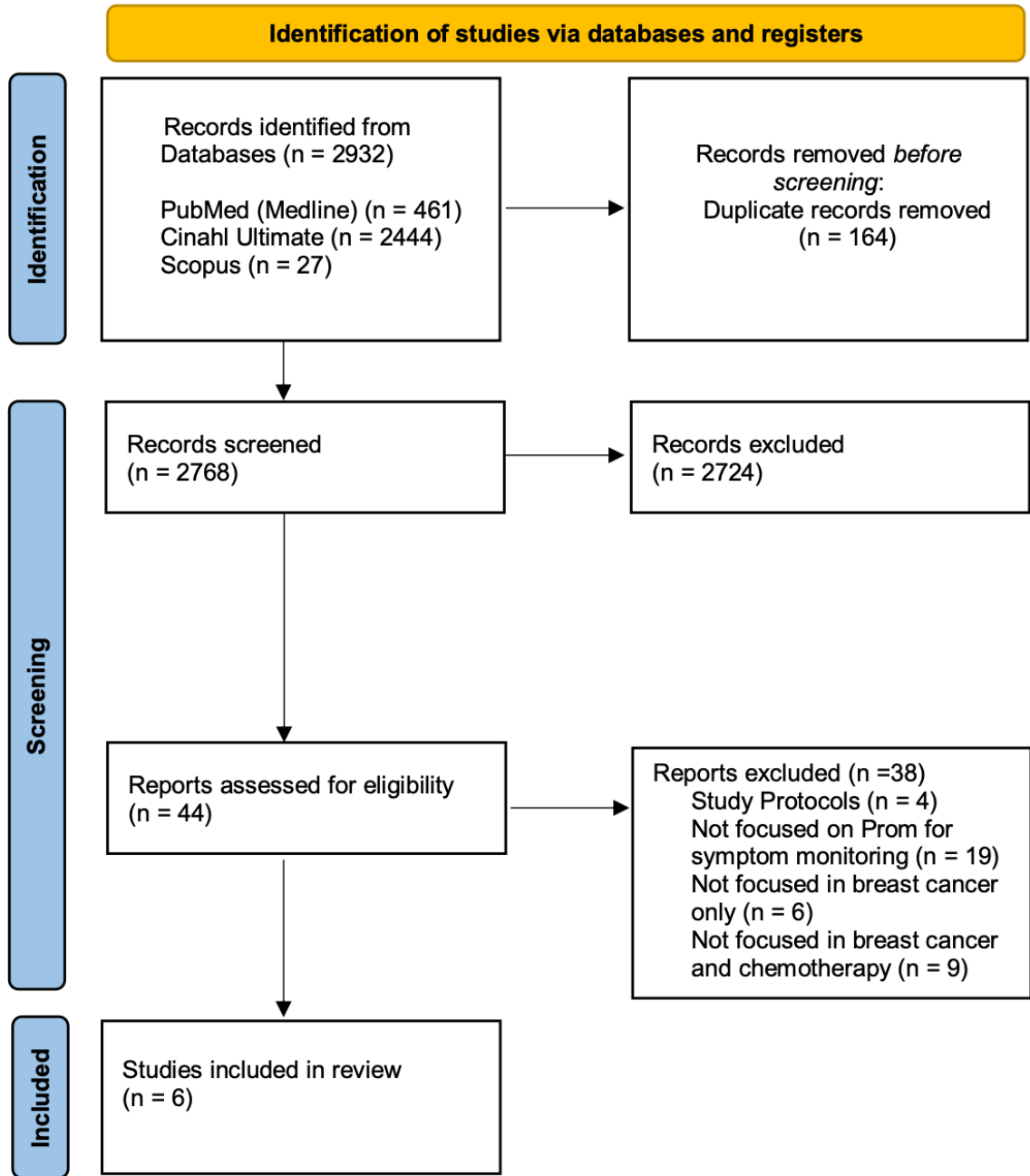


Figura 2: Diagramma di flusso PRISMA

2.8 Estrazione, sintesi e analisi dei dati

Gli studi inclusi nella presente revisione [29-34] sono stati estratti ed analizzati in tabelle, le quali per ciascun studio incluso ne riassumono le seguenti caratteristiche: titolo, autore dell'articolo e anno di pubblicazione, obiettivo e metodo dello studio (disegno, contesto e periodo), le caratteristiche principali dei partecipanti inclusi (numero, età, caratteristiche, criteri di inclusione ed esclusione), variabili indipendenti e dipendenti con annessa modalità di somministrazione dell'intervento, valutazione (strumenti e tempi/modalità) e infine risultati e conclusioni.




2.9 Valutazione della qualità degli studi

L'analisi critica degli studi inclusi nella revisione è avvenuta mediante la compilazione della checklist per gli studi osservazionali "Strobe" (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Per valutare la solidità delle prove di efficacia tre revisori indipendenti (G.R.; D.M.; G.A.), hanno compilato per ogni studio osservazionale la valutazione STROBE. La Checklist contiene 22 item per aiutare i valutatori a capire il rigore metodologico ed è suddivisa nelle seguenti sezioni:

1. Titolo e abstract;
1. Introduzione: indaga la presenza del Background, del rationale e degli obiettivi;
2. Metodi: indaga la presenza della progettazione dello studio, il setting, i partecipanti, le variabili, le fonti dei dati/metodi di valutazione, la presenza di bias, la dimensione dello studio, le variabili quantitative ed i metodi statistici utilizzati;
3. Risultati, in termini di: partecipanti, descrizione dei dati, dati riferiti agli outcome, principali risultati, altre analisi;
4. Discussioni: risultati principali, limiti dello studio, interpretazione, generalizzabilità;
5. Altre informazioni come i finanziamenti.

Dopo confronto tra revisori (G.R.; D.M.; G.A.), sono stati espressi i seguenti giudizi:

- Positivo: quando le risposte alla checklist erano “presenti” 
- Negativo: quando le risposte alla checklist erano “assenti” 
- Non complete: quando le risposte alla Checklist erano “incomplete” 

La valutazione della qualità degli studi è descritta nella **Tabella 5 e 6**.

3. RISULTATI

3.1 Caratteristiche degli studi

Questa revisione sistematica ha incluso sei studi [29-34].

Tutti gli studi inclusi sono osservazionali: il [29] comprensivo di due coorti, di cui una coorte con annesso gruppo di controllo, due studi [30, 31] erano prospettici di cui uno [30] non randomizzato con gruppo di controllo, lo studio [32] era trasversale, un altro era uno studio pilota multicentrico [34] e invece lo studio [33] era descrittivo con l'analisi statistica post hoc.

Tutti gli studi sono stati condotti recentemente, ovvero tra il 2019 e il 2023, di cui uno [34] con una pubblicazione di gennaio 2024. Due studi sono stati condotti in Giappone [29, 34], due negli Stati Uniti [30, 31], uno in Polonia [32] e uno in Danimarca [33]. Le analisi degli studi sono state condotte in strutture di Breast Unit di ospedali pubblici. Gli studi hanno campioni compresi tra 70 e 347 partecipanti, le popolazioni sono caratterizzate da sole pazienti di sesso femminile con diagnosi carcinoma mammario, cinque studi [29, 30, 31, 32 e 33] si focalizzano sul cancro al seno in stadio precoce (stadio 0-III), uno solo [34] invece sul carcinoma mammario in stadio avanzato, ovvero con diagnosi di metastasi a distanza. L'intervento in tutti gli studi è caratterizzato da strumenti PROM per il monitoraggio di segni/sintomi da trattamenti chemioterapici, il questionario a cui si affidano tutti gli studi per la proposta del PROM è il PRO-CTCAE. Lo studio [29] sulla base del PRO-CTCAE realizza una scala visuale incentrata sull'utilizzo degli emoji, due studi [30, 31] utilizzano strumenti PROM cartacei, invece gli ultimi tre studi [32, 33 e 34] utilizzano strumenti PROM digitali, ovvero e-PROM.

Di seguito vengono descritte in tabelle le principali caratteristiche dei rispettivi studi [29, 30, 31, 32, 33 e 34].

