

The role of early systematic best palliative care versus on request palliative care consultation during standard oncologic treatment for patients with advanced pancreatic and gastric cancer: a nonblinded, randomized, controlled, multicenter trial

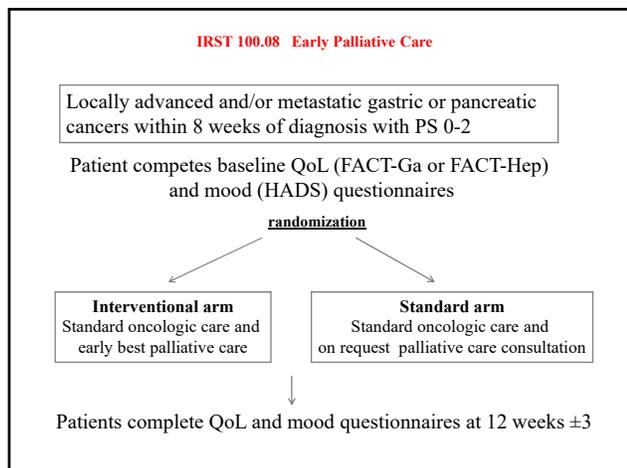
Rationale:

Palliative care has traditionally been delivered late in the course of disease. New recent studies suggested that **to have a meaningful effect on patients' quality of life and end-of-life care, palliative care services must be systematically provided earlier in the course of the disease.**

The goal of the current multicenter, randomized study is to assess the effect of early systematic best palliative care versus on request palliative care consultation during standard oncologic care on patient-reported outcomes, the use of health services and the quality of end-of-life care among patients with advanced upper gastrointestinal cancers.

Patients will receive **standard antineoplastic treatment in both arms** of the study according to the best clinical practice in each participating centre.

Study design: Randomized, nonblinded, controlled, multicenter trial



IRST 100.08 Early Palliative Care

Inclusion criteria:

- pathologically confirmed locally advanced and/or metastatic upper gastrointestinal tumors for a maximum of 8 weeks prior to enrolment
- ECOG PS 0-2
- age \geq 18 years, both sexes
- life expectancy $>$ 2 months
- candidate to antitumor therapies
- capability to understand participant information statement and to give written informed consent

Exclusion criteria:

- patients already receiving care from the palliative care service
- patients already receiving chemotherapy for advanced or metastatic disease
- patients in clinical trial

IRST 100.08 Early Palliative Care**Statistical consideration:**

Primary endpoint is the change in the score from T0 to T1 on the **Trial Outcome Index (TOI)**, which is the sum of the scores of specific subscale FACT-Ga or FACT-Hep concerning physical symptoms, and physical and functional well being.

Secondary endpoints are the change in the percentage of patients with **anxiety and/or depression** from T0 to T1 on the Mood questionnaire; the impact of **families satisfaction** about care; the **use of health services**, including anticancer therapy, medication prescriptions, referral to hospice, hospital admissions, emergency department visits, and the location of death between study arms; the overall survival.

For each type of cancer we estimate that with **120 patients** the study would have 80% power to detect a significant between-group difference in the change in the TOI score from T0 to T1, with a medium effect size of 0.5 standard deviation.

Pancreas: october 2012 to february 2015: 207→186 → 149

Study calendar

Required data	First oncologic visit ¹	T0 ²	Visit			
			Within 2 weeks from T0	Every 2-4 weeks	T1 ³	T2 ⁴
Inclusion/exclusion criteria evaluation	X					
Offering the study	X					
Informed consent		X				
Demographic data (age, gender, marital status)		X				
Physical examination (PS)		X			X	
Evaluation of patient's Quality of Life (FACT-Ga / FACT-Hep questionnaire)		X			X	
Evaluation of Mood (HADS questionnaire)		X			X	
Randomization		X				
If experimental arm, palliative care visit			X ⁵	X ⁵		
Evaluation of families satisfaction about care Italian version of FAMCARE questionnaire					X	
Health care utilization measures (anticancer therapy, medication prescriptions, referral to hospice, hospital admissions, emergency department visits, location of death)						X

¹ First oncologic visit within 8 weeks from diagnosis

² T0 is the baseline visit (within 8 weeks from diagnosis and within 2 weeks from first oncologic visit)

