



Linee guida

LUNGOVIVENTI

Edizione 2018




Coordinatore	Paolo Tralongo	SC di Oncologia Medica Ospedale Umberto I, RAO ASP8 Siracusa
Segretario	Simona Carnio	Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino.
Estensori	Raffaele Giusti	SC di Oncologia Medica, AOU Sant' Andrea, Roma
	Maria Giovanna Pescarenico	SC di Cure Palliative, Dipartimento Medicina, Ospedale di Vaio, AUSL Parma
	Augusto Caraceni	SC di Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Andrea Pace	UOSD Neuroncologia, IRCCS Istituto Regina Elena, Roma
	Marta Bonotto	Dipartimento di oncologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
	Francesco Ferràù	SC di Oncologia Medica, Ospedale "San Vincenzo", Taormina, Messina
Revisori	Giordano Beretta	SC di Oncologia Medica, Humanitas Gavazzeni, Bergamo
	Gianmauro Numico	SC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria
	Paolo Pedrazzoli	SC di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia
	Armando Santoro	Oncologia Medica ed Ematologia, Humanitas Rozzano, Milano
	Fabrizio Artioli	SC di Medicina e Oncologia, Azienda AUSL Modena

Come leggere le raccomandazioni

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

INDICE

1. La lungovivenza oncologica	7
1.1 Incidenza.....	7
1.2 Definizione	7
1.3 Lungovivenza	8
1.4 Sorveglianza	8
1.5 Necessità	9
2. Cancer-Related Fatigue.....	11
2.1 Introduzione	11
2.2 Screening.....	11
2.3 Trattamento.....	12
2.4 Conclusioni.....	16
3. Nutrizione e tumori.....	18
4. Attività fisica.....	20
4.1 Definizioni e classificazioni	20
4.2 Misurazione dell'attività fisica: metodi soggettivi e metodi oggettivi	21
4.3 Meccanismi biologici e molecolari	21
5. Artralgie da inibitori delle aromatasi e indicazioni all'uso dell'agopuntura.....	41
6. La Neurotossicità	43
6.1 Neurotossicità periferica	43
6.2 Neurotossicità cognitiva.....	44
7. Disturbi del sonno	47
7.1 Screening.....	47
7.2 Diagnosi	48
7.3 Gestione.....	48
8. Cardiotossicità da trattamenti.....	56
8.1 Introduzione	56
8.2 Il cambio di mentalità.....	56
8.3 Definizione di cardiotossicità: oltre la LVEF	56
8.4 Prevenzione e terapia della cardiotossicità nei survivors	58

1. La lungovivenza oncologica

1.1 Incidenza

Nel 2010 in Italia 2.637,975 pazienti erano in vita dopo una precedente diagnosi di cancro.

La loro prevalenza è correlata all'età ed al sesso: il 3.1% aveva una età compresa tra i 45 e i 54 anni, il 6.6% tra i 55-64 anni, il 12% tra i 65-74 anni ed il 17% circa più di 75 anni; i pazienti maschi erano 1.194,033 (il 4.3% della popolazione maschile italiana), con un incremento dell'1% circa nei soggetti di età inferiore ai 45 anni e del 20% circa nei pazienti di età ≥ 75 ; le donne erano 1.443.942 (il 4.8% della popolazione italiana di sesso femminile).

Considerando un trend di crescita costante del 3% per anno, nel 2020 essi dovrebbero essere circa 3.600.000, di cui 1.900.000 donne. Complessivamente il loro incremento, in un arco temporale di 10 anni, è del 37% circa (1).

1.2 Definizione

Il dibattito sulle definizioni di "sopravvissuto" al cancro e di "sopravvivenza" si è intensificato negli ultimi anni (2-5).

Secondo la National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS) negli Stati Uniti ogni individuo con diagnosi di cancro è considerato "un sopravvissuto" e lo è "dal momento della sua diagnosi". Per la sua condizione egli attraversa diverse "stagioni della sopravvivenza" in un continuum esperienziale (6-8).

L'impiego del termine "sopravvissuto" fa riferimento alla sofferenza delle persone con diagnosi di cancro e alla resilienza da loro manifestata rispetto ai cambiamenti drastici intervenuti nelle loro vite dal giorno della diagnosi, indipendentemente da quando essa sia stata formulata (8).

Tuttavia, nella maggior parte dei paesi europei vengono, oggi, considerati "sopravvissuti" al cancro quei pazienti che hanno vissuto oltre i 3 - 5 anni dalla diagnosi o dalla fine del trattamento e che si trovano in una condizione di remissione completa di malattia (9-11).

In qualsiasi caso, in contesti culturali in cui il termine "sopravvissuto" non ha connotazioni positive legate alla "resilienza", le persone che vivono dopo una diagnosi di cancro percepiscono tale termine come un'etichetta negativa o pessimistica, che le lega a un evento traumatico di vita mentre loro considerano l'esperienza del cancro come un contributo alla loro storia di vita e alla loro identità.

In uno studio qualitativo, effettuato nel Regno Unito, a 40 pazienti, la cui diagnosi di cancro al seno, al colon o alla prostata era avvenuta da almeno 5 anni, veniva chiesto se si ritenevano "sopravvissuti" al cancro. La maggioranza sosteneva di non considerarsi "sopravvissuto" in quanto il termine implica un alto rischio di morte e li fa sentire legati a un'identità che non li descrive con precisione; il suo impiego, poi, suggerisce che un buon risultato terapeutico possa dipendere dalle caratteristiche individuali e richiama ad un ruolo di *advocacy* che loro non desiderano ricoprire. A questo va aggiunto, poi, che altri percepiscono il termine come eccessivamente eroico e carico di enfasi, irrispettoso di coloro che continuano a lottare contro il cancro o che purtroppo non ce la fanno (12).

In questo contesto, la proposta di sostituire il termine *survivor* con "persona che ha avuto il cancro" può essere condivisibile poiché si riferisce a tutte le diverse tipologie di tumori e di pazienti riconoscendone implicitamente la loro eterogeneità (13,14); anche il termine *survivorship*, a sua volta, potrebbe essere sostituito con "vivere con e oltre il cancro" che può descrivere meglio la tendenza alla cronicizzazione della malattia (15).

Al di là della semantica, una più ampia e complessa articolazione del percorso assistenziale e la conseguente necessità di disporre di strumenti per selezionare interventi diagnostico-terapeutici personalizzati hanno spinto, più recentemente, a focalizzare l'attenzione sulla categorizzazione dei pazienti, declinata in funzione della caratterizzazione biologica di malattia e della fase della sua traiettoria in cui si trova ciascuno di loro (16-18).

Il vantaggio di tale categorizzazione consisterebbe nella possibilità non solo di definire un trattamento più mirato, ma anche di affrontare questioni come la possibilità o meno (a) di definire, secondo rigorosi criteri scientifici, un paziente "guarito" dal suo tumore primitivo, (b) di sviluppare nuovi approcci clinici e organizzativi in relazione al processo decisionale e alla comunicazione con i pazienti, (c) di proporre una sorveglianza basata sul rischio di ripresa evolutiva, (d) di promuovere lo stato di salute e (e) percorsi riabilitativi personalizzati ed, infine, lo sviluppo (f) di linee guida, avviando, così, un cambiamento di paradigma nella cultura della oncologia clinica (17,19,20).

Viceversa, la mancanza di selezione tra i pazienti potrebbe influenzare negativamente le comunicazioni e le raccomandazioni di follow-up (21).

1.3 Lungovivenza

Il rischio di morte per cancro specifico è più alto negli anni iniziali dopo la diagnosi e diminuisce progressivamente negli anni successivi, fino al momento in cui il rischio individuale diventa trascurabile ed i pazienti raggiungono un'aspettativa di vita corrispondente a quella della popolazione generale di uguale sesso e pari età (22,23).

La sopravvivenza relativa condizionale - la probabilità cioè che un paziente sopravviva altri 5 o 10 anni dopo essere sopravvissuto ad un determinato numero di anni - è una misura clinicamente rilevante di mortalità in eccesso a lungo termine in una coorte di pazienti oncologici (24).

Oggi i pazienti oncologici italiani in vita da più di 5 anni dalla diagnosi sono 1.5000.000 (25).

La lungovivenza è stata raggiunta nel carcinoma colo-rettale (26,27) e nel carcinoma della cervice (26,28), con numerosi studi che dimostrano che, rispetto alla popolazione generale, la mancanza di eccesso di mortalità viene raggiunta in circa 8 anni.

La sopravvivenza a 5 anni è ora superiore al 95% per i tumori della tiroide e del testicolo tra i pazienti oncologici adulti italiani. Per i pazienti che hanno sperimentato questi tipi di tumore durante il periodo 2000-2004, la sopravvivenza a 10 anni ha raggiunto circa il 90% (26), suggerendo una prognosi molto buona e un'aspettativa di vita a lungo termine simile a quella della popolazione generale correlata al sesso e all'età.

E' interessante, poi, notare come recenti dati epidemiologici suggeriscono che la fascia di pazienti la cui diagnosi di cancro è avvenuta da non più di 2 anni risulta e potrebbe risultare, nel prossimo futuro, numericamente stabile, a differenza di quanto avviene per quei pazienti la cui diagnosi è avvenuta da almeno 2 anni o più (>2, >5, >10, >15,) che registrano un progressivo, costante incremento numerico (1). Tutto questo indica che la lungovivenza, che già rappresenta una delle stagioni più rilevanti della malattia oncologica, lo diventerà ancora di più in un prossimo futuro (29).

Questa constatazione si correla sostanzialmente con la necessità di avviare, sotto un profilo speculativo, percorsi di ricerca di fattori predittivi di tossicità iatrogena, di rischio di sviluppo di patologie neoplastiche metacrone e di comorbidità; sotto un profilo strettamente pratico, di stimolare la ricerca e lo sviluppo di modelli assistenziali idonei, che prevedano anche percorsi di prevenzione, di mantenimento dello stato di benessere, di sorveglianza personalizzata e che, quindi, non risultino più finalizzati alla esclusiva diagnosi di ripresa evolutiva di malattia ma anche alla intercettazione e alla gestione di problematiche fisiche, psicologiche e sociali correlate con la malattia ed i suoi trattamenti.

1.4 Sorveglianza

Tradizionalmente, la sorveglianza dopo il cancro ha incluso la rilevazione di recidiva locale, ripresa a distanza o la insorgenza di un cancro metacrono. Questa sorveglianza è definita "*orientata al cancro*". Se però la sorveglianza deve contribuire in maniera significativa a migliorare anche la qualità della vita è necessario che ampli i suoi orizzonti organizzandosi per intercettare le sequele multidimensionali indotte dalla malattia e/o dai trattamenti, diventando una sorta di sorveglianza "*all inclusive*".

I vantaggi di una tale sorveglianza declinata sulle necessità personali del paziente derivano dalla constatazione che "*one size not fits all*". Come già detto, infatti, i lungoviventi appartengono a diverse categorie con necessità diverse e per tale motivo non possono essere trattati e seguiti tutti allo stesso modo (16,29).

A questo va aggiunto che la variabile temporale che standardizza a 5 anni il periodo di sorveglianza risulta non più congrua, in quanto troppo breve per alcuni tumori ed eccessiva per altri (16).

Pertanto, le linee guida di follow-up dovrebbero essere adattate alla categoria di sopravvivenza e alla storia clinica personale di ciascun paziente, inclusa storia familiare e mutazioni genetiche, esposizioni ambientali e altri fattori di rischio, contesto familiare e socio-culturale e alle risorse economiche disponibili (30,31).

Sul piano organizzativo per raggiungere l'obiettivo di una sorveglianza personalizzata sono necessarie sostanzialmente due condizioni: la prima è di stabilire il momento in cui deve avvenire la transizione gestionale e, contestualmente, di individuare il coordinatore (medico di medicina generale o oncologo) delle fasi successive; la seconda, di pianificare una categorizzazione dei pazienti che consideri la fase della storia naturale di malattia in cui si trova il paziente, storia naturale oggi caratterizzata da una sequenza, non sempre prevedibile, di "stagioni" (17, 19,20).

1.5 Necessità

Le ripercussioni fisiche e psicosociali di una diagnosi di cancro, ripercussioni che vanno dai cambiamenti nell'immagine di sé e del corpo, alle dinamiche familiari e alle relazioni sociali, alle questioni finanziarie o a forme più o meno evidenti di discriminazione, hanno ricevuto massima attenzione nella letteratura recente (32).

Diversi trattamenti possono essere associati a varie complicanze che vanno da lievi a gravi e, occasionalmente, fatali. A questo va aggiunto che l'età crescente di questi pazienti, come noto, si accompagna al potenziale sviluppo di altre malattie. Di conseguenza, i due problemi emergenti con i quali ci si confronta durante la lungovivenza sono la multi-morbilità e gli effetti collaterali dei trattamenti. Per quanto riguarda quest'ultimo, è possibile identificare effetti che si verificano durante o subito dopo il trattamento (*tardivi*), o che si verificano dopo molto tempo (*a lungo termine*) dalla fine del trattamento e possono durare a lungo. Gli effetti collaterali a lungo termine possono, a loro volta, essere classificati in a) effetti collaterali che interessano sistemi specifici (alterazioni d'organo, anomalie endocrine, invecchiamento precoce e altri), b) cambiamenti funzionali (incontinenza, linfedema, stomia, osteoporosi, artrite e altri) e infine c) seconde neoplasie maligne (33).

Esempi di effetti collaterali con i quali ci si confronta frequentemente nella pratica clinica sono la sindrome metabolica, la cataratta, i disturbi di udito, il disagio cognitivo, la cardiotoxicità, la neurotossicità periferica, le problematiche relazionali, i sintomi menopausali (32,33). La loro gestione è una variabile non alienabile di una assistenza oncologica di qualità.

Bibliografia

1. Guzzinati. F, Virdone S, De Angelis R et Al, Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2010, BMC Cancer (2018) 18: 169, DOI 10.1186/s12885-018-4053-y)
2. Astrow AB et al. A piece of my mind. Cancer survivorship and beyond. JAMA 2012;308 (16):1639-40;
3. Bell K, Ristovski-Slijepcevic S et al. Cancer Survivorship: Why Labels Matter. J Clin Oncol. 2013 ;31(4):409-11;
4. Harrington C, Hansen J, Moskowitz M, Todd B et al. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors --a systematic review. Inter J Psych Med 2010 40:163-181;
5. Kahn NF, Rose PW, Evans J. et al. Defining cancer survivorship: a more transparent approach is needed. J Cancer Surviv 2012; 6: 33-36;
6. Leigh S. The changing legacy of cancer: issues of long-term survivorship. Nurs Clin Nth Am 2008; 43: 243-258;
7. National Coalition for Cancer Survivorship. NCCS. <http://www.canceradvocacy.org/about-us/> Last accessed 9 January 2013;
8. Mullan E, Season of survival: reflections of a physician with cancer, N Engl J Med 1985, 313: 270-273;
9. American society of clinical oncology (ASCO). Available at: www.asco.org;
10. Khan NF, Harrison SE, Rose P, Ward A, Evans J. Interpretation and acceptance of the term 'cancer survivor': a UK based qualitative study. European Journal of Cancer Care. 2011;177-86;
11. Rowland J.H. Cancer Survivorship Research in Europe and the United States: Where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? Cancer. 2013 June 1; 119(0 11): 2094-2108;
12. Twombly R. What's in a name: Who is a cancer survivor. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1414-1415;
13. Bell K, Ristovski-Slijepcevic S et al. Cancer Survivorship: Why Labels Matter. J Clin Oncol. 2013 ;31(4):409-11;

14. Bellizzi KM, Blank TO: Cancer-related identity and positive affect in survivors of prostate cancer. *J Cancer Surviv*, 2007;1:44-48;
15. Davies N. Cancer survivorship: living with or beyond cancer. *Cancer Nurs Pract* 2009; 8(7):29-35;
16. Doods R, Zaho Y, Armbruster SD et Al, Defining survivorship trajectories across patients with solid tumors. An evidence-based approach, *Jama Oncology* 2018, doi:10.1001/jamaoncol.2018.2761;
17. Surbone A, Tralongo P. Categorization of Cancer Survivors: Why We Need It *J Clin Oncol* 2016;34: 3372-3374;
18. Nekliudov L, Ganz P, Arora NK et Al, Reply to Tralongo P, *JCO*, DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6396>;
19. Tralongo P, McCabe MS, Surbone A, Challenge for Cancer Survivorship: Improving Care Through Categorization by Risk, *J Clin Oncol*, 2017 Oct 20;35(30):3516-3517. doi: 10.1200/JCO.2017.74.3450;
20. Surbone A, Annunziata MA, Santoro A, Tirelli U, Tralongo P, Cancer patients and survivors: chancing words or cahancing culture?, *Ann Oncol*, doi.org/10.1093/annonc/mdt229;
21. Shapiro CL, Jacobsen PB, Henderson T, et al: ASCO core curriculum for cancer survivorship education. *J Oncol Pract* 2016; 12: e108-e117;
22. Baade PD, Youlten DR, Chambers SK. When do I know I am cured? Using conditional estimates to provide better information about cancer survival prospects. *Med J Aust*. 2011;194:73-7. [Erratum in: *Med J Aust* 2011;194:376;
23. Ellison LF, Bryant H, Lockwood G, Shack L. Conditional survival analyses across cancer sites. *Health Rep*. 2011;22:21-5;
24. Janssen-Heijnen ML, Gondos A, Bray F, et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: age-specific analyses of 13 cancers. *J Clin Oncol*. 2010;28:2520-8. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9697;
25. Airtum Working Group Italian cancer figures, report 2011. Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev*. 2011;35(suppl 3):1-200;
26. Dal Maso L, Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: A population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol* 2014; 25:2251-2260
27. Småstuen M, Aagnes B, Johannesen TB, Møller B, Bray F. Long-term cancer survival: patterns and trends in Norway 1965-2007. Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway; 2008. [Available online at: http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CIN2007_del2.pdf; cited December 3, 2014];
28. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e900. doi: 10.1136/bmj.e900;
29. Hewitt M et al. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, DC, The National Academies Press. 2006;
30. Albrecht T. European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control. National Institute of Public Health, Scientific Institute of Public Health, 2017: 16-17;
31. Tralongo P, Caspani F, Tralongo AC et Al, Categorization of Cancer Survivors, *Practical Medical Oncology* textbook, Russo A, Peeters M, Incorvaia ML and Rolfo C (eds), Springer, in press;
32. Aziz NM, Late effects of cancer treatment. *Cancer survivorship today and tomorrow*. PA Ganz Editor, pp 54-76, 2007, Springer;
33. Tralongo P, Pescarenico MG, Surbone A, et Al, *Physical needs of Long-term cancer patients*, *Anticancer Res*. 2017 Sep;37(9):4733-4746)

2. Cancer-Related Fatigue

Si definisce fatigue cancro-correlata (CRF) la presenza di una sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo (1).

2.1 Introduzione

La fatigue è percepita come uno degli effetti avversi più comuni legati alla malattia oncologica e ai trattamenti disease-oriented (2).

Dati di prevalenza generale della CRF stimano un numero di circa il 48%, tenendo presente una più elevata prevalenza in alcuni tipi di neoplasie maligne (es. pancreatiche, mammarie, linfoma) e soprattutto durante trattamento antitumorale o radioterapico (3).

La prevalenza della CRF è stimata tra il 25% e il 99% durante il trattamento, superando la soglia del 75% nei pazienti con malattia metastatica (4-6).

Tuttavia, variabili come il setting di popolazione analizzata, il tipo trattamento ricevuto e i metodi di rilevazione contribuiscono alla eterogeneità dei dati riportati in letteratura.

Dati derivanti da studi condotti su pazienti lungo sopravvissuti suggeriscono che la fatigue può persistere per un considerevole periodo di tempo valutabile in anni dopo il termine dei trattamenti attivi per la malattia oncologica (7). Nonostante qualche miglioramento dopo il primo anno di trattamento, circa il 25-30% dei pazienti continua a manifestare i sintomi della fatigue fino a 5 anni dopo il completamento del trattamento e in alcuni casi anche per periodi più lunghi (8-10).

Una variabile significativa alla base della valutazione e del trattamento della CRF è stata il riconoscimento degli effetti negativi della fatigue sulla qualità della vita dei pazienti lungo viventi (11).

2.2 Screening

Sono diverse le scale di misurazione utilizzata per la fatigue in maniera oggettiva sia in contesti clinici che di ricerca. La più semplice è una scala analogica visuale da 0 a 10, dove 0 indica non affaticamento e 10 si riferisce alla peggiore sensazione di fatica mai provata dal paziente. Secondo l'intensità di fatigue rilevata, sono ovviamente previsti specifici tipologie di intervento. Più in particolare, i pazienti con un punteggio basso (0-3) di solito hanno piccoli impedimenti nelle attività quotidiane e in genere dovrebbero ricevere un'educazione a strategie generali per la gestione della fatigue (12). Le strategie generali comprendono l'auto-monitoraggio dei livelli di fatica, tecniche risparmio energetico, e altre azioni similari, come ad esempio terapie occupazionali che distraggono il paziente. La gestione delle energie giornaliere comprende la gestione delle attività quotidiane stabilendo priorità e assegnando più tempo ed energia a compiti importanti per prevenire il cosiddetto effetto burn-out ed evitare l'inattività fisica (13-14).

I pazienti con affaticamento moderato (4-6) o grave (7-10) di solito hanno importanti difficoltà con le attività quotidiane. Tali pazienti richiedono ulteriori valutazioni metodiche, tra cui una storia focalizzata con valutazione dei fattori modificabili e un esame obiettivo volto alla risoluzione dei possibili impedimenti legati a patologie concomitanti.

Tabella 1. Fattori modificabili connessi alla CRF	
Sintomi Concomitanti	Dolore non controllato
	Ansia e Depressione
	Stress
Disturbi del sonno	Apnee Ostruttive Notturne
	Sindrome delle gambe senza riposo
	Sintomi Vasomotori
	Insonnia

Tabella 1. Fattori modificabili connessi alla CRF	
Fattori Nutrizionali	Cambiamenti delle abitudini alimentari
	Squilibri elettrolitici
Diminuita attività funzionale	Livello di attività fisica ridotto
	Decondizionamento
Comorbidità	Anemia da varie cause
	Disfunzioni Cardiologiche
	Disfunzioni Endocrine
	Insufficienza respiratoria
	Insufficienza Renale
	Disfunzioni Epatiche
	Disfunzioni Neuromuscolari
	Disfunzioni Reumatologiche
Farmaci	Sedativi
	Farmaci Beta-Bloccanti
	Opioidi
Effetti collaterali dei Trattamenti Oncologici	Chemioterapia
	Radioterapia
	Chirurgia
	Acido Zoledronico e similari
	Modificatori della risposta biologica
	Agenti Ormonali
	Trapianto di Midollo
	Immunoterapia

2.3 Trattamento

Il trattamento della fatigue implica una buona valutazione clinica del paziente ed un corretto assessment della CRF. Sulla base di tale valutazione, verranno individuati fattori chiave contributivi reversibili per la CRF, ovvero tutti quei fattori che contribuiscono allo sviluppo della fatigue e potenzialmente trattabili, come ad esempio il dolore non controllato, la sofferenza emotiva, i disturbi del sonno, anemia, problemi metabolici/nutrizionali/ormonali, comorbidità non controllate, effetti collaterali legati ai farmaci assunti dal paziente, depressione e patologie similari.

Ulteriori interventi specifici vengono poi raggruppati in rimedi farmacologici e non farmacologici.