Titolo:	Development and validation of a symptom illustration scale from the patient-reported outcome common terminology criteria for adverse events for patients with breast cancer				
Autore e anno	Obiettivo e metodo dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Variabili indipendenti e variabili dipendenti	Valutazione	Risultati e conclusioni dello studio
Suzuki et al. (2023)	<p>- Obiettivo: Sviluppare e convalidare la scala SIS come nuova misurazione PRO nelle pazienti con carcinoma mammario.</p> <p>- Disegno: Due studi di coorte (I, II).</p> <p>- Contesto: Okayama University Hospital (Giappone).</p> <p>- Periodo: Tra Agosto 2019 e Ottobre 2020.</p>	<p>- Numero: 70 I coorte; 106 II coorte</p> <p>- Età: Range di 37-76 anni, con un'età media di 56 anni.</p> <p>- Sesso: Femminile.</p> <p>- Caratteristiche: Pazienti con carcinoma mammario</p> <p>- Criteri di inclusione: Età ≥ 20 anni. Comprensione della lingua giapponese. Carcinoma mammario stadio 0-III, termine trattamenti tumore da più di un anno (RT, CT, intervento chirurgico e terapia target) o in terapia endocrina attiva da più di un anno (I Coorte)</p> <p>Età ≥ 20 anni. Comprensione della lingua giapponese. Carcinoma mammario stadio 0-III e in trattamenti chemioterapici adiuvanti/neoadiuvanti.</p> <p>- Criteri di esclusione: Disturbi cognitivi.</p>	<p>- Variabili indipendenti: Somministrazione del questionario SIS.</p> <p>- Modalità di somministrazione degli interventi: I questionari sono stati compilati al T1 (giorno dell'arruolamento) e al T2 (sette giorni successivi alla selezione) in forma cartacea a casa dopo randomizzazione dei partecipanti. (I Coorte)</p> <p>Confronto tra PRO-CTCAE e SIS sulle variazioni di punteggi.</p> <p>- Variabili dipendenti: Monitoraggio sintomi nelle pazienti sottoposte a CT</p>	<p>- Strumenti: Compilazione del questionario SIS e del PRO-CTCAE al T1 e T2 (test-retest) per l'affidabilità del SIS. Sondaggio semi strutturato di 5 domande per la validità del SIS e soddisfazione (I coorte).</p> <p>Correlazione dei sintomi tra SIS e PRO-CTCAE al T1 e T2 per valutare la reattività del questionario SIS (capacità di cogliere il cambiamento di un sintomo).</p> <p>- Tempi e modalità: Compilazione degli strumenti SIS e PRO-CTCAE a casa al T1 e dopo sette giorni, ovvero al T2.</p>	<p>- Risultati: Gli item tra PRO-CTCAE e SIS risultano correlati per il 94,4%, ad eccezione per il sintomo "appetito ridotto". I tassi di concordanza erano compresi tra il 38,6% e il 98,6%. I risultati al T2 erano simili al T1 per il 94,4%. I tempi di risposta del SIS erano ridotti rispetto a quelli del PRO-CTCAE ($p < 0,0001$). Le variazioni di punteggio tra PRO-CTCAE e SIS per i sintomi rilevanti avevano correlazioni con $r \geq 0,41$.</p> <p>- Conclusioni: La validità e l'affidabilità del SIS sono state dimostrate nella I coorte. La maggior parte dei pazienti ha indicato che era più facile rispondere al SIS rispetto al PRO-CTCAE, e il tempo di risposta è stato più breve. È stata riscontrata bassa concordanza per i sintomi "vomito" e "diarrea".</p>

Titolo:	Congruence of patient- and clinician-reported toxicity in women receiving chemotherapy for early breast cancer.				
Autore e anno	Obiettivo e metodo dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Variabili indipendenti e variabili dipendenti	Valutazione	Risultati e conclusioni dello studio
Nyrop et al. (2020)	<p>- Obiettivo: Analizzare la congruenza della tossicità riportata dal paziente e dal medico nelle donne in chemioterapia per cancro al seno in fase iniziale.</p> <p>- Disegno: Studio prospettico multi-centrico non randomizzato.</p> <p>- Contesto: Duke University Medical Center/Cancer Institute, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, MD Anderson Cancer Center, UNC Rex Healthcare e UNC Cancer Center.</p> <p>- Periodo: Non specificato.</p>	<p>- Numero: 267</p> <p>- Età: Range di 24-83 anni, con un'età media di 58 anni.</p> <p>- Sesso: Femminile.</p> <p>- Caratteristiche: Pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce.</p> <p>- Criteri di inclusione: Carcinoma mammario in stadio precoce (tutti i tipi) di stadio I-II-III in trattamento CT attivo.</p> <p>Donne con età ≥ 21 anni, di tutte le nazionalità.</p> <p>- Criteri di esclusione: Non specificati.</p>	<p>- Variabili indipendenti: Questionario PRSM</p> <p>- Modalità di somministrazione degli interventi: Compilazione del questionario PRSM durante la somministrazione del ciclo di CT. Il gruppo di controllo: compilazione del CTCAE da parte del medico durante la visita oncologica (post infusione CT).</p> <p>- Variabili dipendenti: Monitoraggio sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce sottoposte a CT e congruenza tra i valori del PRSM e del CTCAE.</p>	<p>- Strumenti: Questionario PRSM per 17 sintomi comuni da CT con scala di gravità del sintomo.</p> <p>Compilazione da parte del medico/infermiere del CTCAE per 17 sintomi comuni da CT con scala numerica di gravità.</p> <p>- Tempi e modalità: Le pazienti hanno compilato il PRSM durante le infusioni dei trattamenti chemioterapici oppure direttamente alla visita con l'oncologo curante, a sua volta senza conoscere le risposte del PRSM del paziente, ha proceduto alla compilazione del CTCAE, fino al termine dei trattamenti (4- 8 cicli) per quattro regimi CT.</p>	<p>- Risultati: E' stato riscontrato un accordo "moderato" per 9/17 sintomi, "giusto" per 7/17 sintomi e "lieve" per 1/17 sintomi. Tutte le stime Kappa erano statistiche significative ($p \leq 0,05$). Differenze statisticamente significative sono emerse nelle valutazioni del sintomo per le pazienti di colore (26%) per i sintomi "nausea", "artralgia", "neuropatia periferica" e dispnea". È stata notata un'interferenza statisticamente significativa tra "costipazione" e BMI.</p> <p>- Conclusioni: Le valutazioni dei clinici sottovalutano la gravità di alcuni sintomi, che risultano "gravi" per le pazienti.</p>

Titolo:	Patient-reported toxicities during chemotherapy regimens in current clinical practice for early breast cancer.				
Autore e anno	Obiettivo e metodo dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Variabili indipendenti e variabili dipendenti	Valutazione	Risultati e conclusioni dello studio
<p>Nyrop et al. (2019)</p>	<p>- Obiettivo: Analizzare l'incidenza dei sintomi PRO classificati come "moderati", "gravi" o "molto gravi" per le donne con cancro al seno sottoposte a regimi chemioterapici.</p> <p>- Disegno: Studio prospettico multi-centrico.</p> <p>- Contesto: Duke University Medical Center/Cancer Institute, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, MD Anderson Cancer Center, UNC Rex Healthcare e UNC Cancer Center.</p> <p>- Periodo: Tra Marzo 2014 e Ottobre 2017.</p>	<p>- Numero: 152</p> <p>- Età: Range di 24-77 anni, con un'età media di 54 anni.</p> <p>- Sesso: Femminile.</p> <p>- Caratteristiche: Pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce.</p> <p>- Criteri di inclusione: Donne con età ≥ 21 anni con carcinoma mammario in stadio precoce (tutti i tipi) di stadio I-II-III candidate a trattamento CT adiuvante/neoadiuvante.</p> <p>- Criteri di esclusione: Non specificati.</p>	<p>- Variabili indipendenti: Questionario PRSM</p> <p>- Modalità di somministrazione degli interventi: Compilazione del questionario PRSM prima o durante la somministrazione del ciclo di CT o dopo, ovvero durante la visita oncologica post CT.</p> <p>- Variabili dipendenti: Tossicità sintomi da CT: Ospedalizzazione. Riduzione dose /interruzione precoce del trattamento.</p>	<p>- Strumenti: Questionario PRSM per 17 sintomi comuni da CT con scala numerica di gravità del sintomo da 0= nessuno a 4= molto grave.</p> <p>Compilazione del Karnofsky Performance Status. Raccolta dati antropometrici.</p> <p>- Tempi e modalità: Le pazienti hanno compilato il PRSM prima o durante le infusioni dei trattamenti chemioterapici oppure direttamente alla visita con l'oncologo curante.</p>	<p>- Risultati: Punteggi di gravità più alti erano per affaticamento (68%), insonnia (58%), artralgia (43%), ansia (42%), costipazione (41%) e mialgia (40%); l'utilizzo di regimi basati su antracicline ($p=0,0003$), un BMI elevato ($p=0,018$), un indice di Karnofsky alto ($p=0,0001$) e una durata di trattamento prolungata ($p<0,0001$) hanno causato tossicità maggiori. 20 pz ricoverati (13% per neutropenia- 45% febbre), 11% dei pz hanno interrotto CT prima del completamento del trattamento; 25% lo ha interrotto per la neuropatia periferica.</p> <p>- Conclusioni: I pazienti con BMI più elevato, punteggi KPS più bassi e regimi prolungati hanno riportato un numero significativamente maggiore di tossicità gravi.</p>

Titolo:	Are All Societies Ready for Digital Tools? Feasibility Study on the Use of Mobile Application in Polish Early Breast Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy.				
Autore e anno	Obiettivo e metodo dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Variabili indipendenti e variabili dipendenti	Valutazione	Risultati e conclusioni dello studio
Suchodolska et al. (2023)	<p>- Obiettivo: Analizzare i risultati dell'utilizzo di un questionario elettronico in-app per valutare e monitorare i sintomi correlati alla chemioterapia in pazienti trattati per cancro al seno in stadio iniziale.</p> <p>- Disegno: Studio trasversale.</p> <p>- Contesto: Breast Cancer Chemotherapy Day Unit, University Clinical Centre (UCC) in Gdansk (Polonia)</p> <p>- Periodo: Tra Dicembre 2019 e Giugno 2021.</p>	<p>- Numero: 72</p> <p>- Età: Range di 34-70 anni, con un'età media di 46 anni.</p> <p>- Sesso: Femminile.</p> <p>- Caratteristiche: Pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce.</p> <p>- Criteri di inclusione: carcinoma mammario in stadio precoce (tutti i tipi), pazienti sottoposte a chemioterapia, in possesso di uno smartphone personale, abilità a navigare sul web e scaricare in modo autonomo applicazioni.</p> <p>- Criteri di esclusione: Pazienti con carcinoma mammario metastatico, altri tumori.</p>	<p>- Variabili indipendenti:</p> <p>Utilizzo dell'app Centrum Chorob Piersi UCK con annesso questionario e-PROM.</p> <p>- Modalità di somministrazione degli interventi: Download dell'app, istruzione da parte dell'infermiera specializzata in Breast Cancer (BCN) sulla compilazione settimanale o alla presenza di sintomi "preoccupanti" del questionario e sulle modalità di utilizzo dell'app.</p> <p>- Variabili dipendenti: Monitoraggio sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce sottoposte a CT</p>	<p>- Strumenti: Questionario PRO (e-PROM) con 14 domande basate sul CT-CAE con scala numerica (da 0 a 4) di gravità del sintomo.</p> <p>Sintomi con valore ≥ 3 attivavano avvisi e-mail al team infermieristico.</p> <p>Sondaggio cartaceo di 10 domande al termine del trattamento per indagare soddisfazione dei partecipanti.</p> <p>- Tempi e modalità:</p> <p>Compilazione del questionario e-PROM sul app ogni settimana o alla rilevazione da parte del paziente di sintomi "preoccupanti" da inizio trattamento chemioterapico fino al termine del regime o alla decisione del medico di interruzione trattamento.</p>	<p>- Risultati: 55 partecipanti hanno completato il questionario almeno una volta (76%), 23 invece per 10 o più volte (42%). Sono stati segnalati 1808 segni/sintomi; i più frequenti sono: fatigue (428), sensazione di spilli/aghi nelle mani e piedi (226), dolore (208) e vertigini (196). I sintomi meno comuni sono: vomito (6) e febbre (5). 73,5% dei sintomi erano lievi, 21,7% moderati, 4,4% gravi e 0,4% debilitanti</p> <p>- Conclusioni: Non è stata osservata una correlazione significativa tra il numero dei sintomi e il tempo trascorso dalla prima somministrazione di chemioterapia. È stata osservata una correlazione significativa tra il numero dei sintomi comunicati e l'età delle partecipanti. La soddisfazione era favorevole per l'89% dei partecipanti per l'e-PROM.</p>