³ T1 is T0 + 12 weeks ± 2 weeks visit window

⁴ T2 is after the death of patient

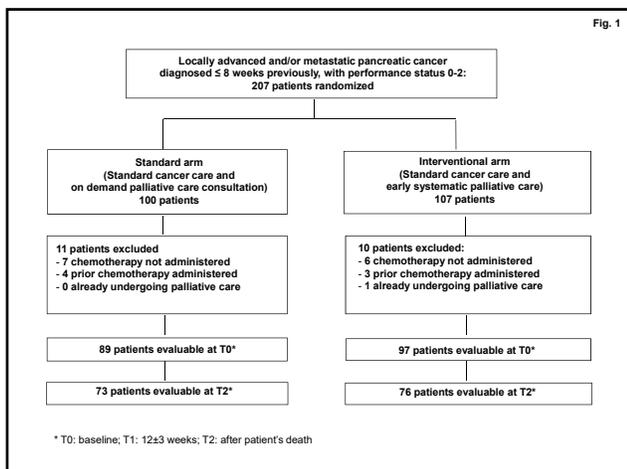
⁵ at least 3 visit are necessary for inclusion of patient in the analysis

Content of PC intervention

- Palliative care physician visit within 2 wks from randomization and then regularly every 2-4 weeks until death
- Temel Checklist

Tools

- Health-related QoL and physical symptoms were measured using the Functional Assessment of Cancer Therapy e Hepatobiliary (**FACT-Hep**) scale. The FACT-Hep scale assesses generic QoL concerns (*physical, social, emotional and functional well-being*) and disease-specific issues (**Hepatobiliary Cancer Subscale [HCS]**). FACT-Hep scores range from 0 to 180 and HCS scores range from 0 to 72 (higher score is better).
- The Trial Outcome Index (**TOI**) combines the scores of physical, functional and disease-specific subscales (score range 0-128).
- Mood was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (**HADS**), a 14-item instrument composed of 2 subscales that screens for symptoms of anxiety and depression (score range 0-21, higher score indicates greater anxiety or depression; score >7 indicates borderline or clinical anxiety or depression).
- The impact of family satisfaction about care was evaluated by Italian version of the Family Satisfaction with the End-of-Life Care (**FAMCARE**), a 20-item scale with 4 subscales: information giving, physical patient care, psychosocial care and availability of care. Scores range 20-100: the lower the score, the higher the family satisfaction.



Primary endpoint

Table 2
Mean change in QoL scores between T0 and T1

	Standard arm, mean value (SD)	Interventional arm, mean value (SD)	Difference between interventional and standard arm (95% CI)	p Value
FACT-Fog score	-4.49 (1.74)	-0.92 (1.81)	2.57 (-1.02 to 6.13)	0.17
HCS score	-2.21 (1.76)	0.20 (0.47)	2.50 (0.40 to 4.61)	0.01
TOR score	-4.47 (1.61)	-0.63 (0.95)	3.83 (0.39 to 7.27)	0.04

Abbreviations: QoL = quality of life; CI = confidence interval; FACT-Fog = Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary Cancer Schematic; SD = standard deviation; TOR = Trial Outcome Index.

Table 4
Mood symptoms at T1 (12 ± 3 weeks).

	Standard arm n (%)	Interventional arm n (%)	P Value
Assessment of mood symptoms			
HADS anxiety subscale			
Normal (≤7)	31 (47.7)	41 (64.1)	0.062
Abnormal (>7)	34 (52.3)	23 (35.9)	
HADS depression subscale			
Normal (≤7)	36 (55.4)	42 (65.7)	0.281
Abnormal (>7)	29 (44.6)	22 (34.3)	

Abbreviation: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale.

European Journal of Cancer 85(2016) 119-124

Available online at www.elsevier.com/locate/ejca

ScienceDirect

ELSEVIER

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejca

Original Research

Systematic versus on-demand early palliative care: A randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life

Marco Maltoni^a, Emanuela Scarpi^{b,c}, Monia Dall'Agata^b, Stefania Schiavon^c, Claudia Biasini^c, Carla Codeci^c, Chiara Maria Brogna^d, Elisabetta Sansoni^e, Roberto Bortoluzzi^f, Ferdinando Garetto^g, Luisa Fioretto^h, Maria Teresa Cattaneoⁱ, Alice Giacobino^j, Massimo Luzzani^k, Giovanna Luchena^l, Sara Alquati^m, Silvia Quadriⁿ, Vittorina Zagonel^o, Luigi Cavanna^p, Daria Ferrari^q, Paolo Pedrazzoli^r, Giovanni Luca Frassinetti^s, Antonella Galieno^t, Andrea Casadei Gardini^u, Manlio Monti^v, Oriana Nanni^w on behalf of Early Palliative Care Italian Study Group (EPCISG)

Table 1
Baseline characteristics of the study population (n=140)