Interventi non farmacologici

Gli interventi non farmacologici comprendono interventi psicosociali, esercizio fisico, yoga, terapia fisica, gestione dietetica e terapia del sonno. Sebbene siano necessarie evidenze più ampie e diversificate per confermare ulteriormente il significato di questa tipologia di interventi per il trattamento del CRF, gli interventi di natura psicosociale e l'esercizio fisico hanno rappresentato la migliore strategia gestionale non farmacologica della fatigue durante i trattamenti attivi e nei pazienti lungoviventi (15-16).

Interventi di natura psicosociale.

Gli interventi psicosociali includono le terapie cognitivo-comportamentali (cognitive behavioral therapy - CBT), la terapia psicoeducativa e le terapie espressive di supporto. L'efficacia della CBT e della terapia psicoeducativa nel ridurre l'affaticamento è stata dimostrata in diversi tipi di studi, inclusi studi clinici, meta-analisi e numerose revisioni sistematiche, rivestendo un ruolo importante nella popolazione dei *cancer survivors* promuovendo cambiamenti comportamentali che portano alla gestione del self-care management (17-22).

Quesito n° 1: Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile l'utilizzo di terapie cognitivo comportamentali?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve-moderata, è consigliabile l'indicazione a terapia cognitivo comportamentali (cognitive behavioral therapy - CBT)	Positiva Forte
<p>Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. <i>Psychooncology</i> 2011;20(2):115–26.</p> <p>van der Lee ML, Garssen B. Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. <i>Psychooncology</i> 2012;21(3): 264–72.</p> <p>Jacobsen PB, Donovan KA, Vadapampil ST, et al. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. <i>Health Psychol</i> 2007;26(6):660–7.</p> <p>Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, et al. Development of fatigue in cancer survivors: a prospective follow-up study from diagnosis into the year after treatment. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2013;45(2):213–22.</p> <p>Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, et al. Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in cancer. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2012;44(6):810–22.</p> <p>Montgomery GH, David D, Kangas M, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32(6): 557–63.</p>		

Attività Fisica

L'attività fisica o esercizio fisico rappresenta un'ulteriore strategia non farmacologica con i più elevati livelli di evidenza in merito all'efficacia dell'intervento nel ridurre la CRF (categoria 1). In una revisione Cochrane del 2012, sono stati identificati 56 studi randomizzati controllati per esaminare gli effetti dell'attività fisica negli adulti con CRF in cui l'esercizio fisico è risultato essere statisticamente più efficace rispetto al gruppo di controllo nella riduzione dei livelli di fatigue (23)

Secondo le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology per la gestione della CRF, i pazienti lungo viventi dovrebbero effettuare almeno 150 minuti di esercizio aerobico moderato e 2 o 3 sessioni di allenamento della forza ogni settimana (24). I pazienti lungo-sopravvissuti con comorbidità più severe possono aver bisogno soprattutto di una valutazione medica approfondita prima di essere avviati a interventi non farmacologici come l'attività fisica.

Quesito n° 2: Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile la pratica dell'esercizio fisico?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve-moderata, l'attività fisica o esercizio fisico rappresenta un'ulteriore strategia non farmacologica	Positiva Forte
<p>Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2012;(11):CD006145</p> <p>Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 2014;11(10):597–609</p>		

Yoga

Lo yoga è stato studiato in pazienti con cancro sottoposti a trattamento attivo (chemioterapia, radioterapia) attraverso studi randomizzati controllati con relativo miglioramento della CRF (25-31). Nonostante le buone prove di efficacia dimostrate, tale tipologia di intervento necessita di ulteriori studi di conferma nonché di estensione dell'intervento anche nella popolazione maschile, ampiamente sottorappresentata in questi studi.

Terapia fisica

L'agopuntura e la massoterapia, i due principali tipi di terapia fisica, sono state studiate per il trattamento del CRF. Studi su piccoli campioni hanno riportato che l'agopuntura e il massaggio hanno avuto effetti positivi sull'alleviamento dei livelli di fatigue nei pazienti lungo viventi (32-34).

Terapie Nutrizionali

Molti sopravvissuti al cancro sono affetti da problemi nutrizionali. Poiché i sintomi della CRF possono essere migliorati con una più corretta gestione del piano alimentare, è necessario effettuare una corretta nutrizionale per valutare i cambiamenti di peso, l'apporto calorico ed eventuali squilibri elettrolitici. Un'appropriata istruzione focalizzata su una dieta sana ed equilibrata è essenziale per tutti i sopravvissuti al cancro. Per i sopravvissuti con particolari esigenze nutrizionali (resezione gastrica, scarso assorbimento del colon), il riferimento a uno specialista in scienze della nutrizione può essere essenziale per mantenere l'equilibrio nutrizionale.

Terapia del sonno

I disturbi del sonno sono un sintomo difficile per i *cancer survivors* perché spesso esacerbano la CRF. I fattori che contribuiscono ai disturbi del sonno sono spesso l'ansia, la depressione e il sonnello diurno, nonché gli effetti collaterali dei farmaci, le caratteristiche nutrizionali e i risvegli notturni. I sintomi di altre condizioni reversibili correlate al sonno, come l'apnea ostruttiva del sonno, possono essere rilevati durante l'anamnesi e potrebbero richiedere ulteriori valutazioni.

Interventi farmacologici

Gli interventi farmacologici maggiormente studiati per il trattamento della CRF comprendono psicostimolanti, antidepressivi, corticosteroidi e altri agenti complementari. Sono poche tuttavia le evidenze derivanti da studi clinici condotti nei *cancer survivors*.

Agenti psicostimolanti

Nonostante le deboli prove a sostegno dell'efficacia degli psicostimolanti, essi rappresentano gli agenti più frequentemente prescritti nel tentativo di ridurre la CRF. Il limite importante di questa tipologia di studi risiede soprattutto nella scarsa qualità metodologica e nelle dimensioni del campione relativamente piccolo.

Gli psicostimolanti più comuni selezionati per il trattamento del CRF sono il metilfenidato e il modafinil. Il metilfenidato è uno stimolante del sistema nervoso centrale che è approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione. È una sostanza controllata e disponibile sia in preparazioni a breve durata che a lunga durata d'azione. La dose iniziale comune per la preparazione a breve durata d'azione del metilfenidato per la gestione della CRF è 5 mg per via orale al mattino e altri 5 mg a distanza di qualche ora. Ha una breve emivita plasmatica (2 ore) con una durata di azione della durata da 3 a 6 ore (35). Tali proprietà farmacocinetiche accolgono la richiesta di una flessibilità nell'aggiustamento della dose a seconda del livello di fatica percepito dal paziente. La dose iniziale per la preparazione a lunga durata è solitamente di 18 mg assunta per via orale al mattino. La sua durata d'azione è di circa 12 ore. Una meta-analisi sull'efficacia nella riduzione della CRF comprende 7 studi randomizzati controllati dal 2006 al 2014 (36) ha dimostrato un risultato superiore nel braccio metilfenidato rispetto al braccio placebo. In questa analisi, 661 pazienti hanno ricevuto metilfenidato o un placebo a un minimo di 5 mg al giorno fino a un massimo di 36 mg al giorno (uno schema di dosaggio di 5 mg ogni 2 ore è stato consentito per uno degli studi) (37-40).

Il modafinil è uno stimolante del sistema nervoso centrale (non anfetaminico) approvato dalla FDA per il trattamento della narcolessia ed i disturbi ad essa correlati. Di solito, la dose iniziale di modafinil per il trattamento del CRF è di 100 mg per via orale al mattino e 100 mg a mezzogiorno. Rispetto ai risultati degli studi di metilfenidato, l'efficacia di modafinil su CRF ha mostrato correlazioni più deboli (36).

Quesito n° 3: Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità moderata - grave è consigliabile un intervento farmacologico con l'utilizzo del metilfenidato?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità moderata grave per la quale sia previsto un trattamento farmacologico, l'utilizzo del metilfenidato può essere preso in considerazione.	Positiva Debole
<p>Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: studies in man and animals. J Pharmacol Exp Ther 1974;191(3):535-47.</p> <p>Qu D, Zhang Z, Yu X, et al. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care 2016;25(6):970-9.</p> <p>Richard PO, Fleshner NE, Bhatt JR, et al. Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. BJU Int 2015; 116(5):744-52.</p> <p>Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. J Clin Oncol 2013;31(19):2421-7.</p> <p>Roth AJ, Nelson C, Rosenfeld B, et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. Cancer 2010;116(21):5102-10.</p> <p>Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. J Pain Symptom Manage 2009;38(5):650-62.</p>		

Farmaci Antidepressivi

I farmaci antidepressivi possono rappresentare un valido aiuto nella gestione della CRF quando è presente un forte stato depressivo del paziente tuttavia, non devono essere usati come trattamento primario di CRF. Gli studi controllati con placebo su pazienti con cancro durante il trattamento attivo hanno mostrato che gli antidepressivi come la paroxetina e la sertralina non hanno avuto alcun miglioramento nei livelli di CRF. Tuttavia, la paroxetina ha mostrato un'efficacia nella gestione della CRF nei pazienti lungo viventi con uno stato depressivo o quando la fatica si presentava come un sintomo legato allo stato depressivo del paziente (41- 45)

Steroidi e agenti complementari.

Gli studi che coinvolgono corticosteroidi per la CRF sono di solito limitati a pazienti con tumore avanzato in un contesto di cure palliative a causa della tossicità a lungo termine. In questi studi, i corticosteroidi hanno dimostrato buone prove di efficacia nella riduzione della CRF. In uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, 179 partecipanti con carcinoma metastatico o localmente avanzato sono stati trattati con corticosteroidi (betametasona, desametasona e prednisolone) e 86 hanno mostrato una riduzione di 2 punti o più nei punteggi di intensità della fatigue (46-47).

Studi limitati sono stati condotti attraverso l'utilizzo di vitamine e integratori alimentari che non hanno mostrato alcun beneficio nel trattamento della CRF ed in alcuni casi (es. Panax Ginseng) possono avere importanti interazioni con numerose classi di farmaci, inclusi warfarin, calcio-antagonisti, antiaggreganti e agenti trombolitici (48- 52).

Agenti complementari

Ginseng e guaranà sono stati studiati per il trattamento del CRF. I dati non sono conclusivi e non supportano il trattamento del CRF. Inoltre, il ginseng interagisce con numerose classi di farmaci, inclusi warfarin, calcio-antagonisti, antiaggreganti e agenti trombolitici, e deve essere attentamente monitorato per le interazioni farmacologiche qualora venga utilizzato (48- 52).

2.4 Conclusioni

- La CRF è un senso angosciante, persistente, soggettivo di stanchezza fisica, emotiva e / o cognitiva o di esaurimento correlato al cancro e/o ai trattamenti correlati che non è proporzionale alla recente attività e che interferisce significativamente con la normale attività quotidiana del paziente.
- Lo screening deve essere eseguito al momento della diagnosi, durante il e dopo il completamento del trattamento oncologico nel periodo di follow up specialistico. E' consigliato l'utilizzo di scale di rilevazione, generalmente compilate dal paziente.
- L'approccio generale alla gestione della CRF comprende educazione del paziente, trattamenti non farmacologici e trattamenti farmacologici secondo il livello di intensità della fatica.
- Gli interventi non farmacologici comprendono interventi psicosociali, esercizio fisico, yoga, terapia fisica, gestione dietetica e terapia del sonno. La terapia cognitivo-comportamentale, la terapia psicoeducativa, lo yoga e l'esercizio fisico sono le prove più rilevanti per la gestione del CRF (categoria 1).
- Il metilfenidato è un intervento farmacologico che può essere preso in considerazione nella CRF. Non ha evidenza di supporto di categoria 1 e non è approvato dalla FDA per CRF. Gli antidepressivi possono anche favorire i sopravvissuti al cancro quando sono presenti entrambi CRF e depressione. I corticosteroidi sono generalmente limitati ai pazienti con tumore con malattia avanzata (53).

Bibliografia

1. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Related Fatigue (Version 2.2018). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Accessed July 30, 2018.
2. Ripamonti CI, Antonuzzo A, Bossi P, Cavalieri S, Roila F, Fatigoni S. Fatigue, a major still underestimated issue. *Curr Opin Oncol*. 2018 Jul;30(4):219-225.
3. de Jong N, Candel MJ, Schouten HC, et al. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15(6): 896-905.
4. Portenoy RK, Kornblith AB, Wong G, et al. Pain in ovarian cancer patients. Prevalence, characteristics, and associated symptoms. *Cancer* 1994;74(3):907-15.
5. Ventafridda V, De Conno F, Ripamonti C, et al. Quality-of-life assessment during a palliative care programme. *Ann Oncol* 1990;1(6):415-20.
6. Curtis EB, Krech R, Walsh TD. Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care* 1991;7(2):25-9.
7. Haghghat S, Akbari ME, Holakouei K, et al. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11(8):533-8.
8. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18(4): 743-53.
9. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(1):5-13.
10. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006;106(4):751-8.
11. Sobrero A, Puglisi F, Guglielmi A, et al. Fatigue: a main component of anemia symptomatology. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 8):15-8.
12. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85(5):1186-96
13. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, et al. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer* 2004;100(6):1302-10.
14. Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *Int J Nurs Stud* 1997;34(1):35-43.
15. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, et al. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007;12(Suppl 1):52-67.
16. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, et al. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Ann Oncol* 2008;19(8):1495-9.
17. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology* 2011;20(2):115-26.
18. van der Lee ML, Garssen B. Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. *Psychooncology* 2012;21(3): 264-72.

19. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, et al. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007;26(6):660–7.
20. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, et al. Development of fatigue in cancer survivors: a prospective follow-up study from diagnosis into the year after treatment. *J Pain Symptom Manage* 2013;45(2):213–22.
21. Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, et al. Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in cancer. *J Pain Symptom Manage* 2012;44(6):810–22.
22. Montgomery GH, David D, Kangas M, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(6): 557–63.
23. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD006145
24. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(10):597–609
25. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, et al. Yoga’s impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1040–9. S
26. prod LK, Fernandez ID, Janelsins MC, et al. Effects of yoga on cancer-related fatigue and global side-effect burden in older cancer survivors. *J Geriatr Oncol* 2015;6(1):8–14.
27. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, et al. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors—A randomized controlled trial. *Cancer* 2015;121(13):2175–84.
28. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 2012;118(15):3766–75.
29. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, et al. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Nurs Res* 2014;22(3):155–64.
30. Chakrabarty J, Vidyasagar M, Fernandes D, et al. Effectiveness of pranayama on cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing radiation therapy: a randomized controlled trial. *Int J Yoga* 2015;8(1):47–53.
31. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, et al. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1058–65.
32. Balk J, Day R, Rosenzweig M, et al. Pilot, randomized, modified, double-blind, placebo-controlled trial of acupuncture for cancer-related fatigue. *J Soc Integr Oncol* 2009;7(1):4–11.
33. Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, et al. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1731–5.
34. Molassiotis A, Sylt P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: a randomised controlled trial. *Complement Ther Med* 2007;15(4):228–37
35. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;191(3):535–47.
36. Qu D, Zhang Z, Yu X, et al. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care* 2016;25(6):970–9.)
37. Richard PO, Fleshner NE, Bhatt JR, et al. Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. *BJU Int* 2015; 116(5):744–52.
38. Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2421–7.
39. Roth AJ, Nelson C, Rosenfeld B, et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. *Cancer* 2010;116(21):5102–10.
40. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(5):650–62.
41. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4635–41.
42. Breitbart W, Alici Y. Pharmacologic treatment options for cancer-related fatigue: current state of clinical research. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12(5 Suppl):27–36.
43. Palesh OG, Mustian KM, Peppone LJ, et al. Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: a trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Sleep Med* 2012;13(9):1184–90.
44. Stockler MR, O’Connell R, Nowak AK, et al. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2007;8(7): 603–12.
45. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(3):243–9.)

46. Peuckmann V, Elsner F, Krumm N, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD006788.
47. Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al. Predictors of responses to corticosteroids for cancer-related fatigue in advanced cancer patients: a multicenter, prospective, observational study. *J Pain Symptom Manage* 2016;52(1):64–72.
48. Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, et al. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther* 2013;12(4):276–90.
49. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(16):1230–8.
50. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, et al. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med* 2011;17(6):505–12.
51. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, et al. Cancer-related fatigue: a review. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2011;57(2):211–9.
52. del Giglio AB, Cubero Dde I, Lerner TG, et al. Purified dry extract of *Paullinia cupana* (guarana) (PC-18) for chemotherapy-related fatigue in patients with solid tumors: an early discontinuation study. *J Diet Suppl* 2013;10(4):325–34.
53. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship *Med Clin North Am*. 2017 Nov;101(6):1085-1097.

3. Nutrizione e tumori

La ricerca su nutrizione e malattie oncologiche si è notevolmente sviluppata negli ultimi decenni, stimolata inizialmente da studi epidemiologici che mostravano differenze nell'incidenza di tumori in popolazioni con diverse abitudini alimentari (1). Sebbene l'attività pro o antitumorale di svariati componenti della dieta sia stata testata e in molti casi dimostrata in studi sperimentali sugli animali o su linee cellulari, gli studi osservazionali, in particolare gli studi di coorte non sempre sono riusciti a confermare nell'uomo il potere pro- o anticancro di componenti della dieta.

Per poter trarre conclusioni e raccomandazioni basate sull'evidenza dalle migliaia di studi su dieta e cancro è stato necessario condurre una revisione sistematica con criteri standardizzati ed un protocollo rigoroso. Nel 2007 il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Fund, WCRF) ha pubblicato un'opera ciclopica di revisione di tutti gli studi scientifici sul rapporto fra alimentazione e tumori allo scopo di diffondere raccomandazioni, in termini di prevenzione, basate su solide evidenze scientifiche. Tale documento è stato periodicamente aggiornato e la versione più recente (Continuous Update Project, 2018) rappresenta la fonte più autorevole sull'associazione tra dieta e cancro. Le conclusioni di questo report sono state tratte sulla base di una serie di meta-analisi e revisioni sistematiche della letteratura ad oggi disponibili sull'argomento (2). Sono stati considerati tutti i diversi tipi di studi epidemiologici (da quelli descrittivi a quelli prospettici), dando particolare peso ai risultati confermati da studi condotti con metodologie diverse e replicati in popolazioni diverse. Sono stati stabiliti dei criteri precisi per l'attribuzione del livello di evidenza: il tipo di studio (con il peso più rilevante attribuito agli studi prospettici), la mancata o ridotta eterogeneità tra studi, la loro buona qualità, l'esistenza di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione. Le evidenze sono state quindi classificate in quattro livelli: "convincenti", "probabili", "limitate" e "improbabili". Solo le evidenze convincenti e probabili sono state alla base delle raccomandazioni.

Da questa revisione è emerso che l'obesità rappresenta il principale fattore di rischio per l'insorgenza dei tumori e il controllo del peso corporeo è la principale raccomandazione per la prevenzione oncologica in questo ambito.

Il peso corporeo rappresenta l'espressione tangibile del "bilancio energetico" tra entrate ed uscite caloriche. Se si introduce più energia di quanta se ne consuma, l'eccesso si accumula nel corpo sotto forma di grasso, determinando un aumento di peso oltre la norma. Diversi studi sperimentali hanno messo in evidenza come la restrizione calorica sia in grado di inibire il processo di cancerogenesi attraverso vari meccanismi prevalentemente legati ad alterazioni metaboliche (3, 4).

Sulla base dei report del WCRF e dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC), vi è sufficiente evidenza scientifica per affermare che il sovrappeso e l'obesità sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare il tumore del colon-retto, endometrio, rene, esofago (adenocarcinoma), mammella in menopausa, fegato, colecisti, stomaco (cardias), pancreas, ovaio, tiroide (2,5,6).

In Europa è stato stimato che circa il 3.2 % dei tumori negli uomini e l'8.6% nelle donne sarebbero attribuibili al peso in eccesso (7). Il WCRF ha fatto una stima di prevenibilità per le sedi tumorali associate con un livello di evidenza convincente e probabile al sovrappeso (8). In Inghilterra è stato stimato che il 17% (con un intervallo dal 4 al 38%) di questi tumori sarebbero prevenibili attraverso il controllo del peso corporeo; prendendo in considerazione tutti i tumori e non solo quelli collegati al sovrappeso, il rischio attribuibile scende al 5.5 % (4.1 negli uomini e 6.9 % nelle donne) (9).

Il controllo del peso corporeo può essere raggiunto sia attraverso l'aumento dell'attività fisica, sia attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica.

Una quota crescente di evidenze scientifiche indica che abbassando la densità energetica (cioè la quantità di energia per peso dell'alimento) della dieta si può ridurre l'introito energetico (10). Le diete ad alta densità calorica contengono inoltre poche fibre e sono ricche in grassi, carboidrati raffinati e zuccheri aggiunti.

In estrema sintesi, le raccomandazioni del WCRF pongono l'accento sui seguenti consigli alimentari:

-basare l'alimentazione su alimenti vegetali (ortaggi, frutta, legumi e cereali integrali); 400 g al giorno, 30 g di fibre

-limitare il consumo di i) cibi processati ricchi di grassi, amidi e zuccheri ("fast foods"); ii) carne rossa cotta (bovina, suina, ovina, caprina, ecc.) a quantità non superiori a 350-500 g la settimana e di carne conservata (salumi, insaccati, affettati); iii) alcolici e di bevande zuccherate.

Il fabbisogno nutrizionale deve essere ottenuto solo con la dieta e non attraverso supplementi (2), inclusi micronutrienti a dosi elevate, che non hanno un impatto sulla prevenzione dei tumori e in alcuni casi possono avere un effetto detrimentalmente (il beta carotene ad alte dosi aumenta il rischio di tumore polmonare nei fumatori).

Per quanto riguarda i **pazienti lungoviventi**, le evidenze scientifiche sull'impatto di dieta, peso e nutrizione nella prevenzione oncologica e sul rischio di recidiva sono più limitate. La quantità e qualità della ricerca in questo ambito, diversamente da quanto riportato per la prevenzione primaria, sono insufficienti per formulare conclusioni definitive. Nell'ambito dei tumori solidi gli studi più numerosi riguardano soggetti lungoviventi con carcinoma della mammella ma anche in questa patologia non ci sono risposte conclusive (questo come per altri tumori solidi è in parte legato all'eterogeneità della malattia e dei trattamenti effettuati) su nutrizione e rischio oncologico (11).

Il WCRF suggerisce, dopo la fase di trattamento attivo o in corso di terapia cronica (ad es. terapia ormonale per carcinoma mammario), di seguire le raccomandazioni per la prevenzione primaria (2). Tali raccomandazioni possono avere un impatto favorevole anche sul rischio di patologie non oncologiche, ad es. le malattie cardiovascolari. In situazioni cliniche specifiche, ad es. in pazienti con patologie dismetaboliche, in soggetti gastrectomizzati o in donne in gravidanza, il WCRF sottolinea che è necessario il supporto da parte di personale sanitario specializzato.

Quesito: Poiché l'obesità rappresenta il principale fattore di rischio per l'insorgenza dei tumori, può essere raccomandato il controllo del peso corporeo attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica nei pazienti lungoviventi?		
Descrizione delle evidenze: World Cancer Research Found (WCRF) - Diet, nutrition and Physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project, Third Expert Report https://www.wcrf.org/sites/default/files/Cancer-Prevention-Recommendations-2018.pdf https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer		
Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Il controllo del peso corporeo attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica riduce il rischio di sviluppare patologie oncologiche	Positiva debole

* Raccomandazione derivata da altro documento, nel quale non è riportata la metodologia con cui viene determinata la qualità delle evidenze né il processo di produzione delle raccomandazioni.