Titolo:	Machine learning applied in patient-reported outcome research. Exploring symptoms in adjuvant treatment of breast cancer.				
Autore e anno	Obiettivo e metodo dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Variabili indipendenti e variabili dipendenti	Valutazione	Risultati e conclusioni dello studio
Pappot et al. (2024)	<p>- Obiettivo: Esplorare specifici sintomi PRO e la loro relazione con l'abbandono della chemioterapia adiuvante nelle pazienti con cancro al seno.</p> <p>- Disegno: Studio descrittivo multi-centrico con analisi statistica post-hoc.</p> <p>- Contesto: 11 Breast Cancer Units della Danimarca.</p> <p>- Periodo: Non specificato.</p>	<p>- Numero: 347</p> <p>- Età: Range di 21-82 anni, con un'età media di 53 anni.</p> <p>- Sesso: Femminile.</p> <p>- Caratteristiche: Pazienti con carcinoma mammario</p> <p>- Criteri di inclusione: Donne con età ≥ 21 anni, con carcinoma mammario (tutti i tipi) e di qualsiasi stadio sottoposte a trattamento chemioterapico adiuvante.</p> <p>- Criteri di esclusione: Non specificati.</p>	<p>- Variabili indipendenti: Questionario e-PRO Applicazione del modello ML.</p> <p>- Modalità di somministrazione degli interventi: Compilazione del questionario e-PRO prima dell'infusione del chemioterapico.</p> <p>- Variabili dipendenti: 2 modelli ML: uno mirava a scoprire l'importanza relativa individuale delle diverse domande nel set di dati, mentre il secondo mirava a scoprire le relazioni tra le domande.</p> <p>È stata utilizzata l'importanza della permutazione.</p>	<p>- Strumenti: Il questionario e-PRO è basato su 42 domande derivanti dal PRO-CTCAE per indagare 25 sintomi comuni di cui la chemioterapia ne può essere responsabile.</p> <p>- Tempi e modalità: Le pazienti hanno completato il questionario ePRO su un tablet il giorno del trattamento prima di ogni ciclo di chemioterapia.</p>	<p>- Risultati: Due sintomi: dolori alle articolazioni e intorpidimento/formicolio, erano i più importanti per l'abbandono nel set di dati finale con un valore di importanza di circa 0,04. Perdita di capelli, mancanza di appetito ed edema agli arti superiori/inferiori hanno un range compreso nell'intervallo 0,019-0,025. Il punteggio ROC-AUC medio del modello è 0,706. Il punteggio ROC-AUC medio sulle 200 interazioni era 0,572 con una deviazione standard di 0,089</p> <p>- Conclusioni: I sintomi dolori articolari, gravità dell'intorpidimento/formicolio, interruzione delle attività di vita quotidiana sono fattori importanti correlati all'abbandono della chemioterapia adiuvante pianificata.</p>

Titolo:	Pilot trial of an electronic patient-reported outcome monitoring system in patients with metastatic breast cancer undergoing chemotherapy .				
Autore e anno	Obiettivo e metodo dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Variabili indipendenti e variabili dipendenti	Valutazione	Risultati e conclusioni dello studio
Taira et al. (2024)	<p>- Obiettivo: Valutare la compliance con “Hibilog” tra le pazienti affette da carcinoma mammario sottoposte a chemioterapia.</p> <p>- Disegno: Studio pilota multi-centrico.</p> <p>- Contesto: Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School (Okayama), Department of Breast and Endocrine Surgery, Okayama University Hospital, Department of Breast Surgery, Kansai University Hospital (Osaka).</p> <p>- Periodo: Tra Settembre 2019 e Marzo 2020.</p>	<p>- Numero: 75</p> <p>- Età: Range di 26-75 anni, con un’età media di 52,6 anni.</p> <p>- Sesso: Femminile.</p> <p>- Caratteristiche: Pazienti con carcinoma mammario metastatico.</p> <p>- Criteri di inclusione: Diagnosi istologica di carcinoma mammario, diagnosi di metastasi (stadio IV con metastasi a distanza al momento della diagnosi), candidate a trattamenti attivi/curati di CT.</p> <p>- Criteri di esclusione: Carcinoma mammario in stadio precoce, pazienti trattate con sola terapia target.</p>	<p>- Variabili indipendenti: e-PROM “Hibilog”</p> <p>- Modalità di somministrazione degli interventi: Download dell’app “Hibilog”, assegnato ai pazienti un nome utente con password per accedere alla piattaforma digitale. Compilazione del questionario e-PROM al momento della registrazione ed ogni due settimane.</p> <p>- Variabili dipendenti: Tempo di risposta all’e-PROM, tasso di risposta, item (sintomi) senza risposta, distribuzione delle risposte per ciascun sintomo.</p>	<p>- Strumenti: e-PROM app caratterizzato da 18 sintomi del PRO-CTCAE</p> <p>- Tempi e modalità: Il monitoraggio dei sintomi è stato condotto ogni due settimane per i pazienti con carcinoma mammario metastatico sottoposti a chemioterapia fino al termine dello studio o trattamento chemioterapico se avvenuto prima.</p>	<p>- Risultati: Tasso di risposta è stato > dell’80%. Tasso di segnalazione sintomi alti per: dolore (70%), edemi braccia o gambe (64%), ansia (62%), nausea (25%) e vomito (6%), affaticamento (75%), intorpidimento e formicolio (67%). Tasso di mancanza risposta è stato basso (<0,4%).</p> <p>- Conclusioni: Il sistema e-PROM "Hibilog" ha avuto un'elevata compliance a lungo termine nei pazienti affetti da carcinoma mammario sottoposti a chemioterapia. La compliance è risultata bassa nei pazienti con un PS scarso e nei pazienti anziani. Ciascuna risposta ha richiesto circa 5-6 minuti, minimizzando così il carico del paziente, e il tasso di mancata risposta agli item è stato estremamente basso, inferiore allo 0,4%.</p>

Tabella 4: Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione

3.2 Qualità metodologica degli studi

La qualità metodologica degli studi è stata valutata in modo indipendente da tre revisori (G.R., D.M., G.A.), mediante la compilazione della checklist STROBE ed un finale confronto sull'espressione dei giudizi: positivo, negativo, incompleto.

Nel complesso gli studi hanno una buona qualità metodologica, in quanto soddisfano la maggior parte dei criteri della checklist per gli studi osservazionali; lo studio [30] di Nyrop et al. E lo studio [33] di Pappot et al. risultano avere maggiori criticità in termini di qualità metodologica, alcune informazioni risultano mancare e altre non sono definite in maniera chiara e trasparente; al contrario gli altri quattro studi [29, 31, 32 e 34] risultano più completi e manifesti, con un giudizio complessivamente positivo, che giustifica la loro inclusione nella rassegna. Si nota che per l'item 9, ovvero la sezione dedicata agli errori sistematici (bias), la quale richiede agli studi di “descrivere tutti gli sforzi volti a considerare le possibili fonti di errori sistematici” la maggior parte degli studi ne risulta mancante oppure le informazioni risultano incomplete.

Di seguito vengono illustrate le **tabelle 5 e 6** dedicate alla valutazione della qualità metodologica con i rispettivi giudizi.

GIUDIZI DI QUALITA'					
	ITEM	Sozuku Y. et al. (2023)	Suchodolska G. et al. (2023)	Nyrop K.A. et al. (2020)	
Titolo e abstract	1				
Introduzione	2				
	3				
	4				
Metodi	5				
	6				
	7				
	8				
	9				
	10				
	11				
	12				
	Risultati	13			
		14			
15					
16					
17					
Discussione	18				
	19				
	20				
	21				
Altre Informazioni	22				

Tabella 5: Valutazione della qualità degli studi [29, 32, 30]

GIUDIZI DI QUALITA'				
	ITEM	Pappot H. et al. (2023)	Nyrop K.A. et al. (2018)	Taira N. et al. (2024)
Titolo e abstract	1	+	+	+
Introduzione	2	+	+	+
	3	+	+	+
	4	+	+	+
Metodi	5	!	+	+
	6	-	+	+
	7	!	+	+
	8	+	+	+
	9	-	-	+
	10	-	+	+
	11	!	+	+
	12	+	+	+
Risultati	13	+	+	+
	14	-	+	+
	15	+	+	!
	16	+	+	+
	17	+	+	+
Discussione	18	+	+	+
	19	!	+	+
	20	+	+	+
	21	+	+	+
Altre Informazioni	22	+	+	+

Tabella 6: Valutazione della qualità degli studi [33, 31 e 34]

3.3 Risultati principali

Di seguito vengono riportati i principali risultati emersi dagli studi selezionati per la revisione.