	Standard arm (N=73)	Interventional arm (N=76)	P
Median age, years (range)	66 (37-86)	66 (40-81)	0.368
Gender			
Male	41 (56.2)	44 (57.9)	
Female	32 (43.8)	32 (42.1)	0.822
Medical status			
Married	40 (54.8)	34 (44.7)	
Single	4 (5.5)	4 (5.3)	
Divorced or separated	1 (1.4)	4 (5.3)	
Widowed	1 (1.4)	1 (1.3)	0.861
Unknown/missing	0	1	
ECOG Performance Status			
0	39 (53.4)	34 (44.7)	
1	30 (41.1)	30 (39.5)	
2	4 (5.5)	4 (5.3)	0.744
Unknown/missing	0	1	
Assessment of mood symptoms*			
EAT-10 anxiety subscale			
Normal (≤7)	41 (57.5)	41 (54.7)	
Abnormal (>7)	30 (42.5)	34 (45.3)	0.738
Unknown/missing	2	1	
EAT-10 depression subscale			
Normal (≤7)	41 (56.0)	31 (41.5)	
Abnormal (>7)	32 (44.0)	45 (58.5)	0.141
Unknown/missing	2	1	
Score on quality of life measures	Mean value (SD)	Mean value (SD)	
FACT-BP score†	114.7 (23.4)	118.9 (28.1)	0.776
EORTC QLQ-C15 score‡	49.7 (8.3)	50.7 (9.3)	0.881
EORTC QLQ-C30 score‡	81.1 (18.5)	81.8 (19.5)	0.872

*The number of patients with an abnormal mood score is 37 (50.7%) in the standard arm and 42 (55.3%) in the interventional arm.
 †A score of 100-150 is considered to be a good quality of life score. A score of 100-150 is considered to be a good quality of life score.
 ‡The number of patients with a high quality of life score is 37 (50.7%) in the standard arm and 42 (55.3%) in the interventional arm.
 §The number of patients with a low quality of life score is 36 (49.3%) in the standard arm and 34 (44.7%) in the interventional arm.

Table 2
Palliative care intensity for standard and interventional groups

Mean and median number of palliative care visits

	Standard arm (N=73)	Interventional arm (N=76)	P
Palliative care clinic visits (T0-T1)			
Median value (range)	0 (0-8)	4 (1-11)	<0.0001
Mean value (SD)	0.70 (1.43)	4.16 (2.22)	<0.0001
Palliative care clinic visits (overall)			
Median value (range)	0 (0-10)	6 (1-16)	<0.0001
Mean value (SD)	1.81 (2.98)	6.89 (4.88)	<0.0001

Distribution of Palliative Care Clinic visits

	Standard arm (N=73)	Interventional arm (N=76)
	No. (%)	No. (%)
Palliative Care Clinic visits (T0-T1)		
None	50 (68.5)	0
1	10 (13.7)	15 (19.7)
2	8 (11.0)	6 (7.9)
3	1 (1.4)	6 (7.9)
4	2 (2.7)	13 (17.1)
≥5	2 (2.7)	36 (47.4)
Palliative care clinic visits (overall)		
None	30 (53.4)	0
1	10 (13.7)	15 (19.7)
2	10 (13.7)	6 (7.9)
3	1 (1.4)	3 (3.9)
4	1 (1.4)	6 (7.9)
≥5	12 (16.4)	46 (60.6)

SD, standard deviation.

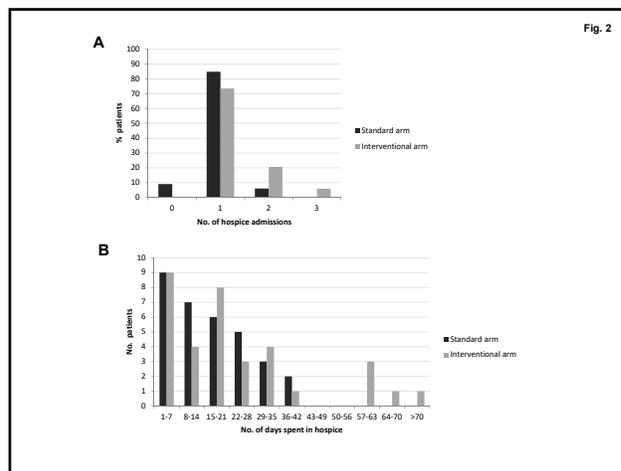
Intensity of palliative care in control arm of study