Va sottolineato che le raccomandazioni sulla nutrizione del paziente oncologico mettono in guardia sulle diete ipocaloriche (ad es. macrobiotiche o del digiuno) in soggetti in terapia attiva per patologia oncologica poiché possono compromettere l'intake proteico causando una perdita di massa magra, condizione associata a incremento della morbilità e mortalità (12,13). Inoltre, è sempre consigliata una valutazione nutrizionale da parte di personale sanitario specializzato in tutti i pazienti oncologici alla diagnosi e in corso di trattamento.

Bibliografia

1. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617-31.
2. World Cancer Research Found (WCRF) - Diet, nutrition and Physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project, Third Expert Report <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Cancer-Prevention-Recommendations-2018.pdf>.
3. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and" applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003;54:131-52.
4. Anderson AS, Key TJ, Norat T et al. European Code against Cancer 4th Edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015;39 Suppl 1:S34-45.
5. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002;11 Suppl 2:S94-100.
6. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016 August 25;375:794-8.
7. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer* 2010 S;46:2581-92. <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/link-between-lifestyle-cancer-risk/cancers-linked-being-overweight-or>.
9. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011 December 6;105:Suppl 2:S77-81.
10. Rolls BJ. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiol Behav* 2009;97:609-15.
11. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>.
12. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A, Beretta GD, Nardi M, Laviano A, Zagonel V. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer* 2016;7,131-5.
13. Caccialanza R, Cereda E, De Lorenzo F, Farina G, Pedrazzoli P; AIOM-SINPE-FAVO Working Group. To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question. *BMC Cancer* 2018;18:337.

4. Attività fisica

4.1 Definizioni e classificazioni

Si intende per attività fisica qualsiasi contrazione dei muscoli scheletrici che provoca un incremento del dispendio energetico oltre i livelli basali. L'esercizio è parte dell'attività fisica, è pianificato, ripetitivo e strutturato, indirizzato a mantenere o migliorare il fisico (1).

Nelle attività dinamiche il gesto tecnico è ripetitivo e la forza muscolare impiegata generalmente non è elevata: sono attività "aerobiche" nelle quali i muscoli utilizzano in prevalenza l'energia liberata dai lipidi, se lievi-moderate, o dai carboidrati, se di intensità superiori. In esse vi è un aumento della frequenza cardiaca proporzionale allo sforzo ed una prevalente vasodilatazione periferica, con modesto o nessun aumento della pressione arteriosa media: il miocardio aumenta il suo consumo di ossigeno in misura proporzionale all'aumento della portata cardiaca. Si suddividono in attività di tipo dinamico ad impegno cardiocircolatorio costante, caratterizzate da gesti semplici (come camminare, marciare, pedalare) o ad impegno cardiocircolatorio intermittente, che prevedono gesti più complessi e tecnica adeguata (ad esempio tennis, calcio). Nelle attività statiche o di potenza, "anaerobiche", i muscoli utilizzano la fosfocreatina e solo in parte i carboidrati, tramite la glicolisi anaerobica con produzione di acido lattico. La risposta cardiocircolatoria è caratterizzata da un'elevazione della pressione arteriosa media dovuta all'aumento delle resistenze vascolari periferiche (sollevamento pesi, body-building) (2). Nei paesi anglosassoni le attività di potenza, altrimenti definibili come lavoro contro resistenza, sono gli

esercizi di “resistance”. Questo potrebbe confondere con gli esercizi di resistenza intesa come lavoro aerobico di lunga durata di resistenza alla fatica (es. maratona) che corrispondono agli esercizi di “endurance” degli anglosassoni.

Le componenti dell’attività fisica sono l’intensità, la durata e la frequenza. L’impegno cardiocircolatorio dipende dall’intensità dello sforzo a sua volta proporzionale alle richieste metaboliche dei muscoli impegnati. L’intensità metabolica viene espressa in MET: 1 MET (o equivalente metabolico) è pari all’ossigeno consumato (VO₂) da un uomo in condizioni di riposo nell’unità di tempo ed è stato stimato pari a 3,5 ml di O₂ per Kg per min. Moltiplicando i METs per la durata dell’attività fisica (h) per il peso corporeo (Kg) si ottiene il dispendio energetico in Kilocalorie (Kcal).

I principali tipi di attività fisica fanno riferimento a specifici domini: occupazionale (correlata al lavoro ed eseguita nella giornata lavorativa di circa 8 ore), domestica, di trasferimento (camminare, andare in bicicletta) e ricreazionale nel tempo libero (3).

L’intensità “assoluta” è espressa in METs in funzione della quale le attività fisiche vengono classificate in:

- **sedentarie 1.0-1.5 METs** : es. usare il computer seduti, guardare la televisione, guidare la macchina
- **lievi da 1.6 a 2.9 METs**: es. stirare, cucinare, camminare lentamente
- **moderate da 3.0 a 5.9 METs**: es. spazzare, curare il giardino, camminare a 5-6 Km/h, ballare, nuoto ricreativo, pallavolo non agonistico, ciclismo in pianura a 16-19 km/h
- **intense oltre i 6.0 METs**: es. scavare, lavorare la terra, camminare a velocità superiore a 7km/h o in salita, jogging, sci di fondo, tennis, nuoto agonistico, calcio.

Le società scientifiche consigliano per l’adulto almeno 150 min. di attività fisica di intensità moderata o 75 minuti vigorosa ogni settimana corrispondenti a 600 MET minuto/settimana, preferibilmente in più sedute settimanali, e di limitare la sedentarietà (4). Per il bambino e l’adolescente almeno 1 ora di attività fisica moderata o intensa ogni giorno, comprensiva di almeno tre giorni di attività intensa ogni settimana (5). Le raccomandazioni del WHO riportano anche che 300 min/settimana di attività fisica di intensità moderata o 150 min/settimana di attività fisica intensa possono aggiungere per ulteriori benefici per la salute.

4.2 Misurazione dell’attività fisica: metodi soggettivi e metodi oggettivi

I metodi soggettivi sono semplici, economici, di facile esecuzione ed adatti a rilevare l’attività fisica nella popolazione come ad esempio negli studi epidemiologici: sono questionari (Physical Activity Questionnaire o PAQ) compilati autonomamente o con operatori, interviste telefoniche, diari e registri (6-8). Sono però soggetti ad errori di misurazione e di interpretazione (9). I metodi oggettivi (utilizzo di contapassi o accelerometri, osservazione diretta, misurazione dei parametri fisiologici) forniscono misurazioni accurate dell’attività fisica, ma sono costosi e non possono essere utilizzati su larga scala e per lunghi periodi. La misurazione dell’attività fisica con le nuove tecnologie (come smart-phones, tecnologia GPS) è molto interessante ma ancora poco utilizzata nella ricerca clinica (3).

4.3 Meccanismi biologici e molecolari

I meccanismi più spesso studiati in relazione all’attività fisica e alla prognosi del cancro includono: i cambiamenti nel grasso corporeo e viscerale, l’alterazione di parametri metabolici (insulina, glucosio, IGF), le adipochine (leptina, adiponectina) e gli ormoni sessuali, l’infiammazione cronica di basso grado, lo stress ossidativo e la compromissione del sistema immunitario (10). A questi si possono associare i benefici effetti dell’attività fisica sulla prevenzione ed evoluzione delle malattie cardio-metaboliche e degenerative e sulla prevenzione di una seconda neoplasia. Oltre a contrastare la cachessia e la sarcopenia (11). Nella Tab I sono riportate le molecole implicate nel processo oncogenetico, le classi di appartenenza ed l’effetto dell’attività fisica su tali molecole (12).

Tab I Variazioni biochimiche correlate all'attività fisica

Categoria dell'effettore	Effettore molecolare o gene	Effetto dell'esercizio sull'effettore
Regolatori della crescita cellulare	IGF 1 IGFBP3	Diminuisce il livello Aumenta
Proteine implicate nel "DNA repair"	BRCA1 BRCA2	Aumenta l'espressione Aumenta l'espressione
Coattivatori del recettore per gli androgeni	Oncogeni RAS	Inibisce l'attività
Regolatori dell'apoptosi e dell'arresto del ciclo cellulare	P53 Heat shock proteins	Aumenta l'attività Aumenta l'attività
Ormoni	Estrogeni Testosterone VIP Leptina	Riduce l'attività Aumento transitorio poi calo Aumento transitorio poi calo Riduce l'attività
Sistema immunitario	NK Granulociti	Aumenta l'attività Aumenta l'attività
Infiammazione	PCR, IL6, TNF α Prostaglandine COX2	Riduce l'attività Riduce l'attività Riduce l'attività
"Stress" ossidativo e "pathways" antiossidanti	Glutazione, catalasi superossido dismutasi	Aumenta l'attività Aumenta l'attività

Dopo la diagnosi di neoplasia si assiste ad un calo significativo dell'attività fisica, che persiste anche dopo il completamento del trattamento primario ed oltre (13, 14). Inoltre, almeno il 50 % dei pazienti lungoviventi, soffre degli effetti collaterali psicosociali e fisici dei trattamenti antitumorali e cioè secondari alla chirurgia, alla radioterapia e alla chemioterapia; ed è stato calcolato che il 16% di tutti i tumori sia rappresentato da "secondi" tumori (15). Le sequele fisiche dei trattamenti come sindrome metabolica, cardiomiopatia, osteoporosi, artralgie (specialmente in corso di trattamento con inibitori dell'aromatasi), neuropatie, "fatigue", possono associarsi a malattie cronico-degenerative già preesistenti o correlate all'età, oltre ad esiti chirurgici invalidanti (amputazioni, linfedema, stomie addominali): queste condizioni esitano in un peggioramento della qualità della vita ed in un aumento del rischio di morte (16).

Quesito 1 - Va consigliata una regolare attività fisica ai pazienti lungoviventi?

Vanno valutati più aspetti, in generale e nei singoli istotipi, quando sia disponibile la documentazione adeguata:

1. l'esercizio può influire su mortalità complessiva, mortalità cancro-specifica e ripresa di malattia?
2. l'esercizio può migliorare i domini della QoL nel paziente lungovivente?
3. l'esercizio può migliorare la forma fisica e ridurre il rischio delle sequele da trattamento nei pazienti lungoviventi?
4. l'esercizio è sicuro nei pazienti lungoviventi?

Analisi punto 1.

Lo studio per coorte di Gunnell e coll., pubblicato nel 2016 (17), ha valutato livelli progressivi di attività fisica nel tempo libero (nessuna attività, <150 min/settimana, 150-359 min/settimana e \geq 360 min/settimana), rilevati con questionari telefonici, e mortalità globale e cancro specifica, in una coorte di circa 1600 individui sopravvissuti al cancro (mammella, prostata, colon etc.) con un follow-up mediano di 8.8 anni dalla diagnosi, ed in una coorte di 3000 individui senza pregressa diagnosi oncologica. L'attività fisica nel tempo libero o LTPA (leisure time physical activity) totale è stata calcolata utilizzando la formula: LTPA totale = minuti di cammino + minuti di attività fisica moderata+ (2 x minuti

di attività fisica vigorosa). Nella coorte di sopravvissuti al cancro, livelli di LTPA pari a 360 min/settimana o superiori sono inversamente correlati con la mortalità cancro specifica (HR 0.30 95% IC 0.13-0.70) e la mortalità generale (HR 0.41 95% IC 0.21-0.79) rispetto agli individui inattivi, mentre livelli di LTPA compresi tra 150-359 min/settimana sono inversamente proporzionali solo alla mortalità generale (HR 0.55 95% IC 0.31-0.97). Analoga relazione inversa tra LTPA e mortalità generale e mortalità cancro specifica si è evidenziata anche nella coorte di individui senza pregressa diagnosi oncologica: la mortalità globale è stata significativamente ridotta del 45 e 59% rispettivamente per coloro che riportano 150-359 o 360 e oltre min/settimana di LTPA, indipendentemente dalla precedente diagnosi di cancro. Limiti: studio osservazionale, misurazione soggettiva dell'attività fisica.

I dati in letteratura più corposi sono relativi al tumore della mammella, del colon e della prostata. Nel 2014 Schmid e Leitzmann (18) pubblicano una meta-analisi di studi prospettici su complessivi 49.095 pazienti sopravvissuti al cancro, 16 studi di mammella e 6 studi di colon-retto in cui veniva valutata l'attività fisica pre- e post-diagnosi in relazione alla mortalità cancro specifica. Si riporteranno, dato l'argomento in discussione, i dati relativi all'attività fisica post-diagnosi. Per quello che riguarda il tumore della mammella, livelli elevati di attività fisica rispetto ai più bassi sono correlati ad una riduzione del rischio di mortalità generale (RR = 0.52; 95% IC = 0.42-0.64) e cancro specifica (RR = 0.72; 95% IC = 0.60-0.85): ogni 5, 10, o 15 MET h/settimana di aumento dell'attività fisica è associato ad una riduzione del rischio di mortalità generale rispettivamente del 13% (95% IC = 6-20%), del 24% (95% IC = 11-36%), e del 34% (95% IC = 16-38%) e ad una riduzione del rischio di mortalità cancro specifica del 6% (95% IC = 3-8%), dell' 11% (95% IC = 6-15%) e del 16% (95% IC = 9-22%) rispettivamente. Per quello che riguarda il colon-retto, livelli elevati di attività fisica post-diagnosi rispetto ai più bassi mostrano una importante riduzione del rischio di mortalità generale (RR = 0.58; 95% IC = 0.48-0.70) e cancro specifica (RR = 0.61; 95% IC = 0.40-0.92): inoltre ogni 5, 10, o 15 MET h/settimana di aumento dell'attività fisica è associato ad una riduzione del rischio di mortalità generale rispettivamente del 15% (95% IC = 10-19%), del 28% (95% IC = 20-35%), e del 38% (95% IC = 28-47%). Gli autori concludono che, dopo la diagnosi di neoplasia, fare esercizio fisico per almeno 150 minuti/settimana con intensità moderata, che corrisponde a 10 MET h/settimana, è associato con una riduzione del 24% del rischio di mortalità generale tra i sopravvissuti al cancro al seno e del 28% tra i sopravvissuti al cancro del colon-retto. Un'altra meta-analisi, pubblicata nel 2016 da Li e coll. (19), valuta l'effetto dose-risposta dell'attività fisica sulla mortalità per cancro: sono inclusi 71 studi prospettici di coorte di cui 35 relativi a sopravvissuti al cancro della mammella e del colon retto (complessivi 69.011 pazienti) e 36 relativi alla popolazione generale. L'analisi binaria definisce che gli individui fisicamente più attivi hanno un HR di 0,83 (95% IC 0,79-0,87) e 0,78 (95% IC 0,74-0,84) relativamente alla mortalità per cancro nella popolazione generale e tra i sopravvissuti al cancro rispettivamente. Si evidenzia una correlazione inversa dose-risposta non lineare tra gli effetti dell'attività fisica e la mortalità per cancro. Nella popolazione generale, un minimo di 2,5 ore/settimana di attività fisica di intensità moderata ha portato a una significativa riduzione del 13% nella mortalità per cancro. Nei sopravvissuti al cancro, si suggerisce, come in precedenti meta-analisi (20, 21), che i benefici maggiori siano associati all'attività fisica post-diagnosi: 15 MET h/settimana diminuiscono il rischio di mortalità per cancro del 35% se eseguiti in post-diagnosi verso il 21% in pre-diagnosi. Limiti: studi osservazionali ed eterogenei, misurazione soggettiva dell'attività fisica in parecchi studi, non sempre ben definite le condizioni dei pazienti oncologici.

Nel 2011 viene pubblicato l'Health Professionals Follow-Up Study (22) che valuta l'attività fisica in relazione alla mortalità complessiva e cancro-specifica in 2.705 uomini con neoplasia prostatica non metastatica: nell'analisi multivariata, gli uomini fisicamente attivi hanno un rischio più basso di mortalità globale ($P_{\text{trend}}=.001$) e mortalità cancro specifica ($P_{\text{trend}}=.04$). L'attività fisica moderata riduce il rischio di mortalità complessiva del 46% (HR 0.54; 95% CI 0.41-0.71) e l'attività fisica vigorosa del 49% (HR 0.51; 95% IC 0.36-0.72) rispettivamente, mentre solo l'attività fisica vigorosa è significativamente correlata alla riduzione del rischio di morte per neoplasia prostatica ($P_{\text{trend}}=.03$). Limiti: misurazione soggettiva dell'attività fisica.

La dr.ssa Friedenreich e coll. (23) hanno pubblicato nel 2016 una revisione di 26 studi prospettici di coorte sull'attività fisica post-diagnosi in pazienti con pregressa diagnosi di tumore della mammella, del colon-retto, della prostata, ed il rischio di recidiva di malattia e di mortalità cancro-specifica. Inoltre, è stata indagata anche l'eventuale associazione con markers molecolari o genetici delle malattie

oncologiche. Su 38.560 casi (di cui 17.666 mammella, 9.698 colon-retto, 8.158 prostata e 3.038 differenti istotipi) è stata osservata una riduzione del rischio di mortalità cancro specifica del 37%, confrontando il partecipante più attivo rispetto al meno attivo (“pooled” RR 0,63, CI95% 0,54-0,73): per ciascun singolo istotipo mammella, colon-retto e prostata, la riduzione del rischio stimata è stata del 38%. Solo 8 studi (complessivi 15.298 casi), di cui 5 riguardanti il tumore della mammella (12.386 casi) riportavano come “outcome” il rischio di recidiva: viene evidenziata una riduzione del rischio di recidiva (“pooled” RR 0,65; 95%CI 0,56-0,75), che gli autori consigliano di valutare con cautela dato lo scarso numero degli studi disponibili e le incoerenze nella definizione di recidiva. Per quello che riguarda la valutazione molecolare vengono individuati 10 studi (5 relativi alla neoplasia mammaria, 4 alla neoplasia del colon-retto ed 1 alla neoplasia prostatica) che descrivono l’associazione tra attività fisica e “outcome” oncologici con marcatori molecolari o genetici. Si descrivono i risultati: in 2 studi relativi al cancro al seno, le pazienti fisicamente più attive con recettori positivi (ER+/PR+) mostrano una riduzione significativa del rischio di mortalità/recidiva cancro specifica, mentre nello Shanghai Breast Cancer survival Study il vantaggio è a favore delle pazienti con recettori negativi (ER-/PR-) e “triplo negative” (24). Nel cancro del colon-retto, quattro studi hanno mostrato riduzioni statisticamente significative del rischio di mortalità cancro specifica per pazienti con attività fisica alta (rispetto a bassa) ed espressione di P21, P27, beta-catenina negativi, Prostaglandina-endoperossido sintetasi2 (o ciclossigenasi2) positivi e IRS 1 (Insulin receptor substrate1) basso/negativo. Lo studio CaPSURE mostra variazioni dell’effetto sulla base del Gleason score (25). Limiti: studi osservazionali, misurazione soggettiva dell’attività fisica in quasi tutti gli studi, non riportati i comportamenti sedentari nella valutazione statistica degli studi.

Un solo studio randomizzato sull’esercizio fisico in donne già trattate per neoplasia mammaria, pubblicato nel 2018 da Hayes e coll., ha posto come “endpoint” primario e secondario rispettivamente la sopravvivenza complessiva e quella libera da malattia (26): sei settimane dopo l’intervento chirurgico sono state randomizzate 337 donne a un programma di 8 mesi di attività fisica (180 min o più di esercizi aerobici e di resistenza di intensità moderata, suddivisi in almeno 4 sedute settimanali) consegnato di persona o per telefono vs “usual care”; l’esecuzione degli esercizi prescritti non era supervisionata. Le pazienti eleggibili ed invitate a partecipare erano inserite negli Exercise for Health trials: 2 trials randomizzati che valutavano l’intervento di attività fisica in pazienti residenti in centri urbani o in regioni rurali rispettivamente. Erano eleggibili anche pazienti che stavano completando il trattamento adiuvante (chemioterapia, radioterapia, endocrinoterapia e/o Trastuzumab). A un “follow-up” mediano di 8,3 anni, ci sono stati 11 decessi nel gruppo di trattamento (5,3%) vs 15 (11,5%) nel gruppo di controllo (HR 0,45 95% IC 0,20-0,96 $p=0,04$), mentre non c’è differenza nella sopravvivenza libera da malattia (HR 0,66 95% IC 0,38-1,17). Lo studio suggerisce il potenziale dell’attività fisica a influenzare la sopravvivenza. Limiti: trials non originariamente disegnati per questi obiettivi, eleggibilità anche di pazienti ancora in trattamento, bracci non bilanciati per quello che riguarda i recettori positivi ed il trattamento chemioterapico adiuvante.

Nel 2018 la dr.ssa Schmid e coll. (27) hanno pubblicato uno studio prospettico riguardante l’attività fisica, la sedentarietà ed il rischio di morte in 667 individui facenti parte della popolazione inclusa nel NIH-AARP Diet and Health Study con diagnosi incidente di neoplasia renale ed un “follow-up” mediano di 7 anni. L’attività fisica moderata-vigorosa post-diagnosi (relativa ai precedenti 12 mesi) e la sedentarietà sono state valutate utilizzando questionari auto-somministrati. L’attività fisica è stata suddivisa in quattro categorie: <1 h/sett. (gruppo di controllo), da 1 a <3 h/sett., da 3 a <7 h/ sett. e ≥ 7 h/ sett. I risultati hanno correlato l’aumento dei livelli di attività fisica moderata-vigorosa alla diminuzione del rischio di mortalità complessiva [HRs dell’analisi multivariata per <1 h/sett. (controllo), da 1 a <3 h/sett., da 3 a <7 h/ sett. e > 7 h/ sett. = 1,0, 1,16, 0,94 e 0,60 (95% IC = 0,38 \pm 0,96; p -trend=0,03)]; mentre non è stata riscontrata correlazione significativa con i comportamenti sedentari. Limiti: misurazione soggettiva dell’attività fisica.

Conclusioni: sebbene la qualità degli studi sia moderata-bassa, non vi è evidenza di un peggioramento della prognosi oncologica legata all’attività fisica. Vi è uniformità nei risultati, che suggeriscono un effetto protettivo dell’attività fisica nei sopravvissuti al cancro: i 150 minuti/settimana di intensità moderata (pari a 10 MET h/settimana), consigliati dalle società scientifiche alla popolazione adulta in generale, sarebbero correlati alla riduzione del 24% del rischio di mortalità generale tra i sopravvissuti al cancro al seno e del 28% tra i sopravvissuti al cancro del colon-retto. Dosi più elevate di attività fisica

post-diagnosi (es LTPA totale uguale o superiore a 360 min/settimana) correlano significativamente con la riduzione del rischio di mortalità generale e cancro specifica.