Lo studio *“Development and validation of a symptom illustration scale from the patient-reported outcome outcome common terminology criteria for adverse events*

for patients with breast cancer” di Suzuki Y. et al. [29] si pone come obiettivo la validazione e lo sviluppo della Symptom Illustration Scale (SIS) come nuovo strumento PRO per il monitoraggio sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario. La scala SIS è costituita da un questionario di 18 item/sintomi basata su emoji/immagini figurative. Il disegno dello studio prevede due studi di coorte da un singolo centro; il primo studio è stato condotto per testare l’affidabilità e la validità dello strumento, il secondo invece per indagare la reattività della scala SIS al fine di riconoscere un sintomo e il cambiamento dello stesso. La popolazione target per il primo studio di coorte è costituita da donne con età maggiore o uguale di 20 anni, con diagnosi di carcinoma mammario (stadio 0-III), capaci di comprendere la lingua giapponese e che abbiano terminato trattamenti (chemioterapia, chirurgia e radioterapia) antitumorali da almeno un anno dall’inizio dell’arruolamento. Per il secondo studio di coorte la popolazione target è costituita da donne con età maggiore o uguale di 20 anni, con diagnosi di carcinoma mammario (stadio 0-III), capaci di comprendere la lingua giapponese e che siano in trattamento attivo con: Antracicline, Ciclofosfamide, Docetaxel e Paclitaxel. Inoltre, sulla popolazione oltre ai dati anagrafici sono state raccolte informazioni circa lo stato civile, titoli di studio, stato occupazionale, frequenza di utilizzo di strumenti digitali e di emoji.

Nel primo studio di coorte viene chiesto ai 70 partecipanti (30 furono esclusi a causa di un errore di stampa del questionario) di compilare il PRO-CTCAE e il questionario SIS al momento dell’arruolamento allo studio (T1) e al settimo giorno di quest’ultimo (T2). I pazienti furono randomizzati in due gruppi: nel gruppo di intervento i pazienti compilavano inizialmente il questionario SIS e successivamente il PRO-CTCAE e viceversa nel gruppo di controllo. La validità dello strumento è stata indagata con un sondaggio semi-strutturato basato su 5 domande dal quale è emerso che al T1 ci fosse “accordo” tra il PRO-CTCAE e SIS con un coefficiente di correlazione $k \geq 0,41$), ovvero è stata riscontrata una correlazione per 17 sintomi su un totale di 18, ad eccezione per “diminuzione dell’appetito”. Anche al T2 i risultati furono pressoché gli stessi. L’affidabilità è stata indagata con il test-retest tra T1 e T2 (cambiamento dei sintomi in un breve periodo), anche in questo caso il coefficiente k di correlazione per la SIS era $\geq 0,41$ per 16 su 18 item, ad eccezione per “vomito” e

“diarrea”, di cui i partecipanti hanno riscontrato delle difficoltà nell’indicare la frequenza e la gravità.

Nel secondo studio di coorte furono arruolate 106 donne (mancanza di randomizzazione) e fu indagata la reattività dello strumento, ovvero il cambiamento del sintomo a seconda del trattamento a cui erano sottoposte. I trattamenti chemioterapici indagati erano Antracicline, Docetaxel e Paclitaxel. Nel gruppo del trattamento basato su Antracicline è emerso che i sintomi soggetti a cambiamento in termini di gravità, ovvero di peggioramento nel tempo erano “perdita di capelli”, “diminuzione dell’appetito” e “nausea” (coefficiente di correlazione $k \geq 0,41$). Nei gruppi di trattamento basati su Docetaxel e Paclitaxel si evince una buona reattività dello strumento sul riconoscimento del cambiamento dei rispettivi sintomi: “edema” e “intorpidimento e formicolio”, ma con risultati non statisticamente significativi.

Un altro outcome indagato nello studio era la tempistica di compilazione degli strumenti di monitoraggio che risulta essere a favore della scala SIS rispetto ai tempi di compilazione del PRO-CTCAE, con risultati statisticamente significativi ($p < 0,0001$).

Dal sondaggio semi strutturato è emersa anche la soddisfazione dei pazienti sull’utilizzo della SIS, la quale risulta semplice, comprensibile e piacevole nella compilazione; 16 pazienti (23%) riferirono che alcune domande della SIS risultarono di difficile comprensione in termini segnalazione di frequenza del sintomo e della sua gravità.

Lo studio *“Congruence of patient- and clinician-reported toxicity in woman receiving chemotherapy for early breast cancer”* di Nyrop K. et al. [30] riporta l’analisi dei dati di uno studio prospettico non randomizzato, e confronta le tossicità/sintomi riportati, nello stesso momento, sia dalle pazienti attraverso il PRSM (Patient-Reported Symptom Monitor) sia dai clinici (medici, infermieri) mediante l’utilizzo della CT-CAE. Nello studio sono state arruolate 267 donne con età maggiore o uguale di 21 anni, con carcinoma mammario sottoposte a regimi chemioterapici. La compilazione dello strumento PROM avveniva all’inizio, durante o subito dopo la somministrazione della terapia chemioterapica; lo stesso giorno i

clinici, dopo la visita oncologica di controllo al paziente, compilavano lo strumento CT-CAE per 17 sintomi/tossicità comuni da trattamento chemioterapico. Per ogni sintomo ne è stata indicata la gravità sia per il PRSM che per il CT-CAE, rispettivamente “nessuno” =0; “blando” =1; “moderato” =2; “grave” =3; “disabilitante” =4. Per ogni sintomo riportato ne è stata valutata la congruenza tra ciò che è stato riportato dal paziente e ciò che è stato riportato dal medico/infermiere. Per 9 sintomi su un totale di 17 c’è stato un “moderato” accordo (*Kappa* 0,413 – 0,570), per 7 sintomi su 17 sintomi “giusto” accordo (*Kappa* 0,220 – 0,372) e per 1 sintomo su 17 “lieve” accordo (*Kappa* 0,188). Tutte le stime *Kappa* sono state statisticamente significative ($p \leq 0,05$). Il più alto numero di associazioni statisticamente significative, che indicano differenze di rilevazione del sintomo tra paziente e clinico, è stato osservato nelle pazienti di colore per i sintomi nausea ($p=0,05$), artralgia ($p=0,04$), neuropatia periferica ($p=0,04$) e dispnea ($p=0,05$). Il 21% delle pazienti di colore, rispetto al 10% delle pazienti bianche, hanno valutato la gravità della neuropatia periferica “alta”, al contrario i clinici l’hanno valutata “bassa” ($p=0,04$). Tuttavia, per la nausea è stato dimostrato il contrario, il 15% delle pazienti bianche rispetto al 12% delle pazienti di colore, laddove i medici hanno valutato la gravità del sintomo “bassa”, i pazienti lo hanno valutata “alta” ($p=0,05$). Differenze statisticamente significative sono state osservate per l’interferenza del sintomo “costipazione” con il BMI delle pazienti, dove per i clinici risulta di gravità “bassa” e per i pazienti “alta” ($p=0,003$). Risulta inoltre che i medici sotto segnalano l’associazione edema e BMI, dove all’aumentare di una, aumenta anche l’altra ($p=0,04$). Per quanto riguarda lo stato civile, i punteggi di gravità clinica per il sintomo neuropatia periferica erano inferiori per le pazienti non sposate (19%) rispetto a quelle sposate (8%) ($p=0,03$). Non c’erano differenze significative per l’età, l’istruzione o stato della menopausa.

Dai risultati emerge dunque che per i clinici alcuni sintomi hanno un grado di tossicità (gravità) “basso” quando invece viene riferito dal paziente come “alto”.

Un altro studio multicentrico “*Patient-reported outcome toxicities during chemotherapy regimens in current clinical practice for early breast cancer*” [31], sempre degli autori Nyrop. K.A. et al, ha l’obiettivo di indagare le maggiori tossicità/sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale sottoposte a

trattamenti chemioterapici. Lo strumento utilizzato è il PRSM (Patient- reported Symptom Monitoring) che raccoglie dati su 17 sintomi che rappresentano le principali tossicità/effetti collaterali della chemioterapia. Per ogni sintomo si indaga anche la frequenza, la gravità e l'interferenza con la vita quotidiana. La popolazione dello studio è costituita da 152 donne con carcinoma mammario in fase iniziale sottoposte a trattamenti chemioterapici (43% trattamenti neoadiuvanti, 57% trattamenti adiuvanti). L'intervento dello studio prevede la compilazione del PRSM da parte della popolazione durante l'infusione della terapia antitumorale o il giorno delle visite di controllo oncologiche. La gravità del sintomo è rappresentata dai valori 0 = "nessuno", 1 = "lieve", 2 = "moderato", 3 = "grave" e 4 = "molto grave". I regimi chemioterapici in studio sono: Doxorubicina e Ciclofosfamide- Paclitaxel (AC- T), Doxorubicina e Ciclofosfamide- Docetaxel (AC- TC), Taxotere – Carboplatino e Herceptin (TCH) e Taxotere – Carboplatino (TC). Le percentuali dei sintomi causati dai trattamenti sono rispettivamente 86% per AC- TC, 81% AC- T, 100% TCH e 90% per TC. Fatigue (68%), insonnia (58%), artralgia (43%), ansia (42%), costipazione (41%) e mialgia (40%) sono i sintomi con punteggi di gravità maggiori per tutti i regimi chemioterapici in studio ($p \leq 0,05$). Le maggiori tossicità riportate si concentravano nelle prime 12 settimane di terapia, invece la mialgia e la neuropatia periferica oltre le 12 settimane di trattamento, soprattutto per il Paclitaxel. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i quattro regimi terapeutici durante le prime 12 settimane di trattamento ($p=0,203$).