- **The mean number of PC visits** for interventional arm patients was 6.89 (SD 4.88, range 1-16) compared to 1.81 (SD 2.98, range 0-10) for those in the standard arm ($P<0.0001$).
- **Palliative care visits in the control arm till T1**
 - 10 (13.5%) out of 77 standard arm patients in Temel's study
 - 20 (8.6 %) out of 233 patients in Zimmermann's trial.
 - 23 (31.5%) out of 73 patients in our trial

Table 3
Site of healthcare services

	Standard arm (n=272)	Non-randomized care (n=272)	P ^a
Classification: where patients died			
At home (before death)	47 (17.3%)	107 (39.3%)	0.001
At hospice (before death)	107 (39.3%)	147 (53.9%)	
Classification: where patients were admitted to death			
At home (before death)	51 (18.8%)	14 (5.1%)	0.001
At hospice (before death)	147 (53.9%)	267 (97.9%)	
Place of death			
Home	272 (100%)	272 (100%)	
Hospice	147 (53.9%)	147 (53.9%)	
Other	125 (46.1%)	125 (46.1%)	0.762
Place of admission			
Home	147 (53.9%)	147 (53.9%)	0.320
Hospice	125 (46.1%)	125 (46.1%)	
Classification: where patients were admitted to death			
At home (before death)	47 (17.3%)	107 (39.3%)	0.001
At hospice (before death)	107 (39.3%)	147 (53.9%)	
Classification: where patients were admitted to death			
At home (before death)	47 (17.3%)	107 (39.3%)	0.001
At hospice (before death)	107 (39.3%)	147 (53.9%)	
Classification: where patients were admitted to death			
At home (before death)	47 (17.3%)	107 (39.3%)	0.001
At hospice (before death)	107 (39.3%)	147 (53.9%)	

^a Fisher's exact test.



Impact on overall survival probability

	OD-EPC	Sys-EPC
• 12-month OS	12.3% (95% CI 4.8-19.9)	22.4% (95% CI 13.0-31.7)
• Median OS	5.7 mo (95% CI 4.8-7.6)	6.6 mo (95% CI 4.4-8.1)
		0.288

- ### Strengths and limitations of the study
- | Strengths | Weaknesses |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Randomized Clinical Trial • Multicenter • Pancreas • European • “Underestimation” by high PC visits in standard arm | <ul style="list-style-type: none"> • Centers’ profiles (ESMO designated, or small community centers) • EPC intervention (solo doctor) • Oncologist validation of PC doctor recommendations • Limited patient awareness about prognosis • No check about standardization of EPC visit • RCT but not blinded • Statistical power for clinic items, not organizational • High number of PC visits in the standard arm (more and more..?) |

Conclusions

- In conclusion, the study results suggest that Systematic EPC in advanced pancreatic cancer patients significantly improved QoL with respect to on-demand EPC.
- Moreover, systematic EPC had a positive impact on the aggressiveness of some healthcare items in EoL care, with favourable non significant differences in other items, suggesting that also quality of care is improved by this approach.
- More research is needed to clarify optimal types and timing of EPC interventions. However the risk of “contamination” between study arms is destined to grow as oncologists activate on-demand EPC with ever-increasing frequency. Thus, it may become difficult to carry out studies of this type in the future.

APPENDIX C. Temel JS (NEJM 2016;363:733-742) Supplemental Table 1

Ambulatory Palliative Care Guidelines

- Illness understanding/education**
 Inquire about illness and prognostic understanding
 Offer clarification of treatment goals
- Symptom management – Inquire about uncontrolled symptoms with a focus on:**
 Gastrointestinal symptoms (anorexia and weight loss, nausea and vomiting, constipation)
 Pain
 Pulmonary symptoms (cough, dyspnea)
 Fatigue and sleep disturbance
 Mood (depression and anxiety)
- Decision-making**
 Inquire about mode of decision-making
 Assist with treatment decision-making, if necessary
- Coping with life threatening illness**
 Patient
 Family/family caregivers
- Referrals/Prescriptions**
 Identify care plan for future appointments
 Indicate referrals to other care providers
 Note new medications prescribed

Questionario FACT-Hep

Autore (F1) F1 (F1 + F2) Data _____

Scopo dell'uso: valutazione della efficacia di un intervento suggerito da un medico o di un altro sanitario.
 La prognosi di sopravvivenza è considerata un solo aspetto per il paziente in una decisione di intervento (F1, F2, F3).