Analisi punti 2-3-4

La nota meta-analisi pubblicata da Fong e coll. nel 2012 (28) è la prima evidenza sistematica degli effetti dell'esercizio fisico sulla "Quality of Life" (QoL) e sulla forma fisica dei pazienti che avevano completato il trattamento primario della neoplasia (veniva consentita l'endocrinoterapia). Sono stati inclusi 34 studi clinici randomizzati (RCT), di cui 22 relativi alla neoplasia mammaria, e valutati 48 "outcome" (markers fisiologici, composizione corporea, funzionalità fisica, vantaggi psicologici e QoL). Solo 26 studi riportavano il tipo di esercizio eseguito (dei quali 22 prevedevano solo esercizi aerobici e 4 comprendevano anche esercizi di resistenza o potenziamento muscolare); solo 13 studi riportavano l'intensità dell'attività fisica (11 di intensità moderata e 2 vigorosa). La durata mediana dell'attività fisica era di 13 settimane (3-60 settimane). Nei confronti intervento-braccio di controllo, il numero mediano di pazienti analizzati era 93 (14-641) con un'età media di 55 anni (39-74). La maggior parte dei gruppi di controllo erano considerati sedentari o inattivi. Sono stati valutati sia tutti gli studi insieme, sia i soli 22 inerenti alla neoplasia mammaria. I markers fisiologici (IGF1, insulina, glicemia, valutazione del modello omeostatico) sono stati valutati solo negli studi relativi alla neoplasia mammaria: l'attività fisica è risultata associata ad una riduzione significativa dell'IGF1 ($P=0,04$) in 3 studi. Per quello che riguarda gli indici di composizione corporea (grasso corporeo, massa magra, BMI, peso, circonferenza addominale) l'attività fisica è risultata significativamente correlata alla riduzione del BMI ($P<0,01$), e del peso ($P<0,01$). Sono risultati quasi tutti significativamente migliorati gli indici di funzionalità fisica e muscolare: consumo massimo di ossigeno, che corrisponde alla capacità aerobica massima, ($P<0,01$), "peak power output" ($P<0,01$), distanza percorsa in 6 min. ($P=0,03$), "bench press weight" ($P<0,01$), "leg press weight" ($P<0,01$), e forza della mano dx ($P=0,03$). Migliorata si è rivelata anche la "fatigue" valutata con la "Piper fatigue scale" in 3 studi ($P=0,03$) e la depressione (Beck depression inventory) in 4 studi ($P<0,01$). Gli Indici della QoL (item SF-36) sono risultati significativamente migliorati in relazione all'attività fisica rispetto al gruppo di controllo (benessere mentale $P=0,01$, funzionalità fisica $P=0,01$ e benessere sociale $P=0,03$), specie nei pazienti più giovani; in uno studio relativo alla neoplasia mammaria l'intervento comprensivo di esercizi aerobici e di resistenza è risultato significativamente più efficace rispetto al solo training aerobico. Non sono segnalati effetti avversi attribuibili all'attività fisica. Gli autori concludono che l'attività fisica è associata ad importanti effetti positivi sulle funzioni fisiche e sulla QoL in pazienti che avevano completato il loro trattamento per il cancro. Limiti: eterogeneità degli studi, manca la descrizione completa dell'intervento in tutti gli studi e l'aderenza al programma, breve durata dell'intervento per poter indicare benefici dell'attività fisica nel lungo termine.

Sempre nel 2012, viene pubblicata la revisione sistematica della Cochrane di Mishra e coll. (29) sull'esercizio in relazione alla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nei sopravvissuti al cancro. Sono stati inclusi 40 studi (sia studi clinici randomizzati, sia studi clinici controllati) con 3.694 partecipanti randomizzati a un gruppo di esercizi ($n = 1.927$) o di confronto ($n = 1.764$). Erano compresi diversi istotipi (mammella, colon-retto, testa e collo, linfoma e altro). Dieci studi includevano partecipanti sia durante che dopo il trattamento, però i partecipanti avevano eseguito la maggior parte dell'intervento fuori dal trattamento oncologico. L'intervento poteva essere di attività fisica (allenamento di forza, allenamento di resistenza, camminata, ciclismo) o anche discipline orientali come yoga, Qigong o Tai Chi. Gli autori concludono che l'esercizio fisico può avere effetti benefici sull'HRQoL e su alcuni domini dell'HRQoL, che comprendono autostima, benessere emotivo, sessualità, disturbi del sonno, relazioni sociali, ansia, affaticamento e dolore in vari momenti del follow-up. Limiti: eterogeneità dei programmi testati e delle scale di valutazione della HRQoL e rischio di "bias" in molti studi.

Recentemente il dr. Soares Falcetta e coll. (30) hanno pubblicato una corposa revisione sistematica e meta-analisi di studi clinici randomizzati dedicata all'attività fisica dopo il trattamento curativo dell'"early breast cancer" con l'obiettivo di valutare gli effetti degli esercizi sulla sopravvivenza, le misure antropometriche (calo ponderale, BMI, rapporto vita-fianchi, percentuale di grasso corporeo) e la qualità della vita (QoL). Sono stati inclusi 60 studi (complessivi 6303 pazienti) in cui l'intervento avveniva dopo il termine del trattamento adiuvante (tranne l'endocrinoterapia) ed entro 5 anni dalla diagnosi, di questi 54 hanno fornito dati quantitativi per la meta-analisi: il "follow-up" va da 1 a 101 mesi e la durata

dell'intervento era compresa da 4 settimane a 24 con differenti tipologie di esercizi e di gestione dell'intervento (dal "counseling" telefonico agli esercizi strutturati e supervisionati); 6 studi prevedevano un "counseling" di esercizio e dieta. Solo lo studio del gruppo australiano (26), che abbiamo estesamente discusso in precedenza, ha riportato la sopravvivenza complessiva e quella libera da malattia e suggerisce il potenziale dell'attività fisica a influenzare la sopravvivenza. Per quello che riguarda gli altri "outcomes", l'esercizio fisico è risultato associato al calo ponderale (- 1,36 kg, 95% IC - 2,51 a -0,21, $p=0.02$), alla riduzione del BMI (-0,89 kg/m², 95% IC -1,50 a -0,28, $p<0.01$) e alla riduzione della percentuale di grasso corporeo (-1,60 punti percentuali, 95% IC - da 2,31 a -0,88, $p<0.01$). Si è evidenziato anche un miglioramento della qualità della vita (SMD 0,45, 95% IC 0,20-0,69, $p<0.01$). Non sono segnalati effetti collaterali. Molti i limiti della meta-analisi: parecchi studi piccoli, alcuni con notevoli difetti metodologici, interventi differenti fra loro per durata, tipo e gestione del programma di esercizi, QoL valutata con diverse scale e raramente sono disponibili i dati nel lungo periodo.

Nel 2015 la dr.ssa Rogers e coll. (31) hanno pubblicato gli effetti ottenuti nello studio randomizzato multicentrico "Better Exercise Adherence after Treatment for Cancer (BEAT Cancer)" sull'attività fisica, la capacità aerobica e la qualità della vita di donne che avevano completato il trattamento primario della neoplasia mammaria stadio I-III. Sono state randomizzate 222 donne all'intervento di 3 mesi "BEAT cancer" che prevede esercizio fisico aerobico supervisionato (da 60 min/sett a 150 min/sett di attività fisica moderata in più sedute settimanali), "counseling" con personale dedicato e discussioni di gruppo e allenamento a casa) o al comportamento usuale (UC). Al controllo a 3 mesi l'intervento "BEAT cancer" ha mostrato effetti significativi rispetto al controllo sull'aumento dei minuti/settimana di attività fisica valutati con l'accelerometro ($p=0.010$) e auto-riportati ($p<0.001$), e sulla QoL ($p<0.001$). La significatività statistica è rimasta al controllo a 6 mesi per l'attività fisica auto-riportata ($p<0.001$) e la QoL ($p=0.025$); a 6 mesi è migliorata significativamente anche la "fitness" ($p=0,001$). Si è verificato un solo evento avverso grave correlato all'attività fisica: frattura pelvica da stress nel gruppo dell'intervento. Gli autori concludono che l'intervento "BEAT Cancer" ha migliorato in modo significativo l'attività fisica, la "fitness" e la qualità della vita con benefici che perdurano 3 mesi dopo l'intervento. Limiti: previsti solo esercizi aerobici, rilevazione soggettiva di parte dell'attività fisica.

Le sopravvissute al cancro al seno sono a maggior rischio di mortalità correlata alla malattia cardiovascolare (CVD) rispetto alle coetanee senza storia pregressa di neoplasia al seno e questo aumento del rischio si manifesta circa 7 anni dopo la diagnosi (32). Nel 2016 Jones e coll. (33) hanno pubblicato uno studio prospettico sull'esercizio ed il rischio cardiovascolare (CVD) in 2.973 donne (età media 57 aa) partecipanti a due studi di coorte (LACE study e Pathways study), che avevano completato il trattamento primario per una neoplasia mammaria non metastatica. L'attività fisica complessiva veniva rilevata tramite questionario autosomministrato, ma per il calcolo del tempo dell'esercizio è stata utilizzata solo l'attività fisica nel tempo libero: sono risultate 4 categorie ≤ 2 , da 2.1 a 10.3, da 10.4 a 24.5 e ≥ 24.6 MET-h/sett. Ad un "follow-up" mediano di 8,6 anni, nell'analisi multivariata, l'incidenza degli eventi cardiovascolari sono diminuiti all'aumento dell'attività fisica in MET-h/sett. ($P_{trend}<.001$); anche l'incidenza della malattia coronarica e dell'insufficienza cardiaca hanno mostrato un "trend" simile ($P<.05$). Inoltre, fare esercizio fisico di intensità ≥ 9 MET-h/sett., come da linee guida, è associato con una riduzione del 23% del rischio di eventi cardiovascolari vs < 9 MET-h/sett ($P<.001$): l'effetto dell'esercizio è indipendente dall'età, dai fattori di rischio CVD, dallo stato menopausale o dal trattamento antitumorale. Limiti: studio osservazionale con unica rilevazione soggettiva dell'attività fisica nel post-diagnosi. Un frequente effetto collaterale dell'endocrinoterapia con Inibitori dell'Aromatasi (IA) è l'artralgia, definita come dolore o rigidità nelle articolazioni: può arrivare ad interessare il 50% dei pazienti e rappresenta la ragione più comune di scarsa aderenza alla terapia e di interruzione del farmaco. Nel 2015 la dr.ssa Irwin e coll. (34) hanno pubblicato gli effetti dell'attività fisica sull'artralgia da IA nello studio HOPE ("The Hormones and Physical Exercise" study). Sono state randomizzate 121 donne in post menopausa in trattamento adiuvante con IA, che presentavano artralgie da IA moderate-severe, ad un programma di attività fisica (150 min/sett. di esercizi aerobici di moderata intensità, principalmente camminata veloce, al domicilio e 2 sedute settimanali di potenziamento supervisionate in palestra) della durata di un anno verso il comportamento abituale (controllo). A 12 mesi il dolore articolare si era significativamente ridotto nelle pazienti fisicamente attive, mentre era aumentato nel gruppo di controllo ($P<.001$). A latere si segnala lo stesso riscontro per la fitness cardiorespiratoria ($P<.001$); inoltre le donne che facevano esercizio erano calate di peso mentre le altre erano rimaste stabili ($P=.037$). Non si sono

verificati eventi avversi associati al programma di esercizi. Gli autori concludono che l'esercizio ha portato a un miglioramento nell'artralgia indotta da IA nelle donne precedentemente inattive. Nel 2017 sono stati pubblicati i risultati riguardanti anche la composizione corporea e la densità ossea delle pazienti inserite nello studio HOPE (35): a 12 mesi, il gruppo di esercizi rispetto al controllo ha avuto un aumento significativo in massa magra (0,32 vs -0,88 kg, $P=0.03$), una diminuzione percentuale del grasso corporeo (-1,4% vs 0,48%, $P=0.03$) e una diminuzione dell'indice di massa corporea (-0,73 vs. 0,17 kg /m², $P=0.03$). Non si sono rilevati variazioni significative della densità minerale ossea. Limiti: i questionari usati per valutare l'artralgia associata all'IA non sono progettati specificamente per tale uso, risultati riferibili solo a pazienti fisicamente inattive che proseguono il trattamento con IA nonostante gli effetti avversi.

La letteratura inerente agli altri istotipi è meno strutturata. Per quello che riguarda il cancro colo-rettale, sebbene gli studi osservazionali suggeriscano che l'attività fisica sia positivamente associata alla qualità della vita in questa popolazione, gli studi randomizzati sono molto pochi e di scarsa numerosità (36, 37). Nel più numeroso, Hawkes e coll. (38) hanno esaminato gli effetti sulla QoL e sulla "fatigue" di un intervento di 6 mesi sullo stile di vita (attività fisica, gestione del peso, abitudini alimentari, alcol e fumo) vs il comportamento consueto in 410 pazienti entro 12 mesi dalla diagnosi. L'intervento sullo stile di vita prevedeva 11 sessioni telefoniche nei 6 mesi e l'utilizzo di un contapassi per la rilevazione dell'attività fisica. Alla valutazione a 12 mesi sono stati osservati significativi effetti dell'intervento sulla durata dell'attività fisica moderata (28,5 minuti; $P=0,003$), sul BMI (-0,9 kg/m²; $P=0.001$) e negli item della QoL riguardanti la forma fisica indagati con la scala FACT-C. Limiti: rilevazione soggettiva dell'attività fisica. Il disegno dello studio randomizzato di fase II di Brown e coll. sull'effetto dose-risposta dell'esercizio aerobico (COURAGE trial) in pazienti con pregressa diagnosi di neoplasia del colon, prevedeva "outcomes" sia fisiologici, sia di QoL sia biochimici: obiettivo primario era l'aderenza all'esercizio, gli eventi avversi ed i markers biochimici, secondario le variazioni del tessuto adiposo viscerale (VAT) e l'insulinemia a digiuno ed "exploratory analysis" sulle cellule tumorali circolanti (CTC), lo stato funzionale e la QoL (39). Nello studio COURAGE, 39 pazienti (stadio I-III) che avevano completato il trattamento primario entro 3 anni senza evidenza di metastasi, sono stati randomizzati ad un programma di esercizi aerobici a basse dosi (150 min/settimana) vs alte dosi (300 min/settimana) vs controllo per 6 mesi. Sono state dosate le molecole ICAM-1 e VCAM-1 note per favorire la proliferazione e la formazione di micrometastasi. A 6 mesi l'aderenza per le basse dosi è del 92,8% e per le alte dosi è dell'89%, ICAM-1 è ridotta sia con le "basse dosi" sia con le "alte dosi" di attività fisica, mentre VCAM-1 non mostra variazioni. Gli eventi avversi lievi (grado 1 e 2) principalmente artralgie e mialgie sono riportati con la stessa percentuale nei gruppi randomizzati, non sono riportati eventi avversi gravi (40). A 6 mesi l'esercizio riduce il tessuto adiposo viscerale ($P_{trend}=0.008$) e migliora gli item della funzionalità fisica misurati con la scala SF-36 ($P_{trend}=0.002$), gli item della FACT-C ($P_{trend}=0.025$) con effetto dose risposta (41, 42). Gli autori concludono che "alte dosi" di attività fisica aerobica sono fattibili e sicure. Limite principale: il piccolo numero di partecipanti di età inferiore rispetto alla popolazione di riferimento e per la maggior parte già trattati con chemioterapia adiuvante. La review (10 articoli basati su 7 studi osservazionali con dimensioni del campione da 86 a 1918 pazienti) pubblicata recentemente dalla dr.ssa Eyl e coll. (43) valuta la QoL in relazione all'attività fisica in pazienti lungoviventi al cancro coloretale (almeno 5 anni di "follow-up" postdiagnosi). I risultati dimostrano che gli individui più fisicamente attivi in genere riportano QoL superiore rispetto ai non attivi (5 studi su 7 riportano una associazione significativa tra QoL ed attività fisica). Inoltre, sia l'attività fisica a basso livello, sia quella moderata-vigorosa sembrano essere associate alla QoL nei lungoviventi dopo neoplasia del colon-retto e tale associazione sembra essere più evidente nelle donne che negli uomini. Limiti: studi osservazionali, rilevazione soggettiva dell'attività fisica.

Per quello che riguarda il tumore della prostata, Yufeng e coll. (44) hanno pubblicato una meta-analisi di 15 studi (di cui 14 randomizzati ed uno controllato per complessivi 1135 pazienti affetti da neoplasia prostatica) sulla durata ed il tipo di attività fisica nel controllo degli effetti collaterali da terapia di deprivazione androgenica (ADT). Parte degli interventi erano supervisionati e parte no o misti, gli esercizi erano aerobici o di potenziamento o entrambi con durata da 1,5 a 24 mesi. Come risultato l'esercizio può migliorare significativamente la forza muscolare superiore e inferiore ($P=.00001$), aumentare la tolleranza all'esercizio fisico (VO₂ peak $P=.03$), aiutare a controllare l'obesità da ADT ($P=.002$) e mantenere la funzione sessuale ($P<.00001$). La "fatigue" correlata all'ADT migliora significativamente solo se

l'esercizio fisico dura più di 6 mesi ($P=.003$). Non sono state osservate differenze in massa magra, densità minerale ossea e altri marcatori ematici metabolici. I dati disponibili non mostrano differenza tra training aerobico o di potenziamento. Limiti: non tutti gli studi erano randomizzati, non è stata valutato il precedente trattamento, parte dei partecipanti avevano una malattia metastatica. I risultati sono coerenti con la review di Gardner sullo stesso argomento pubblicata nel 2014 (45).

La "fatigue" compare in corso del trattamento primario e può persistere a lungo, essere invalidante, se di grado elevato, e di difficile gestione. Ci sono evidenze che le citochine proinfiammatorie e la PCR siano implicate nel suo decorso clinico. Oltre ai risultati descritti nella letteratura già discussa, nel 2017 sono state pubblicate due corpose metanalisi (46, 47) che hanno valutato l'efficacia degli interventi terapeutici per la "fatigue" in pazienti durante e dopo il trattamento oncologico. La metanalisi della dr.ssa Mustian e coll. (46) ha indagato l'efficacia di quattro tipi di interventi: l'esercizio (aerobico, di potenza o entrambi), l'approccio psicologico (cognitivo comportamentale, psicoeducativo o eclettico), la combinazione di esercizio e interventi psicologici, e la terapia farmacologica. Sono stati valutati 113 studi randomizzati (11.252 partecipanti, di cui il 78% donne), circa la metà erano studi sul tumore mammario e gli altri vari istotipi; 45 studi avevano arruolato solo pazienti che avevano completato il trattamento primario. Complessivamente sia l'esercizio fisico (WES, 0,30; IC 95%, 0,25-0,36; $P<0,001$), l'intervento psicologico (WES, 0,27; IC 95%, 0,21-0,33; $P<0,001$), ed esercizio più interventi psicologici (WES, 0,26; IC95%, 0,13-0,38; $P<0,001$) hanno migliorato la "fatigue" durante e dopo il trattamento primario, minore efficacia ha rivelato l'intervento farmacologico (WES, 0,09; IC 95%, 0,00-0,19; $P=0,05$). Gli stessi risultati si ottengono quando si valutano solo gli esercizi eseguiti dopo il trattamento primario (WES 0,26 IC 95% 0,18 a 0,34 $P<0,001$). Limiti: diversi studi non hanno riportato tutte le caratteristiche dei pazienti e ben caratterizzato il livello della "fatigue", quasi la metà riguardava la neoplasia mammaria, in genere manca il follow-up a lungo termine. L'altra metanalisi pubblicata da Hilfiker e coll. (47) ha valutato l'esercizio fisico ed altri interventi non farmacologici nel trattamento della fatigue nei pazienti durante e dopo la terapia in 245 studi clinici randomizzati. Di questi, 133 trials erano collocati dopo il trattamento primario (eccetto l'endocrinoterapia) con 12 diversi tipi di intervento: il più utilizzato è stato il training di esercizi aerobici e di potenziamento (32 studi), seguito da allenamento aerobico (30 studi) e dalla terapia cognitivo-comportamentale associata ad attività fisica detta "combined CBT" cioè cognitivo+comportamentale+esercizi (29 studi). Dopo il trattamento oncologico, lo yoga si è mostrato il più efficace (SMD -0,68; 95% CrI -0,93 a -0,43) seguito dagli esercizi combinati aerobici e di potenziamento (SMD -0,50; 95% CrI -0,66 a -0,34), "combined CBT" (SMD -0,45; 95% CrI -0,70 a -0,21), Tai-Chi (SMD -0,45; 95% CrI -0,84 a -0,06), CBT (SMD -0,42; 95% CrI -0,58 a -0,25), training di potenziamento (SMD -0,35; 95% CrI -0,62 a -0,08) e aerobico (SMD -0,33; 95% CrI -0,51 a -0,16). Gli autori concludono che i pazienti possono scegliere tra interventi efficaci sia di esercizio fisico sia non farmacologici per ridurre la "fatigue" correlata al cancro. Limiti: difficoltà a classificare gli interventi descritti, gruppi di controllo molto eterogenei, molti studi di piccole dimensioni.

Conclusioni: l'esercizio si è rivelato fattibile e sicuro nei pazienti in "follow-up" oncologico dopo completamento del trattamento primario. Inoltre, ha migliorato numerosi "outcomes" di benessere come la funzionalità fisica, la fitness cardiorespiratoria, la QoL, la "fatigue" nei lungoviventi oncologici in generali ed in particolare nelle donne con pregressa diagnosi di neoplasia mammaria; in questo setting di popolazione ha mostrato di ridurre il rischio cardiovascolare ed il dolore e le limitazioni funzionali articolari da Inibitori dell'Aromatasi. Negli uomini affetti da neoplasia prostatica in ADT fisicamente attivi si è evidenziato un migliore controllo degli effetti collaterali del trattamento. I benefici dell'attività fisica possono cessare alla sua sospensione, per cui si auspica che diventi parte integrante dello stile di vita dei pazienti lungoviventi.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti lungoviventi una regolare attività fisica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per ridurre il rischio di sequele da trattamento, migliorare la qualità della vita, la forma fisica e, probabilmente, il rischio di mortalità complessiva, mortalità cancro-specifica e ripresa di malattia (17-19, 22, 24, 26-31, 33-35, 38-44, 46, 47).	Positiva forte

Quesito 2 - Va consigliato un programma di attività fisica comprensivo di esercizi aerobici e di potenziamento muscolare ai pazienti lungoviventi?

E' stato valutato il programma di esercizi in generale ed in popolazioni particolari (pazienti con comorbidità, obese o sovrappeso, con linfedema, con neuropatia periferica iatrogena, a rischio o con osteopenia/osteoporosi).

Nel 2011 la dr.ssa Ferrer e coll. (48) pubblicarono una meta-analisi di studi controllati che riguardava l'effetto dell'esercizio sulla qualità della vita (QoL) nei sopravvissuti al cancro. Vennero inclusi 91 interventi da 78 studi (oltre la metà riguardanti il tumore del seno) per complessivi 3.629 partecipanti agli interventi. Furono valutate numerose variabili relative agli interventi tra cui: durata dell'intervento, numero e durata delle sessioni, intensità (MET) degli esercizi aerobici e di potenziamento, supervisione o presenza di personale "facilitatore" (es. fisioterapista), esercizi di flessibilità, etc. L'esercizio ha avuto un effetto positivo e significativo sulla QoL in tutti i gruppi di interventi verso i gruppi di controllo; anche nel follow-up più tardivo, quando riportato, le dimensioni dell'effetto sono rimaste positive e significative. All'analisi bivariata l'efficacia dell'intervento aumentava quando la dimensione del campione diminuiva ($\beta = -0,32, p < 0,01$), la durata dell'intervento in settimane diminuiva ($\beta = -0,20, p = 0,02$), l'esercizio era supervisionato ($\beta = -0,26, p < 0,01$), l'intervento prevedeva pazienti con carcinoma mammario ($\beta = 0,36, p < 0,01$), e quando aumentava la percentuale di pazienti con carcinoma mammario ($\beta = 0,22, p < 0,01$); anche l'intensità dell'attività aerobica era un importante fattore predittivo di miglioramento della QoL ($\beta = 0,25, p = 0,03$). All'analisi multivariata si confermava l'intensità dell'esercizio aerobico specie se di lunga durata e la percentuale maggiore di donne. Quindi esercizi aerobici come ciclismo di intensità moderata (6 METS) soprattutto in studi di lunga durata sono associati a maggiori aumenti della QoL rispetto a quelli di intensità inferiore come camminare (4 MET). Limiti: alcuni studi riguardavano pazienti in trattamento, non valutata l'adesione all'intervento e/o la contaminazione, interventi poco dettagliati. Nel 2013 Focht e coll. (49) hanno pubblicato una revisione sistematica sugli effetti degli esercizi di potenziamento (o contro resistenza) durante e dopo il trattamento del cancro. Sono stati valutati 15 studi (12 studi randomizzati e 3 non randomizzati) con complessivamente 1.077 partecipanti (6 studi di neoplasia mammaria, 4 prostata, 3 testa e collo, 1 polmone ed uno di istotipi vari): 9 studi riguardavano pazienti che avevano completato il trattamento primario della neoplasia e 3 studi pazienti affetti da neoplasia prostatica in terapia di deprivazione androgenica. Sono stati valutati "outcomes" fisiologici (fitness, funzione fisica e composizione corporea) e di qualità della vita ("fatigue", benessere psicologico e item della QoL specifici per cancro e globali). L'intervento è durato da 12 settimane ad un anno e l'aderenza è stata in media dell'84%. I risultati riportano che, in media, l'esercizio contro resistenza (RE) ha prodotto notevoli miglioramenti della forza muscolare ($d = 0,86$), miglioramenti moderati nella funzione fisica ($d = 0,66$) e piccoli miglioramenti nella composizione corporea ($d = 0,28$) e nella QoL ($d = 0,25$). Non sono riportati eventi avversi gravi. Per quello che riguarda la neoplasia mammaria (6 studi di cui uno solo in corso di chemioterapia adiuvante), l'RE si è rivelato fattibile e ben tollerato: non si è evidenziato alcun aumento del rischio di insorgenza di linfedema o di esacerbazione del gonfiore del braccio o di altri sintomi soggettivi collegati al linfedema. Gli autori concludono che l'effetto osservato dopo RE è paragonabile in grandezza all'effetto dell'esercizio fisico aerobico riportato nella letteratura oncologica, e suggeriscono che l'RE è un intervento promettente che si traduce in miglioramenti significativi degli "outcomes" fisiologici e della QoL, clinicamente rilevanti durante e dopo il trattamento del cancro.