Si evince invece che un BMI elevato ($p=0,03$), un patient- reported Karnofsky performance status ≤ 80 ($p=0,0003$) e regimi a base di Antracicline ($p=0,0003$) sono associati ad un maggiore numero di sintomi classificati come tossicità maggiori.

Gli altri outcome dello studio riguardavano l'incidenza dei sintomi/tossicità sull'ospedalizzazione, sulla riduzione della dose di trattamento chemioterapico e sulle interruzioni del trattamento. È emerso che il 75% delle ospedalizzazioni (15 pazienti su 20) erano dovuti a segni/sintomi quali febbre e/o neutropenia, il 26% delle riduzioni della dose di trattamento (26 pazienti su 40) e il 94% delle interruzioni (15 pazienti su 16) avvenivano durante i regimi a base di Antracicline.

Gli altri 3 studi inclusi nella revisione hanno come intervento il monitoraggio dei sintomi con strumenti PRO mediante software applicativi.

Lo studio *“Are all societies for digital tools? Feasibility study on the use of mobile application in polish early breast cancer patients treated with perioperative chemotherapy”* [32] di Suchodolska G. et al. ha lo scopo di indagare gli effetti di un questionario PRO sul monitoraggio dei sintomi correlati a trattamenti chemioterapici in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale mediante un'applicazione elettronica. Alle pazienti arruolate, capaci di utilizzare in modo autonomo lo smartphone (navigare nel web, scaricare e adoperare le applicazioni), viene chiesto di scaricare l'app Centrum Chorob Piersi UCK, la quale conteneva un questionario PRO (e-PROM) per il monitoraggio dei sintomi correlati a trattamenti chemioterapici. Inizialmente le pazienti furono istruite da un'infermiera specializzata in Breast Cancer (BCN, Breast Cancer Nurse) sull'utilizzo dell'app mobile: compilazione settimanale del questionario PRO e ogni qual volta avvertivano sintomi destanti preoccupazione. Il questionario PRO era caratterizzato da 14 domande basate sul CT-CAE, per ogni sintomo era prevista anche la compilazione di una scala numerica da 0 a 5 sulla gravità. La segnalazione di sintomi con un valore ≥ 3 “grave” attivava automaticamente degli avvisi e-mail al team infermieristico. Nello studio sono state arruolate 72 pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, di cui il 76% completarono il questionario PRO almeno una volta, il 42 % per più di 10 volte, solo l'11% lo ha compilato secondo le istruzioni fornite dalla BCN.

L'accettazione dello studio è stata maggiore tra le donne più giovani e provenienti da aree rurali, mentre durante il processo di arruolamento è stata osservata una probabile esclusione digitale tra le pazienti di età superiore ai 60 anni.

I sintomi maggiormente riportati sono stati: fatigue (n = 428), sensazione di formicolio a mani e piedi (n = 226), dolore (n = 208), vertigini (n = 196). Di tutti i sintomi riportati il 73,5% avevano una tossicità “blanda”, il 21,7% “moderata”, il 4,4% “grave” e lo 0,4% “debilitante”. Il sintomo meno comune era rappresentato dalla febbre (n =5).

In totale, per segnalazioni di sintomi con gravità ≥ 3 (“grave”), sono stati inviati 21 avvisi automatici al team infermieristico della Breast Unit.

Lo studio ha evidenziato correlazioni statisticamente significative tra il numero dei sintomi riportati e l’età, all’aumentare di una aumentava anche l’altra variabile ($p = 0,01$): tossicità respiratorie (tosse e fiato corto) ($p = 0,01$), tossicità gastrointestinali (diarrea, vomito, costipazione, mucositi, mancanza di appetito) ($p = 0,018$), altre tossicità ($p = 0,006$).

Non è stata osservata invece, correlazione tra il numero di sintomi riportati e il tempo trascorso dalla prima somministrazione della chemioterapia, e con lo stato civile e occupazionale delle pazienti ($p > 0,05$).

Un altro outcome era la soddisfazione della popolazione in studio, la quale è stata indagata mediante un sondaggio di 10 domande: è emerso che la maggior parte delle pazienti (89%) ha trovato lo strumento e-PRO facile da utilizzare e la possibilità di riportare i sintomi via app mobile ha migliorato il loro benessere e garantito loro una sorta di sicurezza durante il trattamento.

Lo studio “*Machine learning applied in patient-reported outcome research – exploring symptoms in adjuvant treatment of breast cancer*” degli autori Pappot H. et al. [33] è uno studio derivante da un RCT, basato su un’analisi statistica post- hoc e sugli algoritmi di apprendimento automatico (Machine Learning, ML) utilizzando il metodo della permutazione per indagare quali sintomi PRO influenzano l’aderenza ai trattamenti chemioterapici adiuvanti nelle donne con carcinoma mammario. Lo studio è multicentrico, comprendente 11 dipartimenti danesi di Breast Unit. La popolazione dello studio era di 347 pazienti con carcinoma mammario di cui sono state raccolte informazioni anche sul trattamento a cui sono state sottoposte.

L’intervento era dato dalla compilazione del questionario e-PRO, caratterizzato da 25 domande basate su 25 sintomi del PRO-CTCAE, su uno strumento digitale (tablet) il giorno del trattamento chemioterapico, prima dell’inizio del ciclo di chemioterapia. Delle 347 pazienti, 238 pazienti sono rimaste nel set di dati finale, 15 pazienti hanno abbandonato (tasso di abbandono 6,3%). Tra coloro, che hanno abbandonato la chemioterapia prima portare a termine tutti i sei i cicli, si è osservata una chiara

tendenza secondo cui, la maggior parte degli abbandoni si è verificata nel quarto o quinto ciclo di CT.

Le domande PRO, che risultano più rappresentative sull'interruzione del trattamento chemioterapico adiuvante, contemplavano come sintomi il dolore alle articolazioni (gomiti, ginocchia e spalle) e l'intorpidimento e formicolii di mani e piedi (AUC-score di 0,04).

Altre quattro domande basate su sintomi e segni come caduta di capelli, mancanza di appetito ed edema agli arti superiori/inferiori risultavano avere un AUC-score compreso nell'intervallo 0,019 – 0,025).

Dunque, dall'analisi esplorativa dei dati, utilizzando metodologie ML in un set di dati e-PRO da una popolazione di donne con carcinoma mammario trattate con regimi chemioterapici adiuvanti, è emerso che i sintomi più comuni correlati all'interruzione del trattamento CT sono: dolori articolari, intorpidimento e/o formicolii con conseguente interruzione delle attività di vita quotidiana.

L'ultimo studio incluso nella presente revisione, ovvero il *“Pilot trial of an electronic patient-reported outcome monitoring system in patients with metastatic breast cancer undergoing chemotherapy”* di Taira N. et al. [34], è uno studio pilota multicentrico giapponese che ha lo scopo di valutare la compliance e l'accettabilità dello strumento e-PROM “Hibilog” nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico (stadio IV con metastasi a distanza) sottoposte a trattamenti chemioterapici attivi, ovvero con intenti curativi. Furono raccolti dati anagrafici, dati sul background scolastico, stato civile, occupazionale, dati sulla storia clinica (patologie concomitanti) dati antropometrici e stato di performance.

L'applicazione digitale e-PROM “Hibilog” è costituita da un questionario sul monitoraggio sintomi, basato sul PRO-CTCAE ed è caratterizzato da 18 item che caratterizzano 18 sintomi comuni nel trattamento chemioterapico: mancanza di appetito, nausea, vomito, costipazione, diarrea, fiato corto, edemi arti superiori/arti inferiori, intorpidimento e/o formicolii mani/piedi, dolore generale, dolore articolare, insonnia, fatigue, ansia, secchezza vaginale, vampate di calore, rush cutanei, perdita

di capelli, perdite vaginale (presenza di secrezioni). La gravità del sintomo viene definita dalla scala: “nessuno”, “lieve”, “moderato”, “grave” e “molto grave”. La raccolta dei sintomi attraverso il questionario e-PROM è avvenuta al momento dell’arruolamento e a cadenza bisettimanaleo fino al termine dello studio. La popolazione iniziale era caratterizzata da 75 pazienti, di cui 4 hanno ritirato il consenso alla partecipazione nelle prime fasi di registrazione.

Gli outcome osservati sono stati il tasso di risposta al sistema e-PROM, il tempo di risposta, la non risposta agli item e la prevalenza di sintomi riportati.

Il tasso di risposta per le 71 pazienti arruolate è stato $\geq 80\%$ fino alla 22esima settimana dopo la registrazione, intorno all’80% dopo la 26esima settimana di terapia. Nelle pazienti con un Performance Status basso ($n = 17$) il tasso di risposta è rimasto $\geq 80\%$ fino alla 22esima settimana. In generale il tasso di risposta era compreso tra il 70 – 80%.

Il tempo di risposta all’e-PROM è stato di circa 5,5 minuti.

Il tasso di non risposta agli item è risultato molto basso, ovvero $< 0,4\%$.

Sono state raccolte in totale 1093 segnalazione di sintomi tra questi i prevalenti sono: dolore generale (70%), fatigue (75%), intorpidimento e/o formicolii mani e piedi (67%), ansia (62%), edemi arti superiori/inferiori (64%).

Tra i sintomi con meno segnalazioni ci sono nausea (25%) e vomito (6%).

I sintomi che più interferiscono con le attività di vita quotidiana sono la fatigue (63%), intorpidimento e formicolio mani/piedi, ovvero la neuropatia periferica (48%) e dolore (46%).