BENESSERE FISICO		Per autore	F1 pt	F2 autore	Media autore	Media paz.
10	Ho nausea o vomito	0	1	2	3	4
11	Ho appetito	0	1	2	3	4
12	Ho difficoltà ad occuparmi delle cose quotidiane della casa (pulizie e cura della casa, cucinare, lavare)	0	1	2	3	4
13	Ho dolore	0	1	2	3	4
14	Ho meno energia per attività colturali della casa	0	1	2	3	4
15	Ho meno sonno	0	1	2	3	4
16	Ho meno interesse a fare cose che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4

BENESSERE SOCIALE/FAMILIARE		Per autore	F1 pt	F2 autore	Media autore	Media paz.
17	Ho meno tempo a disposizione	0	1	2	3	4
18	La mia famiglia ha problemi di comunicazione	0	1	2	3	4
19	Ho maggiori problemi del solito a casa	0	1	2	3	4
20	La mia famiglia ha problemi di comunicazione	0	1	2	3	4
21	Ho più problemi a casa del solito	0	1	2	3	4
22	Ho meno tempo a disposizione	0	1	2	3	4
23	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4

Indicazioni: Se il paziente non è in grado di rispondere, la prognosi di sopravvivenza è considerata un solo aspetto per il paziente in una decisione di intervento (F1, F2, F3).

Questionario FACT-Hep

Autore (F1) F1 (F1 + F2) Data _____

Scopo dell'uso: valutazione della efficacia di un intervento suggerito da un medico o di un altro sanitario.
 La prognosi di sopravvivenza è considerata un solo aspetto per il paziente in una decisione di intervento (F1, F2, F3).

BENESSERE EMOTIVO		Per autore	F1 pt	F2 autore	Media autore	Media paz.
24	Ho meno interesse a fare cose che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
25	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
26	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
27	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
28	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4

BENESSERE FUNZIONALE		Per autore	F1 pt	F2 autore	Media autore	Media paz.
29	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
30	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
31	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
32	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4
33	Ho meno tempo a disposizione per le attività che mi piacevano in passato	0	1	2	3	4

Nome No. _____ Cognome No. _____

Resulto (75) FT (75 + 42 punti) Data _____

La proporzione di verificare e controllare ogni suo voto insieme per riga per indicare la sua risposta in riferimento agli ultimi 7 giorni

IL TUO PROBLEMA

	Per sempre	Da un po'	Alcune volte	Spesso	Spesso
1. Mi preoccupo e tengo molto a cuore gli altri	0	1	2	3	4
2. Ho difficoltà	0	1	2	3	4
3. Ritorno a controllare le mie decisioni personali	0	1	2	3	4
4. Dipendo facilmente dalle opinioni degli altri	0	1	2	3	4
5. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
6. Il mio appetito è basso	0	1	2	3	4
7. Mi concentro sul mio aspetto sia all'interno che all'esterno	0	1	2	3	4
8. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
9. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
10. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
11. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
12. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
13. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
14. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
15. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
16. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
17. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
18. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
19. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4
20. Ho difficoltà a dormire	0	1	2	3	4

Nome No. _____ Cognome No. _____

Resulto (75) FT (75 + 42 punti) Data _____

Questionario HADS

Il tuo risultato indica il tuo livello di ansia e depressione. Per un'interpretazione completa del tuo risultato, consulta il tuo medico. Per un'interpretazione completa del tuo risultato, consulta il tuo medico. Per un'interpretazione completa del tuo risultato, consulta il tuo medico.

1. Mi sento agitato/a come
 Spesso agitato/a
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

2. La tua vita è un campo di battaglia, con un
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

3. Per me un sentimento di speranza, come se
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

4. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

5. Mi preoccupo per le cose presenti e future
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

6. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

7. Mi preoccupo per le cose presenti e future
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

8. Mi sento agitato/a come
 Spesso agitato/a
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

Nome No. _____ Cognome No. _____

Resulto (75) FT (75 + 42 punti) Data _____

7. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

8. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

9. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

10. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

11. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

12. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

13. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

14. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

15. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

16. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

17. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

18. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

19. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

20. Ritorno a dormire e vedere il lato positivo delle
 Spesso
 Qualche volta
 Spesso
 Mai

Nome No. _____ Cognome No. _____

Resulto (75) FT (75 + 42 punti) Data _____

Questionario FAMCARE

Il tuo risultato indica il tuo livello di ansia e depressione. Per un'interpretazione completa del tuo risultato, consulta il tuo medico. Per un'interpretazione completa del tuo risultato, consulta il tuo medico. Per un'interpretazione completa del tuo risultato, consulta il tuo medico.

1. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
2. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
3. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
4. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
5. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
6. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
7. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
8. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
9. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
10. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
11. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
12. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
13. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
14. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
15. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
16. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
17. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
18. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
19. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4
20. La tua vita è un campo di battaglia, con un	0	1	2	3	4