Limiti: alcuni studi di piccole dimensioni, diverse neoplasie e pazienti in diverse fasi di malattia (durante e dopo la terapia) inseriti nello stesso studio, interventi diversi come dose e volume dell'esercizio.

Fuller e coll. hanno pubblicato recentemente (50) una revisione sistematica delle meta-analisi di studi controllati inerenti agli effetti dell'esercizio fisico sulla salute dei sopravvissuti al cancro, sia in corso sia dopo il trattamento primario (chemio-e/o radioterapia). Sono stati inclusi 65 articoli per un totale di 140 meta-analisi indipendenti, di queste 139 suggeriscono un effetto favorevole dell'esercizio ed in 104 l'effetto è statisticamente significativo. Gli "outcomes" valutati sono: fitness cardiovascolare in 23 meta-analisi con media 6 studi (range 2-17) e 396 partecipanti (range 55-1310) per meta-analisi, potenza muscolare in 21 meta-analisi con di media 6 studi (range 2-13) e 546 partecipanti (range 230-1254), "fatigue" correlata alla neoplasia in 42 meta-analisi con media 15 studi (range 2-70) e 1365 partecipanti (range 78-5603), qualità della vita correlata alla salute in 34 meta-analisi con media 10 studi (range 2-53) e 830 partecipanti (range 78-4519) e depressione in 20 meta-analisi con media 9 studi (range 2-37) e 796 partecipanti (range 78-2929). Gli esercizi eleggibili erano aerobici, di potenziamento o combinati aerobici+potenziamento. La diagnosi oncologica nettamente predominante è la neoplasia mammaria, seguita dagli altri istotipi più frequenti (prostata, colon-retto, polmone, leucemia, neoplasie ematologiche e ginecologiche). L'entità dell'effetto è risultata moderata per quello che riguarda la fitness cardiovascolare e la forza muscolare e simile sia per gli esercizi eseguiti durante il trattamento sia dopo. Per quello che riguarda la "fatigue", l'entità dell'effetto è piccolo, ma costante nelle numerose meta-analisi di alta qualità: probabilmente può essere considerato un effetto reale dell'attività fisica. L'effetto inoltre, viene stimato maggiore nelle meta-analisi che includevano solo studi su sopravvissuti al cancro che aveva completato il trattamento primario. Anche per quello che riguarda la qualità della vita e la depressione, le meta-analisi, indipendentemente dalla loro qualità, mostrano un beneficio di piccola entità ma costante. Inoltre, le meta-analisi che includono solo pazienti che avevano completato il trattamento primario riportano maggiori effetti benefici sui sintomi depressivi ma minori sulla qualità della vita rispetto alle meta-analisi dei pazienti in trattamento. Una meta-analisi che includeva solo esercizi di potenziamento ha riportato un effetto minore sulla fitness cardiovascolare, sulla "fatigue" e sulla qualità della vita correlata alla salute, rispetto a quelle che includevano esercizi sia aerobici sia di potenziamento. L'incidenza mediana degli affetti avversi correlata agli esercizi (riportata in 21 meta-analisi) è del 3.5% (range 0%- 25.8%): i più frequenti sono dolori o lesioni muscoloscheletriche. Gli autori affermano che sebbene la maggior parte dei benefici dell'esercizio si sia rivelato di piccola entità, tenendo conto del numero crescente dei sopravvissuti al cancro e del costo degli interventi sanitari, questi piccoli benefici possono essere clinicamente rilevanti. Inoltre, come l'esercizio si è dimostrato costo-efficace per migliorare la salute in altri contesti, così l'esercizio potrebbe essere un metodo anche economicamente efficace per ridurre gli effetti collaterali avversi a lungo termine riportati dai sopravvissuti al cancro. Limiti: la maggior parte degli studi riguardano il tumore al seno ed è difficile generalizzare i risultati a tutti i tumori, possibilità che uno o più studi sia inserito/i in più meta-analisi.

La dr.ssa Kampshoff e coll. (51) hanno pubblicato nel 2015 i risultati dello studio controllato randomizzato REACT che ha valutato gli effetti sulla funzionalità fisica e sulla "fatigue", di esercizi ad alta e bassa-moderata intensità in 227 sopravvissuti al cancro (mammella, colon, ovaio, linfoma, cervice e testicolo) che avevano completato il trattamento primario. I pazienti venivano randomizzati a 12 settimane di esercizi di potenziamento e di "endurance" ad alta intensità (HI) o agli stessi esercizi ma a bassa-moderata intensità (LMI) o al gruppo di controllo. Le sessioni di esercizi venivano supervisionate dal fisioterapista. Entrambi i livelli di esercizi hanno mostrato miglioramenti significativi nel picco di VO₂ ($P<0.05$) e ridotto significativamente la "fatigue" ($P<0.05$) rispetto al controllo. Nessun intervento è stato rilevante per la potenza muscolare. Infine, rispetto al controllo, gli esercizi HI hanno portato beneficio in riferimento alla QoL globale e all'ansia, mentre dopo gli esercizi LMI si sono riscontrati meno problemi sul lavoro. Non sono riportati effetti avversi correlati agli esercizi. Limiti: l'entità dell'effetto dell'intervento, nonostante sia significativamente superiore rispetto al controllo, è modesta, vi è stato un effetto "contaminazione" perché l'8% dei pazienti inseriti nel braccio di controllo, hanno eseguito sessioni di esercizi supervisionati di loro iniziativa. Nel 2018 sono stati pubblicati i risultati dello studio REACT nel lungo periodo e la valutazione costo-efficacia (52). Gli autori concludono che nel lungo termine (ovvero 64 settimane), gli effetti sulla "funzionalità di ruolo e sociale" era significativamente più rilevante per l'esercizio HI che per il LMI ($P<0.05$), i benefici indotti dall'esercizio nel picco di VO₂ e nella HRQoL sono stati mantenuti ma non per la "fatigue". Inoltre, l'esercizio HI era

economicamente vantaggioso per QALYs rispetto all'esercizio LMI, soprattutto a causa dei bassi costi sanitari dell'esercizio HI. Limiti: per evitare l'effetto "contaminazione" tutti i pazienti avevano poi eseguito gli esercizi, per cui è scomparso il gruppo di controllo, il calcolo dei costi è dipendente dal SSN vigente.

Recentemente Sweegers e coll. (53) hanno pubblicato una meta-analisi di studi randomizzati per valutare l'effetto dell'esercizio sulla qualità della vita (QoL) e sulla funzione fisica (PF) auto-riportate tramite questionari, in pazienti oncologici in trattamento o dopo il trattamento. È stata anche condotta una "subgroup analysis" basata sulle dimensioni dell'intervento: timing, durata, modalità di esecuzione e sulle caratteristiche dell'esercizio cioè frequenza, intensità, tipo e tempo (fattori FITT = frequency, intensity, time, type). Sono stati inclusi 66 studi randomizzati con 74 bracci di esercizi (6504 pazienti). Di questi ultimi 29 in pazienti affetti da tumore della mammella e 10 relativi alla neoplasia prostatica, tra gli altri il tumore del polmone, del colon, i tumori ematologici; 32 bracci prevedevano l'intervento dopo il trattamento primario. Gli esercizi sono stati suddivisi in gruppi sulla base della durata, della presenza della supervisione, della frequenza settimanale, dell'intensità, del tipo di esercizi (aerobici, di potenziamento o aerobici+potenziamento) e della durata della sessione: il dispendio energetico medio alla settimana è stato 637 MET min/sett per gli esercizi supervisionati e 615 MET min/sett per quelli non supervisionati. L'effetto dell'intervento sul QoL e PF auto-riportate non presenta differenze significative sulla base dell'istotipo neoplastico, del "timing" dell'intervento o della durata dell'intervento o dei parametri FITT. I pazienti che erano stati randomizzati all'esercizio riportano significativamente migliorata sia la QoL ($g = 0,15$, 95% CI 0,10-0,20, $n = 67$ braccio intervento) sia la PF ($g = 0,21$, 95% CI 0,15 - 0,27, $n = 59$ braccio intervento) rispetto ai pazienti di controllo. Gli esercizi con supervisione hanno ottenuto effetti significativamente maggiori rispetto ai non supervisionati nella QoL ($p < 0,01$) e nella PF ($p = 0,01$). L'analisi di meta-regressione mostra che gli effetti degli esercizi non supervisionati sulla PF sono significativamente maggiori se l'intervento prevede esercizio fisico con più elevato dispendio energetico settimanale. Gli autori concludono che l'esercizio fisico, specialmente quando supervisionato comporta un beneficio modesto, ma significativo sulla QoL e sulla PF; l'esercizio non supervisionato è più efficace sulla PF se a più alto dispendio energetico settimanale. Limiti: attività fisica eseguita sia durante sia dopo il trattamento oncologico, suddivisione in sottogruppi sulla base dell'intensità riportata dell'esercizio anche in assenza di dati sull'aderenza all'intervento.

Nel 2015 la dr.ssa Van Roekel e coll. (54) hanno pubblicato uno studio osservazionale (cross-sectional) che ha valutato con un approccio "biopsicosociale" gli effetti dell'attività fisica leggera (LPA) e moderata-vigorosa (MVPA) sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) in pazienti lungoviventi di neoplasia del colon. Sono stati inclusi 151 pazienti in "follow-up" da 2 a 10 anni dopo la diagnosi di neoplasia coloretale I-III stadio; l'attività fisica è stata rilevata con il questionario SQUASH, sono state rilevate anche le comorbidità, le caratteristiche socio-demografiche ed il BMI. Altri parametri misurati sono (tra parentesi lo strumento di rilevazione): la HRQoL cancro-relata (EORTC QLQ30 versione 3), la disabilità (WHODAS II), la "fatigue" (CIS), l'ansia e la depressione (HADS). Il tempo mediano di LPA e MVPA è stato rispettivamente di 10 e 8.7 h/sett.: sia la LPA che la MVPA sono risultate associate significativamente ed indipendentemente ad una più elevata funzionalità fisica (entrambe $P_{trend} < 0,05$). Inoltre, la LPA era associata ad una più elevata funzionalità di ruolo ($P_{trend} < 0,01$) e minore disabilità ($P_{trend} = 0,02$) indipendentemente dalla MVPA. Dall'analisi dei sottogruppi si è evidenziato che i benefici associati alla LPA erano principalmente nelle donne e nei partecipanti con multiple comorbidità. Gli autori concludono che i loro risultati suggeriscono, anche se è necessaria la conferma da studi prospettici, che la LPA (<3 MET) potrebbe rappresentare un intervento personalizzato per migliorare la HRQoL nei lungoviventi di neoplasia del colon-retto. Limiti: rilevazione soggettiva dell'attività fisica, non rilevati i comportamenti sedentari, numero di partecipanti non molto elevato.

La dr.ssa Dieli-Conwright e coll. hanno recentemente pubblicato (55) uno studio randomizzato sugli effetti di un intervento di 16 settimane di allenamento aerobico e contro resistenza (come da linee guida ACSM/ACS) sulla sindrome metabolica, sull'obesità sarcopenica e sui biomarcatori sierici in pazienti affette da neoplasia al seno (Stadio I-III) sedentarie, sovrappeso o obese, che avessero completato il trattamento primario da meno di 6 mesi con l'eccezione dell'endocrinoterapia adiuvante. Cento donne di etnie differenti sono state randomizzate all'intervento supervisionato (50 donne) o al gruppo di controllo (50 donne), a cui veniva raccomandato di mantenere l'abituale livello di attività fisica e di indossare un

accelerometro durante il periodo di studio. Al termine delle 16 settimane lo stesso programma di esercizi veniva proposto al gruppo di controllo. Nella valutazione postintervento, la sindrome metabolica (z-score) è risultata migliorata significativamente nel gruppo sottoposto ad esercizio rispetto al controllo ($P<.001$). Sono significativamente migliorati rispetto al controllo anche l'obesità sarcopenica ($P=.001$), il BMI ($P=.001$) ed i biomarker circolanti tra cui insulina ($P=.002$), IGF-1 ($P=.001$), leptina ($P=.001$) e adiponectina ($P=.001$). A 3 mesi di follow-up, tutti gli indici della sindrome metabolica rimangono significativamente migliorati rispetto al basale nel gruppo in studio ($P<.01$). Limiti: l'aderenza che si ottiene con la supervisione degli esercizi è difficilmente riproducibile in training non supervisionati, scarsa frequenza dei suggerimenti dietetici, relativamente recente completamento del trattamento primario.

La review della dr.ssa Duregon e coll. (56) descrive i potenziali benefici dell'esercizio fisico sulla neuropatia chemioindotta: sono stati inclusi 5 studi (complessivi 147 pazienti). Nella maggior parte dei casi i pazienti erano in trattamento chemioterapico e l'esercizio si è dimostrato fattibile ed efficace. I risultati di questa revisione sistematica hanno evidenziato un miglioramento significativo sul controllo posturale. Inoltre, anche la qualità della vita e l'autonomia dei pazienti sono migliorate dopo le sessioni di allenamento. I protocolli comprensivi di allenamento di "endurance", di potenziamento e senso-motorio si sono dimostrati i più efficaci. Gli autori propongono di includere nei programmi di esercizi per questi pazienti, l'esercizio aerobico, l'allenamento di potenza "total body" e propriocettivo con durata non inferiore a 36 settimane. L'attività fisica aerobica e di potenza dovrebbe essere di intensità moderata con una frequenza di 2-5 giorni/sett. con sessioni della durata massima di 60 min. Limiti: piccolo numero di studi e di pazienti inclusi, tre studi inclusi di bassa qualità, solo pochi pazienti inclusi avevano completato il trattamento.

Nel 2013 Brown e coll. (57) hanno pubblicato uno studio osservazionale che ha indagato l'effetto dell'attività fisica sul linfedema degli arti inferiori (LLL) in pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma dell'utero (follow-up ≤ 6 anni). Sono stati inseriti in studio 213 donne (reclutate tramite invito scritto), che hanno completato un questionario sull'attività fisica ed uno sui sintomi correlati al linfedema, oltre a dichiarare indici demografici e caratteristiche cliniche. Il 36% delle partecipanti è risultata affetta da LLL: fare attività fisica >18 MET h/sett. rispetto a <3 MET h/sett era inversamente associata al LLL (HR 0,32 IC 95%: 0,15-0,69; $P_{\text{trend}}=.003$). Analisi stratificate hanno suggerito che tale associazione riguardava solo le donne con BMI <30 ($P_{\text{trend}}=.007$). Lo stesso è risultato per il cammino: camminare per oltre 12 isolati al giorno è inversamente associato al LLL rispetto a camminare per meno di 4 isolati al giorno (HR 0,19 95% CI: 0,09-0,43; $P_{\text{trend}}<.0001$). In questo caso l'associazione è indipendente dal BMI. Gli autori concludono che la partecipazione a livelli più elevati di PA o di camminata è associata alla ridotta incidenza di LLL con correlazione dose-risposta. Limiti: studio osservazionale, attività fisica e caratteristiche del linfedema auto-rilevate. Nel 2018 è stata pubblicata da Baumann e coll. (58) una revisione sistematica sull'effetto dell'attività fisica sul linfedema secondario a neoplasia mammaria. Sono stati inclusi 11 studi controllati randomizzati per complessive 458 donne con linfedema dell'arto superiore, che all'inserimento in studio, potevano aver da poco completato il trattamento primario oppure avere sino a 15 anni di "follow-up". I bracci sperimentali comprendevano diversi tipi di esercizio: allenamento in acqua, nuoto, potenziamento, yoga, aerobico, aerobico+potenziamento, etc., con un numero di sessioni da una a sette alla settimana. La durata dell'intervento andava da 8 settimane ad un anno e tutti erano almeno inizialmente supervisionati. Il linfedema veniva valutato all'inserimento in studio ed in diversi momenti durante e dopo l'intervento. Quattro studi hanno evidenziato una riduzione significativa del volume del braccio e tutti questi comprendevano esercizi di potenziamento. Sei studi hanno riportato miglioramenti significativi di parametri fisico-funzionali (grasso sottocutaneo, massa muscolare, mobilità del braccio e forza della mano, mobilità della spalla, mobilità in generale e perdita di peso, nonché forza muscolare della parte superiore e inferiore del corpo). Inoltre, sette studi hanno riportato miglioramenti soggettivi di umore, salute generale, vitalità e qualità di vita, e della percezione soggettiva della gravità del linfedema. Nessuno studio ha mostrato peggioramento del linfedema secondario a neoplasia mammaria a causa dell'esercizio e/o altri eventi avversi durante il periodo di studio. È stato ipotizzato che gli esercizi di potenziamento possano ridurre il linfedema grazie all'aumento della forza e della tensione muscolare che faciliterebbe il drenaggio linfatico e venoso dell'arto e stimolerebbe i nervi simpatici a contrarre i vasi linfatici. Va ancora chiarito se i benefici effetti sul linfedema siano esclusivi del potenziamento muscolare o possano essere ottenuti anche con altre forme di

esercizio. Inoltre, gli autori affermano che vada considerata più importante la frequenza delle sessioni, piuttosto che la durata della singola sessione di allenamento, quando si prescrive l'esercizio fisico alle donne con linfedema da neoplasia mammaria. Limiti: basso numero di partecipanti agli studi, programmi di allenamento eterogenei per volume, frequenza e intensità, mancanza di una definizione standard del linfedema.

Nel 2016 Almestead e coll. (59) hanno pubblicato i risultati dell'IMPAACT (Improving Physical Activity After Cancer Treatment) Program che ha valutato l'effetto di 26 settimane di training combinato di aerobica e lavoro contro resistenza (CART) sulla densità minerale ossea (BMD) in un campione di volontarie con pregressa diagnosi oncologica. Sono state inserite in studio 26 donne dopo il trattamento primario della neoplasia (chirurgia e/o chemioterapia e/o radioterapia), di cui 18 hanno completato il programma; le diagnosi oncologiche erano neoplasia mammaria (67%), colon, tiroide, linfoma di Hodgkin; il "follow-up" medio dalla diagnosi era 6 anni, l'89% delle partecipanti era già in menopausa e la maggior parte erano osteopeniche o osteoporotiche alla mineralometria pre-intervento; 2 erano in terapia con Inibitori dell'Aromatasi. Il programma IMPACT prevedeva sessioni di esercizi supervisionati di gruppo con 20 minuti di allenamento cardiorespiratorio, 25 minuti di allenamento contro resistenza "circuit-style" e 15 minuti di addominali e stretching. La BMD è stata valutata a livello del rachide dorsale, dell'anca e del corpo intero con mineralometria prima e dopo l'intervento. I marcatori sierici del metabolismo osseo P1NP (pro-peptide N-terminale del pro-collagene di tipo 1) e CTX (telopeptide C-terminale del collagene di tipo I) sono stati misurati al basale, a 13 settimane e al completamento dello studio. Si sono evidenziati miglioramenti significativi in BMD a livello della colonna vertebrale ($p=0,012$), dell'anca ($p=0,048$) e "whole body" ($p=0,002$). Il P1NP è diminuito del 22% a 13 settimane e del 28% a 26 settimane rispetto al valore basale ($p<0,01$) mentre il CTX ha mostrato una diminuzione non significativa dell'8% e del 18% rispettivamente. Gli autori concludono che il programma IMPACT sembra essere sicuro e fattibile e che lo studio è a favore della possibile efficacia di CART nel migliorare la salute dell'osso e ridurre il rischio di osteoporosi per le donne che hanno completato il trattamento del cancro. Limiti: piccolo numero di partecipanti, studio senza braccio di controllo, alcune donne assumevano farmaci attivi sull'osso (difosfonati, cortisone, etc.).

Nel 2010 è stata pubblicata la "Ruondtable" dell'ACSM sulle linee guida dell'esercizio nel sopravvissuto al cancro, inteso dal momento della diagnosi in poi, che rappresentano tuttora il riferimento per questo argomento (60). Esse prevedono in generale:

- almeno 150 min/settimana di attività fisica di intensità moderata o 75 min/settimana di intensità vigorosa o una combinazione equivalente
- 2-3 sessioni individuali non consecutive alla settimana di potenziamento muscolare che includa i maggiori gruppi muscolari
- "stretching" muscolare nelle giornate in cui vengono eseguite le altre attività fisiche

Inoltre, quando gli individui non sono in grado di soddisfare le raccomandazioni a causa del loro stato di salute, dovrebbero essere fisicamente attivi quanto le loro abilità e condizioni lo consentono:

- evitare l'inattività: qualsiasi attività fisica è meglio che nessuna
- riprendere la normale attività giornaliera appena possibile dopo la chirurgia e/o mantenerla durante e dopo i trattamenti non chirurgici.

Oltre alle raccomandazioni generali, sono previste particolari attenzioni per i sopravvissuti di tumore della mammella, prostata, colon, tumori ematologici dell'adulto e ginecologici in relazione a problemi specifici:

- mammella: non vi sono problemi per gli esercizi aerobici e di flessibilità, mentre gli esercizi di potenziamento vanno supervisionati almeno all'inizio e incrementati lentamente; essere consapevoli del rischio di fratture in corso di endocrinoterapia, nelle pazienti osteoporotiche o con metastasi ossee
- prostata: essere consapevoli del rischio di fratture in corso di endocrinoterapia con ADT, in presenza di osteoporosi o di metastasi ossee

- colon: in presenza di stomia deve essere evitata un'eccessiva pressione intraaddominale che potrebbe provocare l'erniazione, a tal fine gli esercizi di potenziamento vanno iniziati a bassa intensità ed incrementati lentamente; inoltre va posta particolare attenzione agli sport di contatto ed evitata l'attività in piscina
- tumori ginecologici: gli esercizi aerobici vanno supervisionati nelle pazienti esageratamente obese; non vi sono problemi per gli esercizi di flessibilità, mentre non vi sono dati sull'efficacia e la fattibilità degli esercizi di potenziamento
- tumori ematologici: dopo trapianto di midollo si raccomandano esercizi aerobici di bassa intensità con una lenta progressione ad intensità e durata maggiore mentre non vi sono problemi per gli esercizi di potenziamento, che sembrano avere particolari benefici in questi pazienti.