4. DISCUSSIONE E LIMITI

Lo scopo della presente revisione sistematica con sintesi narrativa è esplorare l'efficacia delle misure di esito del paziente, i cosiddetti "PROMs", come strumenti di monitoraggio segni/sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a trattamenti chemioterapici. Dei 44 studi eleggibili per essere inclusi nella revisione, solo 6 studi soddisfacevano i criteri di inclusione. Cinque studi [30, 31, 32, 33 e 34] hanno come intervento PROM per il monitoraggio dei sintomi questionari derivanti dal PRO-CTCAE, solo uno studio [29] ha avuto come intervento un questionario PRO sul monitoraggio dei sintomi basato su emoji e immagini figurative, ovvero la scala SIS. Nei due studi di Nyrop et al. [31] e [32] lo strumento PRO utilizzato per il monitoraggio dei sintomi nelle donne con carcinoma mammario in fase iniziale è caratterizzato da un questionario composto da 17 item, ovvero domande che raccolgono informazioni su 17 sintomi comuni nei trattamenti chemioterapici, lo strumento PRO utilizzato è il PRSM, ovvero il Patient - Reported Symptom Monitoring, che rappresenta un precursore del PRO-CTCAE, in quanto quest'ultimo non era ancora pubblicamente disponibile all'inizio dei due studi. Il PRSM è stato sviluppato dagli stessi autori che si sono occupati anche della creazione del PRO-CTCAE. I sintomi investigati dal PRSM erano: fatigue, insonnia, artralgia, ansia, costipazione, mialgia, dolore, diarrea, nausea, vampate di calore, neuropatia periferica, depressione, lesioni alla bocca/gola, edema arti superiori/inferiori, dispnea, dolore addominale, vomito. Lo studio [31] analizza dunque attraverso il PRSM le tossicità riportate dalle pazienti, registrate prospetticamente, durante il periodo di trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale, nello specifico focalizza l'attenzione alle tossicità che le pazienti classificavano come moderate, gravi o molto gravi sulla base di quattro specifici regimi terapeutici. Dai risultati è emerso che, a seconda del tipo di trattamento chemioterapico, sono stati evidenziati differenti sintomi/tossicità classificati come gravi, con differenze statisticamente significative. Inoltre, è emerso che i regimi terapeutici più lunghi, come quelli a base di Antracicline seguiti da Paclitaxel, presentassero un maggior numero di tossicità. I sintomi classificati come tossicità maggiori risultano essere: Fatigue, insonnia, artralgia, ansia, costipazione e mialgia. Alcuni sintomi, come l'ansia, risulta che possono risolversi nel tempo senza precise indicazioni terapeutiche, ovvero man

mano che il paziente si abitua al trattamento chemioterapico. Per altri sintomi invece, come la depressione, l'insonnia, la costipazione, diarrea e nausea, ne risulta necessario non solo il monitoraggio ma anche una loro tempestiva gestione, al fine di migliorare la soddisfazione e la qualità di vita del paziente durante la fase del trattamento attivo. Lo stesso studio [31] evidenzia che i pazienti con un BMI elevato e con bassi punteggi della scala di Karnofsky riportano maggiori tossicità. Questi risultati, relativi al BMI possono riflettere l'associazione tra obesità e una maggiore gravità dei sintomi, nello specifico per neuropatia periferica indotta dalla chemioterapia, che è stata osservata in studi precedenti [35]. Uno dei limiti dello studio è la raccolta dei sintomi, ovvero le tossicità sono state raccolte dai pazienti solo durante le visite, ovvero nei giorni di chemioterapia programmata (bisettimanali oppure ogni tre settimane), che comporterebbe una loro sottosegnalazione. Un altro limite evidenziato è stato correlato i regimi chemioterapici, ovvero le pazienti sottoposti a trattamenti più brevi hanno avuto meno tempo per segnalare le tossicità rispetto alle pazienti con regimi CT più lunghi; per questa motivazione sono stati analizzati i dati raccolti anche nelle prime 12 settimane di trattamento. Nelle prime 12 settimane di trattamento i regimi chemioterapici analizzati differivano significativamente per quattro sintomi (affaticamento, costipazione, diarrea, nausea) ad eccezione della mialgia e della neuropatia periferica. Quest'ultima è stata la causa del 24% delle riduzioni della dose di trattamento e la sensazione di intorpidimento/formicolio mani e piedi del 25% delle interruzioni di terapia. I sintomi invece responsabili dei ricoveri ospedalieri del campione in studio sono stati le tossicità ematologiche, ovvero neutropenia/ febbre ed altre condizioni non specificate. Il secondo studio di Nyrop [32] confronta invece i sintomi riportati nello stesso momento sia dalle pazienti stesse attraverso il PRSM sia dai medici/infermieri (gruppo di confronto) attraverso il CTCAE. Dai risultati si è evinta una ridotta congruenza dei punteggi tra medici e pazienti, ovvero quando la gravità dei sintomi era "alta" per questi ultimi, risultava di "bassa" gravità per i clinici, e al contrario una maggiore congruenza per sintomi con gravità "bassa". Il 26% del campione di popolazione in studio era costituito da pazienti di colore e nello studio è stata riscontrata una sottovalutazione di alcuni sintomi per questa percentuale di popolazione rispetto alle pazienti bianche. Questi dati possono rispecchiare una

disparità di razza nella comunicazione paziente-operatore, e di conseguenza differenze anche nella gestione dei sintomi. Si dimostra così l'importanza degli strumenti PROM, in quanto il sintomo ha un vissuto personale e la sua gravità può essere influenzata anche da fattori culturali del paziente. L'assistenza centrata sul paziente richiede per l'appunto l'inclusione della valutazione del paziente, anche sulla tossicità del trattamento [36]. Risulta dunque importante capire quando e come le prospettive del paziente e del medico divergono e per quali sintomi e/o caratteristiche stesse (personali – culturali) del paziente stesso.

Lo studio di Suzuki Y. Et al. [29] illustra invece la scala SIS, per il monitoraggio dei sintomi nelle donne con carcinoma mammario sottoposte a chemioterapia, basata sugli emoji. Dai risultati emerge che la soddisfazione del paziente per la scala SIS è maggiore rispetto al PRO-CTCAE, in quanto è risultata più facile e più rapida nella compilazione, inoltre le pazienti hanno dichiarato di non provare disagio o imbarazzo. Tra le due scale sono emerse delle discrepanze per alcuni sintomi e la causa era correlata alle difficoltà di segnalazione della frequenza e della gravità dei sintomi per la scala SIS. Un numero limitato di persone arruolate nello studio ha dichiarato di avvertire ulteriori sintomi non presenti nelle due scale, come “dolore nella ferita chirurgica” per donne sottoposte prima della terapia adiuvante ad intervento chirurgico, “prurito” e “cefalea”. In conclusione, dato l'ampio utilizzo degli emoji nella comunicazione digitale delle persone (sms, social media), è emerso che il questionario SIS possa essere un valido strumento per dichiarare i sintomi nelle donne con carcinoma mammario sottoposte a trattamenti chemioterapici, soprattutto nei casi in cui risulta difficile comunicare con metodi convenzionali. Uno dei limiti dello studio è dato dagli stessi criteri di inclusione, ovvero era limitato alle sole pazienti giapponesi con carcinoma mammario. Risulta inoltre, che molti fattori quali il sesso, l'età, la malattia, il background religioso e culturale possano influenzare l'utilizzo individuale e personale degli emoji; pertanto, ogni situazione potrebbe richiedere una scala SIS differente. Un altro limite è la ridotta dimensione campionaria, la quale potrebbe portare ad errori sistematici per cui non risulta possibile generalizzare i risultati dello studio. La scala SIS è stata inoltre validata con soggetti con un buon Performance Status (PS) dunque non è noto se gli stessi risultati possano essere ottenuti anche con pazienti con un PS scarso.

Gli studi [32] di Suchodolska G. et al., [33] di Pappot H. et al. e [34] di Taira N. et al. affrontano la tematica di monitoraggio segni e sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a chemioterapia attraverso l'utilizzo di questionari PRO-CTCAE mediante strumenti multimediali, trattandosi così di strumenti e-PRO. Negli anni, soprattutto con la pandemia COVID-19, è ampiamente cresciuto il riconoscimento e l'accettazione degli strumenti multimediali nelle cure del cancro, trattandosi del cosiddetto eHealth. [37]

Nello studio [32] di Suchodolska G. et al. è stato implementato un questionario elettronico e-PRO, basato sui 14 sintomi più comuni correlati ai trattamenti chemioterapici ed è emerso che durante il processo di arruolamento si è osservata un'esclusione tra le pazienti con età maggiore di 60 anni e di conseguenza un minor interesse nella partecipazione allo studio, sebbene non sia stata registrata la motivazione di questo rifiuto. Da ciò si evince dunque che l'età è risultata un fattore significativo sull'implementazione dell'eHealth. Questi risultati sono in contrapposizione con quelli emersi dallo studio di Taira N. et al. [34], dove emerge un'importante compliance ed accettazione dello strumento multimediale, anche per soggetti con età maggiore di 65 anni, seppur su un campione molto piccolo di popolazione (n = 12), infatti il tasso di risposta era maggiore o uguale all'80% fino alla ventiduesima settimana di trattamento chemioterapico.

Dallo studio [32] è emerso che l'adesione all'app e-PROM è diminuita nel tempo, osservazioni simili sono state fatte in un altro studio su pazienti con cancro al seno in stadio precoce, e gli autori hanno suggerito che la ragione dell'abbandono era da ritrovarsi nello sviluppo di strategie di coping, peraltro, le pazienti non hanno ritenuto più necessaria la segnalazione dei sintomi [38].