Estrapolando quello che riguarda i pazienti lungoviventi, la prescrizione è preceduta da una valutazione generale comprensiva delle complicanze da trattamento oncologico e delle comorbidità preesistenti al trattamento: neuropatie chemioindotte e patologie muscolari (ipotrofia), aumento del rischio di fratture a seguito delle terapie ormonali e cardiotoxicità iatrogena. Inoltre va valutato la presenza di linfedema dell'arto superiore o degli arti inferiori, la presenza di stomie e l'obesità. Possono essere eseguiti test pre-esercizio, non necessari però per iniziare un'attività fisica lieve sia aerobica (come camminare) sia di flessibilità sia di potenziamento. La prescrizione degli esercizi deve essere individualizzata sulla base della capacità aerobica pretrattamento, delle comorbidità, della risposta alla terapia e degli effetti negativi precoci o persistenti del trattamento oncologico. Si conclude che l'esercizio fisico è sicuro e fattibile durante e dopo la terapia oncologica. Il panel ha revisionato le evidenze disponibili sulla sicurezza ed efficacia dell'esercizio fisico nelle neoplasie più frequenti (per motivi di sintesi, si riportano solo le evidenze definite di categoria A e B). Per quello che riguarda la neoplasia mammaria dopo trattamento di chemio-radioterapia le evidenze sono definite di categoria A in relazione alla sicurezza, in generale e in merito alla comparsa o peggioramento del linfedema, e al miglioramento della capacità aerobica, della potenza muscolare, della flessibilità e della capacità funzionale, e di categoria B in relazione al miglioramento della corporatura, della composizione corporea, dell'immagine del corpo, della QoL, della "fatigue", della depressione e dell'ansia. Per quanto riguarda la neoplasia prostatica le evidenze sono definite di categoria A per la sicurezza ed il miglioramento della capacità aerobica, della potenza muscolare e della "fatigue", e di categoria B per il miglioramento della corporatura e della composizione corporea, della QoL e della funzionalità fisica. Per quello che riguarda le neoplasie ematologiche trattate con trapianto di midollo è definita di categoria A la sicurezza dell'esercizio sia in corso che dopo trapianto, e, se non trattate col trapianto, di categoria B il miglioramento della capacità aerobica e della "fatigue". Per quello che riguarda il tumore del colon ed i tumori ginecologici non erano disponibili dati sufficienti per formulare delle raccomandazioni.

Conclusioni: L'esercizio fisico in generale appare produrre effetti benefici sulla qualità della vita dei sopravvissuti al cancro, senza effetti collaterali gravi ed a basso costo sanitario: l'attività fisica di intensità medio-vigorosa e comprensiva di esercizi aerobici e di potenziamento, come da linee guida dell'ACSM, può rappresentare la proposta di riferimento per i pazienti lungoviventi. Sembra inoltre che l'esercizio con supervisione ottenga benefici maggiori in diversi "outcomes" tra cui la QoL, l'aderenza al programma, le capacità funzionali e psicosociali; l'esercizio senza supervisione è risultato utile nel promuovere e mantenere un comportamento attivo nel tempo (Stout 2017). Anche ai sopravvissuti con comorbidità o esiti (neuropatia periferica iatrogena, linfedema, osteopenia/osteoporosi o aumentato rischio di osteoporosi) non va precluso l'esercizio fisico che deve essere adattato alle condizioni generali ed ai fattori di rischio presenti.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Previa valutazione generale, un programma di esercizi aerobici e di potenziamento muscolare, comprensivo di almeno 150 min/sett di attività aerobica di intensità moderata o 75 min/sett di intensità vigorosa o una combinazione equivalente, di 2-3 sessioni individuali non consecutive alla settimana di potenziamento muscolare che includa i maggiori gruppi muscolari ed esercizi di flessibilità muscolare 1-2 volte alla settimana, con incremento graduale sfruttando l'effetto allenante, dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (48-53, 55, 59, 60).	Positiva forte
BASSA	Nei pazienti con comorbidità o esiti (neuropatia periferica iatrogena, linfedema, osteopenia/osteoporosi o aumentato rischio di osteoporosi), previa accurata valutazione clinica e del rapporto rischio/beneficio, non va precluso l'esercizio fisico che deve essere adattato alle condizioni generali ed ai fattori di rischio presenti (49, 54, 56-59, 60).	Positiva forte
BASSA	La partecipazione dei pazienti lungoviventi ad attività fisica con supervisione dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (48, 53).	Positiva forte

Quesito 3 - Nei pazienti lungoviventi prima della prescrizione dell'attività fisica è consigliata una accurata valutazione anamnestica, clinica, funzionale e sociale?

Nel 2011 è stata pubblicata da Jones (61) una revisione sistematica sulla valutazione del rischio evidence-based e le raccomandazioni per l'autorizzazione dell'attività fisica nei pazienti oncologici. Erano 118 studi che prevedevano un intervento di esercizio fisico di qualsiasi tipo: complessivamente erano interessati 5.529 pazienti adulti con una diagnosi di neoplasia di diversi istotipi (i più numerosi mammella e polmone), a qualsiasi stadio di malattia ed in qualsiasi fase di trattamento (48 studi dopo il trattamento primario). Gli autori hanno valutato i test pre-esercizio inerenti la funzionalità cardiopolmonare e la capacità aerobica, le procedure per "screenare" i pazienti ed il monitoraggio dei test di prova. Le principali ragioni di esclusione dagli studi (che era prevista nel 59% degli studi) sono state la cardiopatia non controllata, l'ipertensione non controllata, deficit cognitivo e malattia psichiatrica. Il 45% degli studi non riportava procedure di "screening" pre-esercizio ed il 39% non monitorava i parametri fisiologici durante il test di valutazione. Gli eventi avversi sono stati riportati in 16 studi (14%) e sono risultati complessivamente 101 di cui 88 durante i test di prova (i più frequenti alterazioni elettrocardiografiche e crisi ipertensive): un evento fatale è avvenuto durante il programma di esercizio. Circa la metà degli eventi avversi riscontrati durante i test pre-esercizio erano riportati in un solo studio in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico e neoplasia mammaria metastatica già pretrattati con chemioterapia e con comorbidità. Il potenziale aumento di rischio di complicanze correlate all'attività fisica associato con la diagnosi di cancro è probabilmente dipendente dall'istotipo, dalla sede e dallo stadio della malattia. Anche l'estensione della procedura chirurgica (es. pneumonectomia), gli eventuali esiti della radioterapia (tossicità cardiaca e polmonare), gli effetti cardiotossici di alcuni chemioterapici e dei farmaci biologici, l'osteoporosi e la debolezza muscolare da endocrinoterapia, possono associarsi al potenziale aumento di rischio di complicanze da attività fisica. Gli autori concludono che: 1) i benefici dimostrati dall'esercizio fisico e la bassa incidenza di eventi avversi suggeriscono che il rapporto rischio-beneficio favorisce la raccomandazione dell'attività fisica per tutti i malati di cancro; 2) non ci sono prove per supportare alcuna controindicazione assoluta o relativa all'attività fisica in adulti diagnosticati con cancro, però i pazienti con più di due comorbidità, malattia estesa e già pretrattata, presentano il livello di rischio più elevato di complicanze da esercizio, e vanno valutati e seguiti da personale qualificato; 3) la

pregressa diagnosi di tumore polmonare in genere è accompagnata da comorbidità polmonari e cardiovascolari da fumo, le neoplasie del testa e collo sono associate ad una maggiore incidenza di malattia cardiovascolare dovuta all'abuso di alcool e di fumo, ed il mieloma multiplo è associato ad un alto rischio di fratture: queste situazioni richiedono la valutazione di medici specializzati ed eventualmente un programma di esercizi personalizzato e supervisionato; 4) i paziente già trattati con farmaci (Antracicline e Trastuzumab) associati a cardiotossicità clinicamente evidente o subclinica sono considerati a rischio moderato e richiedono la valutazione medico specialistica. Limiti: studi molto eterogenei e con pazienti in ogni stadio di malattia sia in trattamento sia dopo il trattamento

Nel 2012 la dr.ssa Wolin e coll. (62) hanno pubblicato un'implementazione delle linee guida ACSM con particolare interesse per la valutazione pre-esercizio ed eventuali controindicazioni. I medici della medicina dello Sport sono stati incoraggiati a collaborare con il team di assistenza oncologica per comprendere il trattamento e i rischi medici della persona con pregressa diagnosi oncologica. Idealmente, l'inizio di un nuovo programma di esercizi dovrebbe essere impostato e supervisionato da un professionista abilitato. Tuttavia, ci sono numerose circostanze (ad es. la residenza, le possibilità finanziarie) che possono precluderlo, ma questo non dovrebbe impedire di attuare la raccomandazione chiave: "evitare l'inattività". L'importante mole dei dati su cui sono basate le linee guida dell'ACSM mostra che l'esercizio è sicuro per i sopravvissuti al cancro e che esistono morbilità per le quali l'esercizio è un utile intervento terapeutico. In genere il test da sforzo non è richiesto per partecipare ad attività di intensità bassa o moderata: camminare, specialmente iniziando dal basso livello ed incrementando progressivamente sino al ritmo moderato, è un'attività sicura per la maggior parte dei sopravvissuti al cancro. Allo stesso modo, l'uso della cyclette o di un cicloergometro consente un esercizio stabile e sicuro che può essere incrementato come consentito dalla capacità funzionale dell'individuo. Prima di iniziare un'attività fisica intensa, vanno rispettate le linee guida ACSM relative ai test da sforzo e alla prescrizione, specie per gli individui a maggior rischio di complicanze associate a fattori non correlati al cancro e/o ad altre condizioni di salute preesistenti, come le malattie cardiache e polmonari. Si deve porre particolare attenzione alle neuropatie periferiche, alle alterazioni muscolo-scheletriche e valutare il rischio di frattura nei pazienti in trattamento endocrino (per es. ADT nel tumore della prostata e inibitori delle aromatasi nel tumore del seno) e nei pazienti affetti da mieloma multiplo; va tenuto conto della presenza di una stomia addominale, della grave obesità e delle patologie della spalla e del braccio. In tutti questi casi, alcuni esercizi sono meno indicati e/o l'attività fisica va iniziata molto gradualmente e con supervisione: la prescrizione deve avvenire in ambiente specialistico. Vi sono alcune condizioni che comportano un rischio elevato di complicanze a seguito dell'esercizio, che sono: la "fatigue" severa, la malattia cardiopolmonare, il recente e repentino peggioramento delle condizioni fisiche (es. del linfedema). Queste condizioni possono arrivare a controindicare l'esercizio e necessitano di autorizzazione medica prima di poter iniziare un programma personalizzato. L'attività fisica aerobica di intensità bassa o moderata come camminare appare sicura nei sopravvissuti con anemia di grado non elevato. Mentre l'anemia grave, sintomatica va corretta prima di proseguire con l'esercizio. Limiti: quantità limitata di dati per quello che riguarda le controindicazioni all'esercizio e le necessarie precauzioni.

Conclusioni: i suggerimenti dei lavori sovradescritti sono stati recepiti nella formulazione delle linee guida NCCN 2017 dedicate alla valutazione e alle raccomandazioni di attività fisica nei sopravvissuti al cancro. La valutazione clinico-anamnestica e, quando indicato, i test pre-esercizio (prove per la valutazione della funzionalità), permettono di formulare un programma "tailored" sulle esigenze di ogni lungovivente ed in tal modo sicuro, fattibile, efficace e più gradito. Ogni fattore correggibile (dolore, deficit nutrizionale, anemia, etc.) va trattato prima dell'inizio dell'esercizio.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Una valutazione complessiva dell'individuo prima della prescrizione dell'attività fisica che deve comprendere la valutazione clinica (peso, BMI*, pressione sanguigna, stato nutrizionale e muscolare, funzionalità fisica, PS [§]), il livello di attività fisica prima della diagnosi e al momento attuale, le barriere che possono impedire l'esercizio fisico (sociali, ambientali, economiche, etc), la storia oncologica e lo stato attuale della malattia, le comorbidità e le conseguenze dei trattamenti oncologici, e, non ultimo, le preferenze del soggetto dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (61, 62).	Positiva forte

*Body Mass Index, §Performance Status

Nel 2010 il dr. Jones e coll. (63) hanno pubblicato una proposta pratica di screening pre-esercizio e prescrizione dell'attività fisica sulla base delle abitudini della persona. L'intento è evitare il comportamento sedentario e la diminuzione dei livelli di esercizio che sono associati al decadimento psicofisico da immobilità, al peggior controllo dei sintomi e probabilmente ad una prognosi peggiore della malattia oncologica. La chiave per la prescrizione di un esercizio sicuro ed efficace è l'individualizzazione del programma sui bisogni dei pazienti. Gli esercizi prescritti possono variare per frequenza, intensità, durata e tipo (principi F.I.T.T.). Per la prescrizione personalizzata, la prima domanda dovrebbe essere sul comportamento in atto, se cioè già soddisfa le linee guida ACSM. Coloro che già soddisfano le linee guida ACSM possono mantenere il comportamento attuale, ma l'aumento dell'attività fisica oltre queste quantità minime può portare a ulteriori benefici per la salute. Agli individui sedentari o che non soddisfano le linee guida ACSM, può essere fatta una prescrizione di esercizio progressiva: ad esempio iniziare con 20 min di camminata veloce (intensità moderata) 3 volte alla settimana e, se ben tollerata, dopo 2-3 settimane, si può aumentare la frequenza e la durata delle sessioni e, se ben tollerata aggiungere gli esercizi di potenziamento e così via; se non tollerata si ritorna allo "step" precedente.

Camminare è spesso la scelta preferita per la maggior parte dei pazienti, anche se la cyclette potrebbe essere più appropriata per le persone più anziane e per chi ha difficoltà di deambulazione o di coordinazione. L'aggiunta del potenziamento muscolare alla prescrizione dell'esercizio è fondamentale per aumentare la massa muscolare e prevenire il decadimento in tutti gli individui con pregressa diagnosi oncologica.

Bibliografia

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM.: Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985;100(2):126-31.
2. Bonetti A, Anedda A, Negri F, Lazzeroni D, Pescarenico MG, Batelli N, Pistelli M, Fiorella PL, Cascinu S: Linee guida dell'esercizio fisico in Oncologia. Med Sport 2013; 66(suppl. 1-2):1-43
3. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Cecchini M, Espina C, Key TJ, Norat T, Wiseman M, Romieu I: European Code against Cancer 4th edition: Physical activity and cancer. Cancer Epidemiol. 2015;39 Suppl 1:S46-55. doi: 10.1016/j.canep.2015.03.009
4. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, Bandera EV, Hamilton KK, Grant B, McCullough M, Byers T, Gansler T: Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors. Ca Cancer J Clin. 2012;62:242-274
5. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee: American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention-Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. CA Cancer J Clin 2012;62:30-67.

6. Wanner M, Hartmann C, Pestoni G, Martin BF, Siegrist M, Martin-Diener E: Validation of the Global Physical Activity Questionnaire for self-administration in a European context. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017;3:e000206. doi:10.1136/bmjsem-2016-000206
7. Mannocei A, Di Thiene D, Del Cimmuto A, Masala D, Boccia A, De Vito E, La Torre G: International Physical Activity Questionnaire: validation and assessment in an Italian sample. *IJPH -2010*, Volume 7, Number 2:369-376
8. Amireault S, Godin G, Lacombe J, Sabiston CM: The use of the Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire in oncology research: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology* 2015; 15:60
9. Schrack JA, Gresham G, Wanigatunga AA: Understanding physical activity in cancer patients and survivors: new methodology, new challenges, and new opportunities. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017; 3: a001933
10. Friedenreich CM, Shaw E, Neilson HK, Brenner DR: Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. *J Mol Med (Berl)*. 2017 Oct;95(10):1029-1041. doi: 10.1007/s00109-017-1558-9
11. Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, Philippou A: Physical Exercise Positively Influences Breast Cancer Evolution. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(6):408-417. doi: 10.1016/j.clbc.2017.05.003. Epub 2017 May 19
12. Thomas RJ, Kenfield SA, Jimenez A: Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *Br J Sports Med* 2017;51:640–644. doi:10.1136/bjsports-2016-096343
13. Fassier P, Zelek L, Partula V, Srour B, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, Galan P, Cohen P, Hoarau H, Latino-Martel P, Menai M, Oppert JM, Hercberg S, Deschasaux M, Touvier M: Variations of physical activity and sedentary behavior between before and after cancer diagnosis. Results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. *Medicine* 2016;95:40(e4629)
14. James EL, Stacey FG, Chapman K, Boyes AW, Burrows T, Girgis A, Asprey G, Bisquera A, Lubans DR: Impact of a nutrition and physical activity intervention (ENRICH: Exercise and Nutrition Routine Improving Cancer Health) on health behaviors of cancer survivors and carers: a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2015;15:710. DOI 10.1186/s12885-015-1775-y
15. Valdivieso M, Kujawa AM, Jones T, Baker LH: Cancer Survivors in the United States: a Review of the Literature and a Call to Action. *Int.J.Med.Sci.* 2012; 9(2): 163-173
16. Tralongo P, Pescarenico MG, Surbone A, Bordonaro S, Berretta M, DI Mari A: Physical needs of long-term cancer patients. *Anticancer Res*. 2017;37(9):4733-4746
17. Gunnell AS, Joyce S, Tomlin S, Taaffe DR, Cormie P, Newton RU, Joseph D, Spry N, Einarsdóttir K, Galvão DA: Physical activity and survival among long-term cancer survivor and non-cancer cohorts. *Front. Public Health* 2017;5:19.doi: 10.3389/fpubh.2017.00019
18. Schmid D, Leitzmann MF: Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1293-311. doi: 10.1093/annonc/mdu012. Epub 2014 Mar 18.
19. Li T, Wei S, Shi Y, Pang S, Qin Q, Yin J, Deng Y, Chen Q, Wei S, Nie S, Liu L: The dose–response effect of physical activity on cancer mortality: findings from 71 prospective cohort studies. *Br J Sports Med* 2015; 0:1–8. doi:10.1136/bjsports-2015-094927
20. Ibrahim EM, Al-Homaidh A: Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011;28(3):753-65. doi: 10.1007/s12032-010-9536-x.
21. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR: Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015;54(5):635-54. doi: 10.3109/0284186X.2014.998275
22. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM: Physical Activity and Survival After Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-Up Study. *J Clin Oncol* 2011;29:726-732.
23. Friedenreich CM, Neilson HK, Farris MS, Courneya KS: Physical Activity and Cancer Outcomes: A Precision Medicine Approach. *Clin Cancer Res* 2016; 22:4766-4775.
24. Bao PP, Zhao GM, Shu XO, Peng P, Cai H, Lu W, Zheng Y: Modifiable lifestyle factors and triple-negative breast cancer survival: a population-based prospective study. *Epidemiology* 2015;26:909–16.
25. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll PR, Chan JM: Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer Res* 2011;71:3889–95.
26. Hayes SC, Steele, Spence RR, Gordon L, Battistutta D, Bashford J, Pyke C, Saunders C, Eakin E: Exercise following breast cancer: exploratory survival analyses of two randomised, controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167:505–514 <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4541-9>
27. Schmid D, Matthews CE, Leitzmann MF: Physical activity and sedentary behavior in relation to mortality among renal cell cancer survivors. *PLOS ONE* 2018 | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198995>
28. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, Cerin E, Chan WY, Leung IP, Lam SH, AJ Taylor AJ, Cheng KK: Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012;344:e70 doi: 10.1136/bmj.e7

29. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C: Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD008465. doi: 10.1002/14651858.CD008465.pub2.
30. Soares Falcetta F, de Araújo Vianna Träsel H, de Almeida FK, Rangel Ribeiro Falcetta M, Falavigna M, Dornelles Rosa D: Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):455-476. doi: 10.1007/s10549-018-4786-y
31. Rogers LQ, Courneya KS, Anton PM, Hopkins-Price P, Verhulst S, Vicari SK, Robbs RS, Mocharnuk R, McAuley E: Effects of the BEAT Cancer physical activity behavior change intervention on physical activity, aerobic fitness, and quality of life in breast cancer survivors: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(1): 109–119. doi:10.1007/s10549-014-3216-z.
32. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD: Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology.* 2016 Jan;27(1):6-13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394
33. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ: Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2743-2749. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6603
34. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, Fiellin M, Capozza S, Rothbard M, Zhou Y, Harrigan M, Sanft T, Schmitz K, Neogi T, Hershman D, Ligibel J: Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor–Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:1104-1111
35. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, Ercolano E, Gross CP, Hershman D, Ligibel J, Schmitz K, Li FY, Sanft T, Irwin ML: The Effect of Exercise on Body Composition and Bone Mineral Density in Breast Cancer Survivors Taking Aromatase Inhibitors. *Obesity* 2017;25, 346-351. doi:10.1002/oby.21729
36. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA: Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 1;33(16):1825-34. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7799
37. Lynch BM, Van Roekel EH, Vallance JK.: Physical activity and quality of life after colorectal cancer: overview of evidence and future directions. *Expert Review Of Quality Of Life In Cancer Care*, 2016 Vol. 1, No. 1, 9–23 <http://dx.doi.org/10.1080/23809000.2016.1129902>
38. Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, Patrao TA, Baade PD, Lynch BM, Aitken JF, Meng X, Courneya KS : Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2313–2321.
39. Brown JC, Troxel AB, Ky B, Damjanov N, Zemel BS, Rickels MR, Rhim AD, Rustgi AK, Courneya KS, Schmitz KH: A Randomized Phase II Dose-Response Exercise Trial among Colon Cancer Survivors: Purpose, Study Design, Methods, and Recruitment Results. *Contemp Clin Trials.* 2016; 47: 366–375. doi:10.1016/j.cct.2016.03.001.
40. Brown JC, Troxel AB, Ky B, Damjanov N, Zemel BS, Rickels MR, Rhim AD, Rustgi AK, Courneya KS, Schmitz KH: Dose-response Effects of Aerobic Exercise Among Colon Cancer Survivors: A Randomized Phase II Trial. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(1):32-40. doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.001
41. Brown JC, Zemel BS, Troxel AB, Rickels MR, Damjanov N, Ky B, Rhim AD, Rustgi AK, Courneya KS, Schmitz KH: Dose-response effects of aerobic exercise on body composition among colon cancer survivors: a randomised controlled trial. *Br J Cancer.* 2017;117(11):1614-1620. doi: 10.1038/bjc.2017.339.
42. Brown JC, Damjanov N, Courneya KS, Troxel AB, Zemel BS, Rickels MR, Ky B, Rhim AD, Rustgi AK, Schmitz KH: A randomized dose-response trial of aerobic exercise and health-related quality of life in colon cancer survivors. *Psychooncology.* 2018;27(4):1221-1228. doi: 10.1002/pon.4655
43. Eyl RE, Xie K, Koch-Gallenkamp L, Brenner H, Arndt V: Quality of life and physical activity in longterm (≥5 years post diagnosis) colorectal cancer survivors - systematic review *Health Qual Life Outcomes.* 2018 Jun 1;16(1):112. doi: 10.1186/s12955-018-0934-7.w.
44. Yunfeng G, Weiyang H, Xueyang H, Yilong H, Xin G: Exercise overcome adverse effects among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. An update meta-analysis. *Medicine* 2017; 96:27(e7368)
45. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF: Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2014;32(4):335-46. doi: 10.1200/JCO.2013.49.5523
46. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, Mohr D, Palesh OG, Peppone LJ, Piper BF, Scarpato J, Smith T, Sprod LK, Miller SM: Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 1;3(7):961-968. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.
47. Hilfiker R, Meichtry A, Eicher M, Nilsson Balfe L, Knols RH, Verra ML, Taeymans J: Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018 May;52(10):651-658. doi: 10.1136/bjsports-2016-096422.

48. Ferrer RA, Huedo-Medina TB, Johnson BT, Ryan S, Pescatello LS: Exercise Interventions for Cancer Survivors: A Meta-Analysis of Quality of Life Outcomes. *Ann Behav Med.* 2011; 41(1): 32–47. doi:10.1007/s12160-010-9225-1.
49. Focht BC, Clinton SK, Devor ST, Garver MJ, Lucas AR, Thomas-Ahner JM, Grainger E : Resistance exercise interventions during and following cancer treatment: a systematic review. *J Support Oncol* 2013;11:45–60 DOI: 10.12788/j.suponc.0002
50. Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, Davison K: Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *Br J Sports Med* 2018;0:1–11. doi:10.1136/bjsports-2017-098285
51. Kampshoff CS, Chinapaw MJM, Brug J, Twisk JW, Schep G, Nijziel MR, van Mechelen W, Buffart LM: Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study. *BMC Medicine* 2015;13:275 DOI 10.1186/s12916-015-0513-2
52. Kampshoff CS, Van Dongen JM, Van Mechelen W, Schep G, Vreugdenhil A, Twisk JWR, Bosmans JE, Brug J, Chinapaw MJM, Buffart LM: Long-term effectiveness and cost-effectiveness of high versus low-to-moderate intensity resistance and endurance exercise interventions among cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2018 Jun;12(3):417-429. doi: 10.1007/s11764-018-0681-0
53. Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, Kalter J, Verdonck-de Leeuw IM, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, Jacobsen PB, Brug J, Buffart LM: Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2018;52:505–513. doi:10.1136/bjsports-2017-097891
54. Van Roekel EH, Bours MJ, Breedveld-Peters JJ, Meijer K, Kant I, Van Den Brandt PA, Sanduleanu S, Beets GL, Weijenberg MP: Light Physical Activity Is Associated with Quality of Life after Colorectal Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(12):2493-503. doi: 10.1249/MSS.0000000000000698.
55. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, Spicer DV, Tripathy D, Bernstein L, Mortimer JE: Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:875-883.
56. Duregon F, Vendramin B, Bullo V, Gobbo S, Cugusi L, Di Blasio A, Neunhaeuserer D, Zaccaria M, Bergamin M, Ermolao A: Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Jan;121:90-100. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.002.
57. Brown JC, John GM, Segal S, Chu CS, Schmitz KH: Physical Activity and Lower Limb Lymphedema among Uterine Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2013; 45(11): 2091–2097. doi:10.1249/MSS.0b013e318299afd4.
58. Baumann FT, Reike A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taaffe DR, Newton R, Galvao DA: Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(1):1-13. doi: 10.1007/s10549-018-4725-y
59. Almstedt HC, Grote S, Korte JR, Perez Beaudion S, Shoepe TC, Strand S, Tarleton HP: Combined aerobic and resistance training improves bone health of female cancer survivors. *Bone Reports* 2016;5: 274–279
60. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, Irwin ML, Wolin KY, Segal RJ, Lucia A, Schneider CM, von Gruenigen VE, Schwartz AL, American College of Sports Medicine: American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1409-26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
61. Jones LW: Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: cancer. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2011;36: S101–S112
62. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH: Implementing the Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *J Support Oncol.* 2012;10(5):171–177. doi:10.1016/j.suponc.2012.02.001.
63. Jones LW, Eves ND, Peppercorn J: Pre-exercise screening and prescription guidelines for cancer patients. *Lancet Oncol.* 2010 October ; 11(10): 914–916. doi:10.1016/S1470-2045(10)70184-4.

5. Artralgie da inibitori delle aromatasi e indicazioni all'uso dell'agopuntura

Gli inibitori delle aromatasi (IA) di terza generazione sono la prima linea di trattamento nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella positivo ai recettori estrogeni.

Gli IA possono determinare la comparsa di effetti tossici con un impatto significativo sulla qualità della vita delle pazienti. Gli effetti più frequentemente riferiti degli IA sono i sintomi muscoloscheletrici, i problemi cognitivi e i sintomi vasomotori (Ganz P et al. 2016).

Tra questi sintomi le artralgie sono particolarmente disturbanti e frequenti potendosi presentare con una prevalenza stimata tra il 20 e il 74% dei casi (stima complessiva 46%, IC 95% 40-52%) (Beckwée D. et al 2017). Le artralgie correlate ad assunzione di IA (AIIA) si caratterizzano per dolore o rigidità delle articolazioni che non è causata da artrosi. Di solito i sintomi hanno insorgenza bilaterale con dolori simmetrici alle mani, ginocchia, anche, colonna lombare, spalle e/o ai piedi, caratteristica è la rigidità mattutina e l'interferenza con il sonno. La sindrome così descritta insorge tipicamente entro i primi 2 mesi dall'inizio del trattamento e si risolve di solito alla sospensione. Può comportare la sospensione prematura della terapia (Henry NL et al.2017) La cronicità del sintomo in donne con età spesso avanzata e frequenti comorbidità come artrosi e osteoporosi fa sì che si tenda a considerare l'uso di analgesici al bisogno per i dolori più intensi ma vi è incertezza nella indicazione di una terapia analgesica cronica con antiinfiammatori per la loro relative tossicità gastrica, renale e cardiaca e con oppioidi anche in considerazione dei possibili effetti cognitivi e in generale per il carico di effetti collaterali. Il paracetamolo eventualmente in combinazione con un oppioide a basso dosaggio come ossicodone e codeina è spesso utilizzato da queste donne in modo occasionale e discontinuo ma non si hanno dati sulla efficacia e sul controllo complessivo dei sintomi da studi clinici controllati. È importante sottolineare che gli studi sulla sindrome artralgica da IA spesso sono complicati dalla imprecisa definizione della sindrome stessa.

I trattamenti per i quali sono disponibili studi clinici di sufficiente qualità (Roberts 2017) includono: testosterone, etecoxib, vitamina D, O3FA, alcuni trattamenti complementari, esercizio fisico e agopuntura (elettro agopuntura e agopuntura manuale). In questa raccomandazione si focalizza l'attenzione sull'utilità dell'agopuntura che è stata oggetto di un certo numero di trial clinici usando il PICO descritto in tabella 1

Tabella 1 PICO

Popolazione	Intervento	Comparatore	Misure di risultato
Breast cancer patients con artralgie da assunzione di inibitori delle aromatasi.	Agopuntura ad ago Elettroagopuntura Agopuntura auricolare	Agopuntura sham o nessun trattamento	<ol style="list-style-type: none"> Intensità del dolore misurata con metodi validati entro tempi definiti (ad esempio 1 settimana) Uso di farmaci analgesici Qualità della vita Soddisfazione dei pazienti

EVIDENZE

Sei studi randomizzati sull'agopuntura o elettroagopuntura mostrano in 2 casi un effetto positivo (Crew 2010, Hershman et al 2018) negli altri no, ma una metaanalisi effettuata sui due soli studi che la permettevano (Roberts 2017) confermava un effetto anche se modesto lo studio di Crew del 2010 è un confronto tra agopuntura auricolare e inserimento di aghi superficiali in punti specifici non di agopuntura e ha coinvolto 51 donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella con AIIA. La intensità media del dolore peggiore è inferiore (3.0) nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di

controllo (5.5) la differenza tra i due gruppi è di 1.9 in media con intervalli di confidenza del 95% da -3.19 a 0.77. Il rischio di bias di questo studio è basso ma la qualità è bassa soprattutto per il rischio di imprecisione legato al limitato numero di pazienti studiati. Anche variabili secondarie confermano risultati positivi utilizzando l'interferenza del dolore sulle attività quotidiane e scale specifiche per l'artrosi e per la compromissione dell'uso delle mani. La differenza osservata sulla intensità del dolore rimane significativa anche nella metanalisi di Robert (Roberts et al 2017) Il recente trial di Hershaw (Hershaw et al 2018) ha interessato 226 pazienti in postmenopausa o in blocco ormonale con carcinoma della mammella e AIIA e ha confrontato agopuntura manuale rispetto a 2 gruppi di controllo: uno senza terapia in lista di attesa per trattamento e uno trattato con aghi inseriti superficialmente in punti non attivi (sham). Il dolore peggiore a sei settimane era ridotto di 2.05 punti nel gruppo di trattamento e di 1.07 e 0.99 nei due gruppi di controllo le differenze nel punteggio erano pari a 0.92 (IC 95% = 0.20-1.65) tra agopuntura e sham e di 0.96 (IC 95% = 0.24-1.67) tra agopuntura e lista d'attesa. Risultati positivi sono evidenti anche dalle analisi sugli outcomes secondari sulla interferenza del dolore e su scale specifiche per l'artrosi e la disabilità delle mani. Alcuni risultati positivi del trattamento si potevano registrare anche a 12 e 24 settimane. Lo studio migliora la qualità dei risultati nella precisione che riduce molto l'incertezza sull'effetto clinico ma riporta che il 68% di coloro che ricevevano agopuntura credevano di ricevere vera agopuntura mentre solo il 36% di coloro che ricevevano il trattamento sham di controllo lo credevano. Il rischio di bias appare rispetto al mascheramento in cieco della terapia e quindi di un effetto placebo legato all'aspettativa sembra significativo riducendo quindi la qualità attribuibile alla evidenza prodotta. L'accettabilità del trattamento appare buona effetto collaterale più frequente dolore da inserzione degli aghi segnalato da una piccola percentuale di pazienti (13% secondo lo studio pilota di Crew del 2017). Anche le considerazioni di costo efficacia sembrano favorevoli considerando però evidenze indirette che derivano dal campo della terapia sintomatica dell'artrosi (Woods et al 2017). Il rilievo clinico delle differenze osservate non va sottovalutato infatti la differenza statisticamente significativa di 1 punto circa tra agopuntura e gruppi di controllo in realtà corrisponde a una differenza individuale di almeno 2 punti tra inizio e fine terapia nel 58% dei casi con agopuntura rispetto al 33 e 31% nei gruppi di controllo (Hershaw 2018). Una differenza di 2 punti su 10 viene considerata clinicamente significativa.

RACCOMANDAZIONE

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Le artralgie in corso di terapia con inibitori delle aromatasi possono essere trattate con agopuntura manuale) (Crew 2010, Hershaw 2018, Roberts 2017)	Positiva debole

Bibliografia

- Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017 25 :1673-1686.
- Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al: Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3877-3883, 2007.
- Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al. Pilot study of acupuncture for the treatment of joint symptoms related to adjuvant aromatase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients. *J Cancer Surviv*. 2007; 1: 283–291.
- Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1154-1160.
- Ganz PA, Petersen L, Bower JE, Crespi CM. Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. *J Clin Oncol*. 2016 34 :816-24.
- Henry NL, Speth K, Lintermans A, Kidwell KM, Carlson R, Hayes DF, Neven P. Associations Between Patient and Anthropometric Characteristics and Aromatase Inhibitor Discontinuation. *Clin Breast Cancer*. 2017 Aug;17(5):350-355.

- Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, Capodice JL, Lew DL, Darke AK, Kengla AT, Melnik MK, Jorgensen CW, Kreisle WH, Minasian LM, Fisch MJ, Henry NL, Crew KD Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 320:167-176
- Irwin ML, Cartmel B, Gross CP et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors J Clin Oncol 33 (10) 1104-1111
- Mao JJ, Xie SX, Farrar JT, et al. A randomised trial of electroacupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use. Eur J Cancer. 2014; 50: 267-276
- Roberts K, Rickett K, Greer R, Woodward N Management of aromatase inhibitor induced musculoskeletal symptoms in postmenopausal early breast cancer : a systematic review and metanalysis Critical Rev Oncol/Hematol 2017 111: 66-8
- Woods B, Mance A, Weatherky, Cost –effectiveness of adjunct non-pharmacological interventions for osteoarthritis of the knee. PLoS One 2017; 12(3): e0172749.

6. La Neurotossicità

La tossicità sul sistema nervoso periferico e centrale a breve e lungo termine rappresenta un evento frequente dei trattamenti oncologici, sia dei farmaci antineoplastici, anche quelli di ultima generazione, che del trattamento radioterapico, specie se combinati. Le complicanze neurologiche dei trattamenti antitumorali rappresentano un aspetto critico nella terapia dei pazienti oncologici, infatti la neurotossicità è uno dei fattori che più influenza la qualità di vita dei pazienti lungo sopravvivenuti.

Si distingue una neurotossicità sul Sistema Nervoso Periferico e una tossicità sul Sistema Nervoso Centrale.

6.1 Neurotossicità periferica

La neurotossicità periferica indotta da chemioterapici (CIPN) è una complicanza frequente e talvolta invalidante di molti agenti antitumorali che si verifica in circa il 30-40% dei pazienti trattati con farmaci chemioterapici neurotossici. I farmaci che più frequentemente sono coinvolti nell'insorgenza di neuropatie periferiche sono i composti del platino (cisplatino, oxaliplatino e meno frequentemente il carboplatino), talidomide, bortezomib, taxani e alcaloidi della vinca¹.

Quesito 1 – Nei pazienti con polineuropatia indotta da chemioterapici, un approccio valutativo multimodale, che include misurazioni strumentali neurofisiologiche e strumenti *patient-based* (*patient related outcome*, PRO), è uno strumento di valutazione adeguato?

Esiste un ampio dibattito su quali siano gli strumenti di valutazione della neurotossicità periferica più idonei e meno dipendenti dal giudizio soggettivo dell'operatore. Le scale di valutazione della neurotossicità comunemente utilizzate nei trials clinici oncologici (CTCAE) non sono dotate di una sufficiente sensibilità nell'identificare il profilo clinico delle differenti neuropatie indotte da chemioterapici e di graduare la severità dei sintomi². Recentemente sono stati proposti strumenti di valutazione della neurotossicità periferica che includono misure quantitative, valutazioni neurologiche e neurofisiologiche (Total Neuropathy Score clinical version, TNSc)³. Attualmente, un approccio valutativo multimodale, che include misurazioni strumentali neurofisiologiche e strumenti *patient-based* (*patient reported outcome*, PRO) sembra essere il più adeguato per una valutazione obiettiva del danno neuroperiferico integrata con una valutazione della percezione soggettiva del paziente⁴. In una recente revisione sistematica di trials randomizzati sulle neuropatie indotte da chemioterapici su 38 articoli analizzati il 54% utilizzava come misure di outcome strumenti patient-reported⁵. Gli strumenti PRO (incluso il questionario sulla neurotossicità periferica EORTC QLQ-CIPN20) utilizzati in diversi studi indicano un rilevante impatto delle neuropatie periferiche indotte da chemioterapici sulla qualità di vita dei pazienti. Uno studio prospettico multicentrico su un'ampia popolazione di pazienti affetti da CIPN ha dimostrato l'elevata sensibilità di strumenti PRO (EORTC QLQ-CIPN20) confrontati con strumenti clinici concludendo sulla necessità di integrare le misure obiettive con quelle PRO per una corretta

valutazione della severità e della qualità delle neuropatie indotte da chemioterapici⁶. La validità e sensibilità di strumenti PRO è stata inoltre confermata in uno studio retrospettivo su un'ampia coorte di pazienti affetti da CIPN valutati con EORTC QLQ-CIPN20 e NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events scale⁷.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	L'integrazione di misure <i>patient-based</i> (PRO- EORTC CIPN 20) ^{4,5} con misure <i>physician-based</i> (CTC-TNSc) può essere presa in considerazione come prima opzione nella valutazione clinica della neurotossicità periferica indotta da chemioterapici.	Positiva debole

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia di diverse sostanze come neuroprotettori del danno neuroperiferico indotto da farmaci. In particolare, sono stati studiati farmaci con azione prevalentemente antiossidante (vitamina E, Amifostina, Org 2766, acetyl-carnitina e altri) ma nessuno studio ha raggiunto risultati conclusivi⁸.

Il trattamento sintomatico dei disturbi prevalentemente sensitivi e del dolore neuropatico comunemente osservati nelle CIPN si basa sui criteri generali di trattamento del dolore neuropatico con farmaci antiepilettici e antidepressivi, come indicato nelle linee guida EFNS sul dolore neuropatico⁹. Nell'ambito delle neuropatie indotte da chemioterapici non esistono studi di confronto sull'attività delle diverse opzioni farmacologiche nel controllo del dolore neuropatico.

Un recente studio randomizzato sull'efficacia del farmaco duloxetina nel trattamento del dolore in corso di CIPN ha mostrato una significativa efficacia di duloxetina rispetto al placebo nella riduzione del dolore¹⁰.

Quesito 2 – Nei pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici il trattamento farmacologico è un'opzione valida?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Il trattamento farmacologico di prima scelta nel dolore neuropatico dovrebbe includere gli antidepressivi triciclici, o il pregabalin o la duloxetina. ⁷	Positiva forte

6.2 Neurotossicità cognitiva

Numerosi studi segnalano nei pazienti oncologici trattati con chemioterapia e/o radioterapia encefalica l'insorgenza di deficit cognitivi con alterazione prevalentemente di funzioni quali memoria, concentrazione, attenzione e funzioni esecutive. Questi deficit sono stati osservati e studiati particolarmente in popolazioni di pazienti affette da neoplasia mammaria e sottoposte a chemioterapia e sono stati raggruppati sotto il termine di "*chemofog*" o "*chemobrain*"¹¹.

I deficit cognitivi hanno un importante impatto sull'indipendenza funzionale e sulla qualità di vita dei pazienti. Misurazioni neuropsicologiche longitudinali indicano un'incidenza di declino cognitivo dopo trattamento chemioterapico in elevate percentuali di pazienti affette da neoplasia mammaria (20-60% in diverse casistiche). Deficit cognitivi sono stati anche osservati in altre popolazioni di pazienti trattati con chemioterapia (neoplasie testicolari e intestinali). La neurotossicità cognitiva indotta dai trattamenti

oncologici è generalmente transitoria nella maggioranza dei pazienti ma, particolarmente nei pazienti lungo-viventi e in presenza di fattori di rischio soggettivi (età, comorbidità e fattori genetici come il polimorfismo di apolipoproteina E) il deterioramento cognitivo può persistere e influenzare negativamente le capacità sociali e lavorative e la qualità di vita.

Le conoscenze sui meccanismi patogenetici alla base dei deficit cognitivi indotti da chemioterapici sono ancora incomplete ma molti autori concordano sulla correlazione tra declino cognitivo e alterazione della neurogenesi con ridotta proliferazione dei progenitori neurali, alterata neurogenesi nei circuiti ipocampali e tossicità diretta dei chemioterapici su oligodendrociti e sostanza bianca. Alcuni studi hanno documentato alterazioni mieliniche, in pazienti trattati con chemioterapia sistemica a dosi standard e ad alte dosi, sia a distanza di pochi mesi che dopo 10 anni dal trattamento ¹².

La corretta metodologia di valutazione dei deficit cognitivi indotti dai trattamenti antitumorali è un aspetto che richiede ancora una definizione basata su evidenze scientifiche di qualità e i dati di letteratura sono attualmente scarsi. La valutazione con test neuropsicologici longitudinali è considerata il metodo obiettivo scientificamente più valido ma misurazioni basate sulla percezione del paziente (*Patient-related outcome*, PRO) che utilizzano diversi strumenti di *self-report assessment* di sintomi specifici (FACT-Cog, SF-36) o del loro impatto sulla qualità della vita (EORTC QLQ-C 30), sembrano avere una maggiore sensibilità nell'identificare la presenza di deficit cognitivi lievi/moderati e l'efficacia dei trattamenti ¹³.

Negli ultimi anni sono state esplorate varie strategie di trattamento, sia a scopo di neuroprotezione che per il trattamento sintomatico del deficit cognitivo, con risultati controversi e non conclusivi. Tra i possibili trattamenti farmacologici alcuni psicostimolanti e farmaci antidemenza come metilfenidato, modafinil e memantina hanno mostrato modesta attività ma il loro ruolo richiede ulteriori conferme in studi più ampi¹⁴. Recenti studi randomizzati hanno invece documentato un'efficacia significativa di trattamenti di riabilitazione cognitiva e di interventi di training cognitivo-comportamentale nel miglioramento a medio termine di deficit cognitivi in pazienti oncologici ^{15,16}.

Quesito 1 – Nei pazienti con deficit cognitivo indotto dai trattamenti antitumorali l'intervento farmacologico con farmaci psicostimolanti è efficace per ottenere un miglioramento delle funzioni cognitive e della qualità della vita?

Quesito 2 - Nei pazienti con deficit cognitivo indotto dai trattamenti antitumorali la riabilitazione cognitiva è efficace sul recupero delle funzioni?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Interventi farmacologici con farmaci psicostimolanti (metilfenidato, memantina, modafinil) non dovrebbero essere presi in considerazione nel trattamento dei deficit cognitivi indotti da trattamenti antitumorali. ¹⁴	Negativa debole
MODERATA	Gli interventi di riabilitazione cognitiva dovrebbero essere presi in considerazione nel trattamento dei deficit cognitivi per migliorare la percezione soggettiva dei pazienti, i punteggi in alcuni test neuropsicologici e le misure di qualità di vita post trattamento. ^{15,16}	Positiva forte

Bibliografia

1. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017 Jun;81(6):772-781.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 – November 27, 2017; Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5
3. Cavaletti G, Jann S, Pace A, et al. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:135–141.

4. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 2013; 24: 454–462.
5. Gewandter JS, Freeman R, Kitt RA, Cavaletti G, Gauthier LR, McDermott MP, Mohile NA, Mohlie SG, Smith AG, Tejani MA, Turk DC, Dworkin RH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials: Review and recommendations. *Neurology*. 2017 Aug 22;89(8):859-869.
6. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies IS, Postma TJ, Frigeni B, Bruna J, Velasco R, Argyriou AA, Kalofonos HP, Psimaras D, Ricard D, Pace A, Galiè E, Briani C, Dalla Torre C, Faber CG, Lalisang RI, Boogerd W, Brandsma D, Koeppen S, Hense J, Storey D, Kerrigan S, Schenone A, Fabbri S, Valsecchi MG, Cavaletti G; CI-PeriNomS Group. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):257-64.
7. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, Pachman DR, Qin R, Abyzov A, Ruddy KJ, Banck MS, Lavoie Smith EM, Dorsey SG, Aaronson NK, Sloan J, Loprinzi CL, Beutler AS. Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Support Care Cancer*. 2017 Nov;25(11):3537-3544.
8. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1941-67.
9. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
10. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359-67.
11. Schagen SB, Klein M, Reijneveld JC, Brain E, Deprez S, Joly F, Scherwath A, Schrauwen W, Wefel JS. Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future directions. *EJC Suppl*. 2014 Jun;12(1):29-40. doi: 10.1016/j.ejcsup.2014.03.003.
12. Dietrich J, Prust M, Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience*. 2015 Nov 19;309:224-32.
13. Treanor CJ, McMenamin UC, O'Neill RF, Cardwell CR, Clarke MJ, Cantwell M, Donnelly M. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 16;(8)
14. Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:255-269.
15. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM, Castellon SA, Kwan L, Kahn-Mills BA, et al. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial. *Psycho-Oncology* 2015;24(11):1360-7.
16. Zeng, Y., A. S. K. Cheng, and C. C. H. Chan. 2016. Meta-analysis of the effects of neuropsychological interventions on cognitive function in non-central nervous system cancer survivors. *Integrative Cancer Therapies* 15(4):424–434.