Per quanto riguarda invece il monitoraggio dei sintomi si evince che la fatigue sia quella più frequente, e che quando classificata come "grave" ha determinato l'attivazione degli avvisi e-mail al team infermieristico specializzato in Brest Cancer. Il secondo sintomo più comune che per gravità ha attivato gli allarmi digitali è stata la dispnea e a seguire il dolore. Il presente studio inoltre suggerisce che il numero di sintomi/tossicità riportati dalle pazienti sia strettamente correlato all'aumentare dell'età.

Nonostante l'adesione allo strumento e-PROM si sia ridotto nel tempo, la percezione delle pazienti riguardo l'utilizzo dell'app dimostra che la possibilità di segnalare i sintomi e gli effetti collaterali del trattamento chemioterapico in tempo reale garantisca loro una sorta di garanzia e sicurezza nelle cure. La bassa numerosità campionaria a causa della pandemia COVID-19 e l'utilizzo di un sondaggio non standardizzato per esplorare la soddisfazione dei partecipanti, rappresentano i limiti principali dello studio. Un altro limite emerso è che il disegno di studio non prevedeva alcun promemoria per le pazienti per il completamento del questionario e-PROM, con una conseguente bassa adesione all'app durante il tempo del trattamento. Dallo studio di Taira N. et al. [34] è emerso che un'analisi della frequenza dei sintomi, della gravità e del loro impatto sulla qualità di vita delle pazienti arruolate, ha portato all'identificazione di diversi sintomi, tra cui fatigue, intorpidimento/formicolii agli arti superiori e inferiori, dolore, ansia, edemi alle braccia e gambe e insonnia. Riguardo all'app e-PROM "Hibilog" è emersa un'elevata compliance.

Lo studio di Pappot H. et al. [33] ha evidenziato, attraverso due algoritmi di apprendimento automatico (Machine Learning) sulla base di dati e-PRO (questionario PRO-CTCAE per 25 sintomi più comuni correlati al trattamento chemioterapico), che i dolori articolari e l'intorpidimento/formicolii agli arti superiori ed inferiori, con conseguente interruzione delle attività di vita quotidiana, sono la principale causa del mancato completamento del trattamento antitumorale adiuvante nel cancro al seno.

Tutti gli studi inclusi nella revisione utilizzano come strumento di monitoraggio sintomi questionari PRO-CTCAE o un precursore, il numero degli item e sintomi dichiarabili è variabile (da 12 a 42). L'unico studio ad utilizzare un'alternativa di strumento PROM è lo studio di Suzuki Y. et al. in quanto la scala utilizzata è basata sugli emoji.

Le popolazioni target per cinque studi erano donne con carcinoma mammario in stadio precoce sottoposte a trattamenti adiuvanti/neoadiuvanti; per lo studio [34] di Taira et al. La popolazione era costituita invece da donne con carcinoma mammario metastatico già al momento della diagnosi.

I sintomi emersi come più comuni durante le terapie antitumorali (in alcuni studi vengono specificati i trattamenti e anche la loro durata) sono fatigue, neuropatia periferica, insonnia, artralgia, ansia ed edemi arti superiori/inferiori. Inoltre, caratteristiche antropometriche come un BMI elevato oppure punteggi bassi della scala Karnofky possono incidere e peggiorare la tossicità di questi sintomi.

Gli strumenti e-PRO, rispetto ai questionari cartacei, sembrano sempre più accettati nella società odierna, per quanto possano rappresentare un limite per persone con età maggiore di 60 anni o persone che hanno meno dimestichezza con strumenti multimediali/digitali (ad esempio smartphone). E-PROM per il monitoraggio dei sintomi durante un trattamento chemioterapico ha acquisito un consenso rilevante, in quanto le pazienti possono in qualunque momento dichiarare la presenza di un determinato sintomo e la sua gravità; inoltre, la presenza degli allarmi, a seconda della tossicità del sintomo, garantisce loro una maggiore sicurezza nelle cure e di conseguenza anche una corretta gestione del sintomo stesso, influenzando positivamente su sintomi come l'ansia e nel complesso sulla qualità di vita. Studi precedenti hanno riportato come il PRO-CTCAE abbinato agli avvisi medici durante il trattamento possano innescare interventi precoci che, a loro volta, riducono gli eventi avversi come ricoveri ospedalieri, visite al pronto soccorso e interruzione precoce del trattamento chemioterapico [39] e persino migliorano la sopravvivenza globale nei pazienti con malattia metastatica [40].

5. CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati emersi dalla revisione e dalla letteratura presente ne consegue che gli strumenti PROM riportino segni/sintomi comuni da trattamenti chemioterapici nelle pazienti con carcinoma mammario, nello specifico i questionari utilizzati come interventi dagli studi analizzati, derivanti dal PRO-CTCAE, sembrano cogliere specificamente le segnalazioni delle tossicità e la loro gravità. Gli strumenti PROM investigati sembra abbiano avuto un impatto positivo sulle pazienti in termine di soddisfazione e di compliance. Ciò nonostante, sono emersi diversi limiti dagli studi per cui non è possibile affermare con certezza la loro validità ed efficacia in termini di monitoraggio sintomi e dunque generalizzare i risultati.

Sebbene la segnalazione dei sintomi, nella pratica comune, avvenga da parte del medico, nello specifico in oncologia avviene mediante lo strumento CT-CAE, si potrebbe verificare, come dimostrato in alcuni studi, una sotto segnalazione dei sintomi.

Dunque, l'inclusione della prospettiva del paziente su come influisce un determinato trattamento, nello specifico la chemioterapia, avrebbe il potenziale di poter identificare tempestivamente alcune tossicità, attuare interventi per migliorarne la gestione, avere un impatto positivo sulla soddisfazione del paziente e anche sugli esiti clinici a lungo termine.

Il monitoraggio dei sintomi tramite gli esiti riferiti dai pazienti (PRO) offre un approccio basato da evidenze e può fornire ai clinici informazioni utili per valutare il carico dei sintomi del paziente, il suo stato funzionale e il benessere psicologico ed emotivo della persona assistita e di conseguenza favorire la comunicazione tra medico e paziente, dove quest'ultimo assume un ruolo attivo sul processo di cura. Sulla base delle evidenze scientifiche raccolte in questi anni, alcune associazioni dei pazienti ritengono che i PROM debbano essere utilizzati sempre di più, ovvero ampliare il loro campo di azione oltre all'ambito di sperimentazione, anche a quello clinico, fino ad essere parte integrante dei percorsi di cura e di ricerca.

Alcune evidenze scientifiche documentano l'utilità dell'uso dei PROM e i conseguenti benefici per i malati oncologici in termini di: aderenza al trattamento, riconoscimento precoce di sintomi ed effetti collaterali dei trattamenti antitumorali, i quali possono essere indicatori precoci di recidiva o progressione della malattia.

La pandemia COVID-19 ha permesso l'ampliamento dell'e-Health, ovvero dell'utilizzo di strumenti digitali applicati alle pratiche clinico/assistenziali; i sistemi ePROM, sul monitoraggio segni/sintomi, come emerso dagli studi inclusi nella rassegna, hanno avuto un impatto molto positivo sulle pazienti, in quanto offrono molti vantaggi, tra cui una raccolta dati comoda e tempestiva, consentendo ai pazienti di segnalare i sintomi in tempo reale e con una ridotta distorsione del ricordo.

Per alcuni strumenti ePROM è prevista anche l'attivazione di avvisi/triggers al team sanitario al fine di poter intervenire tempestivamente sulla gestione del sintomo, riducendo di conseguenza gli accessi in Pronto Soccorso e ricoveri impropri o comunque evitabili.

Per quanto ci siano prove di evidenza a favore dei PROMs sul monitoraggio segni/sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario, la presente revisione conferma comunque la necessità di ulteriori studi per valutare al meglio la loro efficacia nella pratica clinica e non solo in tema di sperimentazione di nuovi trattamenti.

La ricerca futura dovrebbe dunque, incentrarsi sull'identificazione di uno specifico PROM, sulla base del PRO-CTCAE, per il rilevamento dei sintomi nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a trattamenti antitumorali, ponendo l'attenzione sulle specifiche tossicità, sulla loro gravità e sui diversi tipi di regimi chemioterapici.

6. RIFERIMENTI

1. AIOM – Associazione Italiana di Oncologia Medica. I numeri del Cancro in Italia 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf.
2. AIRC - Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. Le statistiche del cancro. Disponibile all'indirizzo: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro>.
3. Ministero della Salute. Screening per il cancro del seno. Disponibile all'indirizzo:
<https://www.pnes.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5542&area=tumori&menu=screening>.
4. AIOM – Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida Carcinoma Mammario in Stadio Precoce. Disponibile all'indirizzo:
<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-in-stadio-precoce/>
5. Alberto Farinetti. Il carcinoma mammario: diagnostica e trattamento chirurgico nella donna tra età fertile e premenopausa. Bollettino di Ginecologia Endocrinologia. 2010; 4: 1-9.
6. AIOM – Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida Neoplasie della Mammella. Disponibile all'indirizzo:
https://www.iss.it/documents/20126/8403839/Addendum%20LG_260_AIO_M_Ca%20Mammella_ed2022.
7. AIRC – Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. Chemioterapia. Disponibile all'indirizzo: <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chemioterapia>.
8. M. Di Maio, E. Basch, F. Denis, L. J. Fallowfield, P. A. Ganz, D. Howell et al. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. 2022; (33): 878-892.
9. Churrua K, Pomare C, Ellis LA, Long JC, Henderson SB, Murphy LE, Leahy CJ, Braithwaite J. Patient-reported outcome measures (PROMs): A

- review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect*;24(4):1015-24.
10. Rodella S, Botturi D. Esiti riferiti dal Paziente – Patient Reported Outcome. Concetti, metodi, strumenti. Dossier n. 238/2014.
 11. Zichi C, De Vita F, Paparo J, Salerno F, Marino D, Sperti E, Lacidogna G, Vignani F, Dionisio R, Baratelli C, Turco CG, Ballaminut D, Bellezza A, Chiotto P, Ciriolo G, Comite R, Codegone F, Florio S, Fusco L, Polimeno L, Pozzi D, Zillio E, Ariu V, Terziolo S, Di Maio M. Adoption of Patient-Reported Outcomes in clinical practice for older patients receiving active anti-cancer treatment: Impact on Health- Related Quality of Life. *Ann Res Oncol*. Dicembre 2021; 01(04):285.
 12. Graupner C, Kimman ML, Mul S, Slok AH, Claessens D, Kleijnen J, Dirksen CD, Breukink SO. Patient outcomes, patient experiences and process indicators associated with the routine use of patient-reported outcome measures (PROMs) in cancer care: a systematic review. *Support Care Cancer*; 29(2):573-93
 13. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, O'Neill R, Kennedy DL. Patient-Reported Outcomes to Support Medical Product Labeling Claims: FDA Perspective. *Value Health*. Novembre 2007; 10: S125-S137.
 14. Churruca K, Pomare C, Ellis LA, Long JC, Henderson SB, Murphy LE, Leahy CJ, Braithwaite J. Patient-reported outcome measures (PROMs): A review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect*. 5 maggio 2021; 24(4):1015-24.
 15. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, Velikova G. Electronic Systems for Patients to Report and Manage Side Effects of Cancer Treatment: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 24 gennaio 2019; 21(1):108-75.
 16. Coulter A. Can patients assess the quality of health care? *BMJ* 2006; 333 (7557): 1-2.

17. Miller KD, Siegler RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A (2016) Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66(4):271–289.
18. Cleeland CS (2007) Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 37: 16–21.
19. Stefanovic S, Wallwiener M, Karic U, Domschke C, Katic L, Taran FA, Pesic A, Hartkopf A, Hadji P, Teufel M, Schuetz F, Sohn C, Fasching P, Schneeweiss A, Brucker S. Patient-reported outcomes (PRO) focused on adverse events (PRO-AEs) in adjuvant and metastatic breast cancer: clinical and translational implications. *Support Care Cancer*. 17 ottobre 2016; 25(2):549-58.
20. Van Egdom LS, Oemrawsingh A, Verweij LM, Lingsma HF, Koppert LB, Verhoef C, Klazinga NS, Hazelzet JA. Implementing Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Breast Cancer Care: A Systematic Review. *Value Health*. Ottobre 2019; 22(10):1197-226.
21. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute (2013) Patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). Applied Research Program.
22. Boehmke MM, Dickerson SS (2005) Symptom, symptom experiences, and symptom distress encountered by women with breast cancer undergoing current treatment modalities. *Cancer Nurs* 28(5):382–389.
23. Cleeland CS (2000) Cancer-related symptoms. *Semin Radiat Oncol* 10(3):75–90.
24. Lu SC, Porter I, Valderas JM, Harrison CJ, Sidey-Gibbons C. Effectiveness of routine provision of feedback from patient-reported outcome measurements for cancer care improvement: a systematic review and meta-analysis. *J Patient Rep Outcomes*. 5 giugno 2023;7(1).
25. Fellowes D, Fallowfield LJ, Saunders CM, et al. Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for ‘well-tolerated’ treatments? *Breast Cancer Res Treat*. 2001;66(1):73-81.

26. Dai Y, Cook OY, Yeganeh L, et al. Patient-reported barriers and facilitators to seeking and accessing support in gynecologic and breast cancer survivors with sexual problems: a systematic review of qualitative and quantitative studies. *J Sex Med.* 2020;17(7):1326-1358.
27. Coolbrandt A, Van den Heede K, Vanhove E, et al. Immediate versus delayed self-reporting of symptoms and side effects during chemotherapy: does timing matter? *Eur J Oncol Nurs.* 2011;15(2):130-136.
28. Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, et al. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:104.
29. Suzuki Y, Iwamoto T, Uno M, Hatono M, Kajiwara Y, Takahashi Y, Kochi M, Shien T, Kikawa Y, Uemura Y, Hagiwara Y, Yamamoto S, Taira N, Doihara H, Toyooka S. Development and validation of a symptom illustration scale from the patient-reported outcome common terminology criteria for adverse events for patients with breast cancer. 8 luglio 2023.
30. Nyrop KA, Deal AM, Reeve BB, Basch E, Chen YT, Park JH, Shachar SS, Carey LA, Reeder-Hayes KE, Dees EC, Jolly TA, Kimmick GG, Karuturi MS, Reinbolt RE, Speca JC, Lee JT, Wood WA, Muss HB. Congruence of patient- and clinician-reported toxicity in women receiving chemotherapy for early breast cancer. 21 aprile 2020;126(13):3084-93.
31. Nyrop KA, Deal AM, Shachar SS, Basch E, Reeve BB, Choi SK, Lee JT, Wood WA, Anders CK, Carey LA, Dees EC, Jolly TA, Reeder-Hayes KE, Kimmick GG, Karuturi MS, Reinbolt RE, Speca JC, Muss HB. Patient-Reported Toxicities During Chemotherapy Regimens in Current Clinical Practice for Early Breast Cancer. 14 dicembre 2018; 24(6):762-71.
32. Suchodolska G, Koelmer A, Puchowska M, Senkus E. Are All Societies Ready for Digital Tools? Feasibility Study on the Use of Mobile Application in Polish Early Breast Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy. *Healthcare.* 24 luglio 2023;11(14):2114.
33. Pappot H, Björnsson BP, Krause O, Bæksted C, Bidstrup PE, Dalton SO, Johansen C, Knoop A, Vogelius I, Holländer-Mieritz C. Machine learning

- applied in patient-reported outcome research—exploring symptoms in adjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer*. 8 novembre 2023.
34. Taira N, Kikawa Y, Iwamoto T, Miyoshi Y, Hara K, Yoshitomi S, Hikino H, Takahashi H, Takabatake D, Kubo S, Ikeda M, Doihara H, Shien T, Okuyama H, Tanabe Y, Hara F, Yamanouchi K, Hagiwara Y, Sawaki M. Pilot trial of an electronic patient-reported outcome monitoring system in patients with metastatic breast cancer undergoing chemotherapy. *Breast Cancer*. 4 gennaio 2024.
 35. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America: *Crossing the Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington DC, National Academy Press, 2001.
 36. Handa S, Okuyama H, Yamamoto H, Nakamura S, Kato Y. Effectiveness of a Smartphone Application as a Support Tool for Patients Undergoing Breast Cancer Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Clin. Breast Cancer*. 2020; 20: 201-2018.
 37. Armbruste C, Knaub M, Farin. Glattacker E, Von Der Warth R. Predictors of Adherence to Cancer – Related MHealth Apps in Cancer Patients Undergoing Oncological or Follow-Up Treatment. A Scoping Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19, 136-89.
 38. Bandos H, Melnikow J, Rivera DR, Swain SM, Sturtz K, Fehrenbacher L, Wade JL, Brufky AM, Julian TB, Margolese RG, McCarron EC, Ganz PA. Long-term peripheral neuropathy in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *NRG Oncology. J Natl Cancer* 2018; 110:162.
 39. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennet AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment. A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:557-565.
 40. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall survival results of a trial assessing patient – reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA* 2017;318:197-198.

RINGRAZIAMENTI

Un'infinità di emozioni mi attraversano mentre provo a dedicare i miei ringraziamenti alle persone che hanno segnato questo percorso; sono stati due anni intensi, fisicamente e mentalmente e i miei stati d'animo sono stati particolarmente altalenanti, passando dai momenti di gioia e soddisfazione a quelli di ansia e sconforto.

Desidero ringraziare anzitutto i miei relatori, la Prof.ssa Montani Doriana e il Prof. Auletta Gaetano, per la professionalità e la disponibilità dimostratosi durante la stesura dell'elaborato.

Un immenso grazie, che forse non basterà mai, va alla mia famiglia: mia mamma, mio papà e mia sorella. Loro sono il mio più grande punto di riferimento ed il mio porto sicuro, sono coloro che mi hanno insegnato ad avere sempre quella "buona" determinazione a crescere, sia dal punto di vista personale che lavorativo, insegnandomi che nulla è regalato e che invece, i sacrifici pagano sempre. Grazie a mia sorella Ale semplicemente per esserci sempre, Ale tu sai! Sono molto fortunata ad averti al mio fianco.

Grazie al mio compagno Phili, lui ha potuto vedere e vivere tutte le mie emozioni, positive e negative, a volte comprendendole e a volte un po' meno, di certo lo capisco, stare accanto ad una turnista non è sicuramente facile, ma ahimè ti tocca! Grazie per avermi supportata ma soprattutto sopportata, devo ammettere che la tua più grande virtù è proprio la pazienza.

Non mi resta che ringraziare la persona che ha fatto la differenza lungo questo percorso, ovvero Laura. Grazie mia grande amica e collega! Sei stata la persona che più ho sentito vicino proprio perché abbiamo vissuto per tre anni all'unisono: ansie, paranoie, gioie e a volte anche lacrime; forse passavamo più tempo noi assieme che con i nostri rispettivi compagni. Abbiamo puntato sveglie alle 4 del mattino, viaggiato tanto, anzi tantissimo (belle dormite la tratta Cuneo-Novara!), testato vari B&B, e di nuovo sul treno di ritorno per casa. Il nostro miglior amico, ovviamente Trenitalia. Una cosa è certa: quando ripenserò agli anni della magistrale, sicuramente penserò a noi e alle nostre mille mila avventure (e anche sfighe).

Geri