7. Disturbi del sonno

In Italia la prevalenza stimata dell'insonnia è di circa il 7% (1). Le persone con pregressa diagnosi di cancro hanno un rischio aumentato di sviluppare un disturbo del sonno nel corso della loro vita, con un'incidenza riportata del 30-60% (2-5). I disturbi del sonno, dall'insonnia alla sonnolenza eccessiva, si associano spesso a disturbi quali *fatigue*, ansia e depressione. Seppur trascurato e sottovalutato, il miglioramento della qualità del sonno si può tradurre in riduzione dell'astenia, miglioramento del controllo del dolore, del tono dell'umore e della qualità della vita (6,7).

Questa sezione delle Linee guida AIOM per i lungoviventi fornisce raccomandazioni di screening, diagnosi e gestione dei disturbi del sonno. La gestione comprende suggerimenti di stile di vita, interventi psicosociali e trattamenti farmacologici.

7.1 Screening

La valutazione periodica delle caratteristiche del sonno è raccomandata per la miglior gestione delle persone con diagnosi di tumore. Essa è particolarmente importante in caso di variazioni dello stato di salute. In tabella 1 sono riportate le domande che possono aiutare a intercettare un disturbo del sonno, da approfondire e se possibile trattare (8).

Tabella 1

Quesiti per individuare un disturbo del sonno	
Presenta difficoltà ad addormentarsi o si risveglia anticipatamente?	Insonnia
Quanto ci mette per addormentarsi?	
Quante volte per notte si sveglia?	
Da quanto tempo presenta difficoltà ad addormentarsi o risvegli precoci?	
Si addormenta mentre legge, guarda la televisione, chiacchera con gli amici o guida?	Eccessiva sonnolenza
Le hanno riferito che, mentre dorme, russa o presenta apnee?	Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno
Ha bisogno urgente di muovere le gambe, associato a sensazione profonda di fastidio improvviso, durante il riposo?	Sindrome della gambe senza riposo
Le capitano episodi di sonnambulismo, movimenti violenti durante il sonno o di svegliarsi urlando?	Parasonnia

Il paziente può presentare più di un'alterazione del sonno.

L'anamnesi deve essere quindi completata ricercando la presenza di fattori modificabili potenzialmente connessi ai disturbi del sonno (vedi tabella 2).

Tabella 2

Fattori modificabili potenzialmente connessi ai disturbi del sonno	
Comorbidità	Abuso di alcool o altre sostanze
	Obesità
	Disfunzioni endocrine (es. ipotiroidismo)
	Anemia
	Ansia o depressione
	Disfunzioni neurologiche
	Disfunzioni psichiatriche
	Disfunzioni respiratorie
	Disfunzioni cardiologiche

Fattori modificabili potenzialmente connessi ai disturbi del sonno	
Farmaci concomitanti	Terapia ipnotica o sedativa
	Terapia antidolorifica
	Terapia antistaminica
	Terapia antiemetica
Anamnesi oncologica	Pregressi trattamenti
Sintomi concomitanti	Dolore
	<i>Fatigue</i>
	Vampate di calore
Abitudini alimentari	Introito di caffeina
Anamnesi lavorativa	Turni
Strategie di coping in corso	Tecnica di rilassamento, meditazione o altro

Per le valutazioni di *screening* possono essere usati alcuni questionari semplici e brevi. Essi sono valido ausilio per intercettare i disturbi del sonno e, in un secondo momento per quantificarne la gravità e monitorarne l'andamento. Il Questionario sui Disturbi del Sonno (QDS) è un questionario a 27 *item*. Esso valuta la presenza di un disturbo di insonnia e di altri possibili problemi di sonno, seguendo i criteri del *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders V* (DSM-5) (9). Tra i più comuni questionari vi è anche l'ISI (*Insomnia Severity Index*), breve scala *self-report*, composta da 7 *item* che indagano la gravità del disturbo, il grado di interferenza con il funzionamento diurno, le conseguenze attribuibili al disturbo, il livello di disagio causato dal problema di sonno e la soddisfazione per i propri *pattern* di sonno (10). Tali strumenti vengono utilizzati anche nel monitoraggio dell'effetto dei trattamenti e come strumento di misura di *outcome* negli studi clinici.

7.2 Diagnosi

Secondo la definizione del *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders V* (DSM-5) e del *International Classification Of Sleep Disorders Diagnostic And Coding Manual* (ICSD-3) l'insonnia è la condizione di insoddisfazione relativa alla quantità o qualità del sonno, caratterizzata da difficoltà nell'iniziare e/o nel mantenere il sonno, che induce *distress* o netta riduzione della funzionalità in diverse aree (es. sociale, occupazionale, comportamentale). L'insonnia è considerata cronica se questi problemi persistono per 3 o più notti a settimana per almeno 3 mesi (11,12).

La valutazione clinica permette al medico di formulare una prima ipotesi sul disturbo dell'insonnia. Utile è invitare il paziente ad auto-monitorare il proprio sonno per una o due settimane mediante un diario. Il diario del sonno ha un ruolo cruciale sia nell'*assessment* che nella terapia e viene utilizzato come misura di *outcome* negli studi clinici. I questionari fungono da utile strumento diagnostico supplementare (vedi capitolo precedente "*Screening*").

La diagnosi di sonnolenza eccessiva è più complessa. Essa può essere legata a condizioni cliniche specifiche quali la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) o ad altre problematiche quali narcolessia, ipersonnia idiopatica e parassitosi. La narcolessia deve essere considerata quando l'eccessiva sonnolenza è accompagnata da cataplessia, frequenti sonnellini, sogni vividi, sonno interrotto o paralisi del sonno. I test di latenza del sonno multipli (MSLT) e gli esami strumentali polisonnografici (PSG) possono essere utili nella diagnosi differenziale. Un'eccessiva sonnolenza può anche essere associata alla "sindrome delle gambe senza riposo". In caso di sindrome delle gambe senza riposo il dosaggio della ferritina può essere mirato a intercettare un deficit correggibile.

7.3 Gestione

lungoviventi in particolare, sono limitati: le raccomandazioni vengono mutate, almeno in parte, da quelle valide per la popolazione generale (13–15).

L'approccio raccomandato per la gestione dei disturbi del sonno è quello multidimensionale (16). In presenza di comorbidità, il clinico può decidere se trattare, in prima battuta, l'insonnia o la condizione morbosa o entrambe.

La prima misura nella gestione dei disturbi del sonno consiste nell'informare le persone delle norme igienico-comportamentali da adottare per evitare o ridurre i disturbi del sonno. I punti chiave sono elencati in tabella 3.

Tuttavia, l'igiene del sonno da sola non è sufficiente per la gestione efficace dei disturbi del sonno.

L'attività fisica può migliorare la qualità del sonno sia nella popolazione generale che nei pazienti oncologici. Mentre mancano dati specifici sui lungoviventi, una metanalisi pubblicata nel 2012 ha osservato che l'attività fisica migliora il sonno delle persone in trattamento oncologico attivo a un *follow-up* di 12 settimane (17). Esistono inoltre alcuni studi sull'efficacia specifica dei programmi di yoga nel migliorare l'insonnia anche se le evidenze rimangono ad oggi molto limitate (18).

Esistono altri validi approcci per gestire l'insonnia senza l'utilizzo di farmaci, essi si basano sulle conoscenze dei processi psicobiologici di regolazione del sonno e consistono in interventi brevi, focalizzati sul sonno, facilmente integrabili con tecniche di efficacia di tipo cognitivo-comportamentale. Le tecniche della cosiddetta *Cognitive-Behavioral Therapy For Insomnia* (CBT-I) vengono illustrate in manuali tradotti in varie lingue tra cui l'italiano (Devoto e Violani, 2009 (19)). Nella tabella 3 sono riportati i punti principali della terapia cognitivo-comportamentale. Le linee guida europee (13) e americane (14) sulla gestione dell'insonnia raccomandano il CBT-I come approccio di prima linea nella gestione dell'insonnia cronica negli adulti di qualsiasi età (raccomandazione forte, alta qualità delle evidenze). Gli studi condotti sulla popolazione oncologica sono pochi (4,20–27). Una metanalisi recentemente pubblicata sostiene tale raccomandazione anche nel sottogruppo di nostro interesse, analizzando i dati riguardanti di 752 persone lungoviventi (28). L'*endpoint* primario era l'efficienza del sonno (SE) misurata dal diario del sonno. Il CBT-I ha portato a un miglioramento del 15,5% in termini di SE rispetto al controllo. La qualità delle prove supporta una forte raccomandazione per l'uso della CBT-I tra i lungoviventi.

Tabella 3

Elementi chiave degli approcci non farmacologici ai disturbi del sonno		
Norme igienico-comportamentali	Attività fisica regolare al mattino e/o al pomeriggio. Evitare l'attività fisica moderata/intensa nelle 3 ore prima di andare a letto.	
	Aumentare l'esposizione a luce intensa durante il giorno. Ridurre l'esposizione a luce intensa (per es. computer, cellulare o altre fonti di luce vicino agli occhi) nelle ore prima di coricarsi e durante la notte.	
	Evitare i pasti pesanti e limitare l'assunzione di liquidi nelle 3 ore prime di andare a letto. Evitare l'alcol e la nicotina prima del momento di coricarsi. Limitare il consumo di caffeina ed evitarne il consumo nelle 4 ore prima di coricarsi.	
	Migliorare l'ambiente del sonno (stanza buia e silenziosa, temperatura confortevole).	
	Abbandonare il più possibile ogni forma di preoccupazione prima di andare a dormire.	
	Evitare di guardare l'orologio quando si è svegli durante la notte.	
	Limitare i sonnellini diurni (al massimo uno, di durata inferiore ai 30 minuti).	
Cognitive-Behavioral Therapy For Insomnia (CBT-I)	Controllo	Associare la camera da letto come luogo solo per dormire o per l'attività sessuale
	Restrizione del sonno	Limitare il tempo speso a letto senza dormire Mantenere orari regolari nel coricarsi e alzarsi
	Terapia cognitiva	Superare i pregiudizi e preconcetti del paziente riguardo ai disturbi del sonno
	Tecniche di rilassamento	Le tecniche includono il rilassamento muscolare, la respirazione profonda, la meditazione, lo yoga, il <i>biofeedback</i>

Adattato da *NCCN guidelines Version 3.2017 Sleep Disorders*

Esistono molte terapie farmacologiche per i disturbi del sonno. Al momento della proposta terapeutica è necessario che il paziente sia a conoscenza dei possibili effetti collaterali dei farmaci (per es, interferenza con la guida).

È molto importante ricordare che, nei trial clinici su terapie farmacologiche per l'insonnia, l'effetto placebo si è dimostrato essere assai rilevante. La più recente metanalisi sul tema ha evidenziato che oltre il 60% dell'effetto dei farmaci sull'insonnia veniva ottenuto anche con il placebo (29).

Le benzodiazepine (BDZ, per es. diazepam, flurazepam, lormetazepam, triazolam) e gli agonisti del recettore delle BDZ (BZRA, per es. zolpidem) sono efficaci nel trattamento a breve termine (≤ 4 settimane).

È noto che BZ e BZRA hanno il potenziale di indurre tolleranza e dipendenza. Tuttavia, ci sono pochi dati disponibili su quando e quanti pazienti sviluppano tali effetti. Le BDZ e breve emivita hanno meno effetti collaterali in termini di sedazione mattutina ma possono associarsi più frequentemente a dipendenza (30). L'utilizzo a lungo termine di BDZ/BZRA non è in generale raccomandato per la scarsa evidenza di efficacia a supporto e per il rischio di effetti collaterali.

Gli antidepressivi sedativi (ADP, per es. amitriptilina, mirtazepina, trazodone) sono efficaci nel trattamento a breve termine. L'utilizzo a lungo termine non è in generale raccomandato per la scarsa evidenza di efficacia a suo supporto e per il rischio di effetti collaterali.

Esistono vari studi che hanno esaminato l'effetto dell'uso a lungo termine di alcuni ipnotici (per es. zolpidem). I risultati suggeriscono che l'effetto benefico si mantenga nel tempo, pur in parte riducendosi. La possibile insorgenza di effetti nocivi quali dipendenza o effetto paradosso incoraggerebbe l'uso intermittente (31).

Non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo di antistaminici (per es. difemidramina) in qualità di ipnotici. Lo stesso vale per gli antipsicotici (per es. olanzapina, quetiapina) a cui si aggiunge anche il rischio significativo di effetti collaterali.

La melatonina non è raccomandata per la scarsa efficacia. Un recente studio randomizzato condotto nelle donne in post-menopausa e con diagnosi di tumore alla mammella ha osservato un beneficio sul sonno dall'utilizzo per 4 mesi di melatonina rispetto a placebo (*Pittsburgh Sleep Quality Index Score* -1,9 vs -0,1) (32).

La valeriana e gli altri prodotti erboristici non sono raccomandati per la mancanza di evidenze a supporto.

Nel caso di disturbi del sonno legati a condizioni cliniche specifiche quali la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) o ad altre problematiche quali narcolessia, ipersonnia idiopatica e parassitosi, i pazienti dovrebbero essere riferiti a uno specialista.

In presenza della sindrome delle gambe senza riposo, la supplementazione siderale può essere utile in caso di carenza di ferro. Due recenti metanalisi hanno identificato un miglioramento del sonno dall'utilizzo di agonisti della dopamina e di ligandi dei canali del calcio-dipendenti (per es. gabapentin) nella popolazione generale (non oncologica) con sindrome delle gambe senza riposo (33,34). Può essere utile riferire i pazienti a uno specialista del sonno.

QUESITI

Premessa generale all'interpretazione delle evidenze

L'interpretazione delle evidenze scientifiche sul tema richiede alcune note generali di cautela. La valutazione dell'efficacia di un agente nel trattamento dei disturbi del sonno è assai complessa. I parametri da poter analizzare sono diversi (per es. variazione dell'efficienza del sonno, *wake after sleep onset*, severità dell'insonnia, qualità di vita) e non è chiaro quale, tra essi, sia da ritenersi di primaria importanza. Gli studi, soprattutto quelli più datati, valutavano *outcome* prevalentemente soggettivi e basati su uso di questionari di varie tipologie. Ciò, unito a importante variabilità dei criteri di eleggibilità grava nell'interpretazione e comparazione dei dati. Inoltre le metanalisi sul tema sono gravate da rilevante *publication bias*.

Nell'interpretazione dei risultati statisticamente significativi, la valutazione della significativa clinica, in mancanza di *standard* assoluti è un altro elemento di cruciale criticità.

Quesito 1.**La terapia cognitiva-comportamentale è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

Esistono 15 metanalisi disegnate a valutare l'efficacia della terapia cognitivo comportamentale (CBT-I) nel trattamento dell'insonnia (13). Alcune di esse studiano la CBT-I per l'insonnia primaria, altre per l'insonnia in presenza di comorbidità.

La studio pubblicato da *Johnson et al.* (28) nel 2016 ha studiato l'efficacia delle CBT-I proprio nei pazienti anamnesi oncologica e lungoviventi. Trattatisi della più recente revisione sistematica e metanalisi sul tema, includendo 8 studi e un totale di 752 pazienti lungoviventi. Gli studi inclusi erano studi randomizzati in persone con diagnosi di tumore e insonnia clinicamente rilevante. L'obiettivo era valutare l'efficacia della CBT-I rispetto al trattamento "come solito", alla CBT-I/placebo e alla sola educazione al sonno. La principale misura di *outcome* era la variazione dell'efficienza del sonno (SE) secondo il diario personale del sonno. La CBT-I ha comportato un miglioramento del SE del 15,5%, da pre- a post-intervento, rispetto ai controlli (6,1%) con una dimensione di effetto medio (ES: $d = 0,53$).

Nel complesso, la latenza dell'addormentamento è stata ridotta di 22 minuti con un ES di $d = 0,43$, rispetto agli 8 minuti del gruppo di controllo. Il *wake after sleep onset* (definito come la quantità di tempo che una persona trascorre sveglia, a partire dal momento in cui si addormenta per la prima volta a quando diventa completamente vigile e non tenta più di riaddormentarsi) è stato ridotto di 30 minuti con un ES di $d = 0,41$, rispetto a 13 del gruppo di controllo. Nei pazienti che hanno ricevuto CBT-I è stata rilevata una riduzione di 8 punti in termini di severità dell'insonnia misurata con ISI (vedi sopra). Tale valore è da giudicarsi clinicamente rilevante. Gli effetti si sono dimostrati duraturi (fino a 6 mesi).

Purtroppo l'aderenza ai programmi di CBT-i era spesso parziale. Gli autori hanno anche notato che all'aumentare dell'aderenza ai regimi terapeutici prescritti si associavano maggiori miglioramenti nel sonno.

La paucità di studi corrispondenti ai criteri di inclusione rappresenta il primo limite della metanalisi. Tutti gli studi inclusi prevedevano randomizzazione, solo alcuni erano controllati placebo. Vi è eterogeneità in termini di tecnica di CBT-I utilizzata nei diversi studi: non è stato possibile infatti esplorare separatamente l'efficacia di CBT-I individuale, in gruppo, online o tramite video. Inoltre, la maggior parte degli studi è stato condotto in donne con diagnosi di carcinoma mammario di stadio I-III pertanto non è chiaro quanto i risultati osservati si possano trasferire alla popolazione oncologica generale.

Nell'ultimo biennio sono stati pubblicati altri studi randomizzati su CBT-I che, in quanto postumi, non sono stati compresi nella metanalisi di Johnson ma i cui risultati si mantengono coerenti a quelli della metanalisi sopracitata. *Zachariae et al* nel 2018 (35) hanno condotto uno studio randomizzato controllato a valutare l'efficacia del CBT-I (online) rispetto al monitoraggio *wait-list* nelle donne con pregressa diagnosi di carcinoma mammario. *Mercier et al* nel 2018 (36) hanno pubblicato uno studio randomizzato di non inferiorità che ha fallito nel dimostrare la non inferiorità dei programmi di attività fisica aerobica rispetto a CBT-I nel trattare l'insonnia in 40 pazienti con diagnosi di neoplasia. *Guthrie et al* nel 2018 (37) hanno pubblicato una *pooled analysis* su dati individuali di 546 casi di donne in peri- e post- menopausa con insonnia severa ($ISI \geq 12$) e vampate di calore. L'analisi ha valutato i seguenti interventi terapeutici: escitalopram; yoga; esercizio aerobico; acidi grassi omega-3; 17-beta-estradiolo orale; venlafaxina e CBT-I (telefonica). La CBT-I è risultata più efficace rispetto alle altre opzioni (farmacologiche e non). Pur essendo le *hot-flashes* un frequente sintomo nelle donne lungoviventi e associandosi spesso, anche in questo contesto, a disturbi del sonno, è importante notare che la donne con diagnosi di neoplasia erano generalmente escluse dai trial analizzati, il che limita la trasferibilità di tali risultati.

Non vi sono evidenze disponibili sugli effetti indesiderati della CBT-I. Da notare che l'impatto sulla qualità di vita di CBT-I (rispetto a placebo) sul'insonnia nei lungoviventi era obiettivo primario di un recente studio randomizzato pubblicato da *Peoples et al* (38). Pur con i limiti di un campione piccolo, il miglioramento in termini di qualità di vita era statisticamente significativo e si manteneva nel tempo.

Conclusioni: La CBT-I si è dimostrata trasversalmente efficace in ogni sua modalità di intervento (i.e. individuale, a gruppi, online), durata e per ogni tipologia e stadio di tumore. I benefici si dimostravano mantenuti nel tempo. Motivazione e aderenza ai programmi terapeutici sono elementi essenziali per l'ottimizzazione dell'effetto. La qualità delle prove seppur moderata supporta una forte raccomandazione per l'uso di CBT-I tra i lungoviventi.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Nei pazienti con insonnia la terapia cognitiva-comportamentale dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	Positiva forte

Quesito 2.**La terapia con benzodiazepine o agonisti del recettore delle benzodiazepine è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

Esistono diverse metanalisi sul ruolo delle benzodiazepine (BDZ) o degli agonisti del recettore delle benzodiazepine (BZRA) nel trattamento dell'insonnia (13). La popolazione degli studi è composta da persone con insonnia primaria o insonnia cronica: nessuno studio simile è stato disegnato miratamente alla popolazione oncologica. La metanalisi che comprende più studi (105 randomizzati controllati-placebo) e più pazienti (5582) è stata pubblicata da Buscemi et al. nel 2007 (39). La *Sleep Onset Latency* (definita come il tempo necessario per compiere il passaggio dalla piena veglia al sonno) misurata in polisonnografia era la misura di *outcome* primaria e si era dimostrata significativamente ridotta con l'uso delle BDZ (differenza media ponderata: -10,0 minuti, IC 95%: -16,6, -3,4). Da notare che la metanalisi ha studiato anche l'effetto dell'uso degli ipnotici BZRA (-12,8 minuti; IC 95%: -16,9, -8,8) e degli antidepressivi (-7,0 minuti; IC 95%: -10,7, -3,3). Anche la *Sleep Onset Latency* valutata dai diari del sonno è migliorata (BDZ: -19,6 minuti; IC 95%: -23,9, -15,3; BZRA: -17,0 minuti; IC 95%: -20,0, -14,0; ADP: -12,2 minuti; IC 95%: -22,3, -2,2). I confronti indiretti tra categorie di farmaci hanno suggerito che BDZ e BZRA hanno un effetto simile. Tutti i gruppi di farmaci avevano un rischio statisticamente più elevato di danno rispetto al placebo (BDZ: differenza di rischio [RD]: 0,15, RD BZRA: 0,07 e RD dell'ADP: 0,09), sebbene gli eventi avversi segnalati più comunemente fossero minori. I confronti indiretti hanno suggerito che i BZRA sono più sicuri delle BDZ. Gli studi con ADP erano pochi per rientrare nei confronti. Da notare che tutti gli studi compresi nell'analisi erano piuttosto datati (anni '90).

La metanalisi di *Winkler et al.*, pubblicata nel 2014 (40), ha confermato l'effetto benefico simile di BDZ e BZRA su *outcome* oggettivi e soggettivi; l'effetto sedativo degli ADP era inferiore rispetto a quello di BDZ/BZRA. Lo studio non ha analizzato parametri di *safety*.

Secondo la metanalisi di *Glass et al.* (2005) (41) che gli effetti collaterali indesiderati superano i benefici dell'uso di BZ / BZRA negli anziani > 60 anni.

È importante tenere in considerazione che i pazienti con problematiche psichiatriche o mediche generali erano generalmente esclusi da questi studi, il che può limitare la trasferibilità dei risultati sulla popolazione di nostro interesse. Ancora controversi sono i dati sul possibile aumento della mortalità associato a l'uso saltuario di ipnotici (13,42).

Conclusioni: La qualità delle evidenze si può giudicare moderata ma i limiti di trasferibilità abbassano la forza della raccomandazione. Nei pazienti con insonnia l'utilizzo terapeutico di BDZ e BZRA può essere preso in considerazione a fallimento dell'approccio cognitivo-comportamentale con una forza di raccomandazione positiva debole.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti con insonnia l'utilizzo terapeutico benzodiazepine o agonisti del recettore delle benzodiazepine può essere preso in considerazione a fallimento dell'approccio cognitivo-comportamentale.	Positiva debole

Quesito 3.**Quale è la durata ottimale della terapia con benzodiazepine nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

Bisogna tener conto che nella maggior parte dei paesi Europei gli ipnotici sono tutt'ora indicati solo nel trattamento a breve termine.

Tuttavia, l'alto rischio di una ripresa dell'insonnia dopo sospensione incoraggerebbe i clinici e i pazienti a protrarre l'uso degli ipnotici oltre il limite temporale raccomandato.

La risposta al quesito richiede anche e soprattutto un'attenta analisi dei parametri di danno.

Esistono vari studi randomizzati controllati-placebo che hanno esaminato l'effetto dell'uso a lungo termine (oltre le 12 settimane) di alcuni ipnotici (più frequentemente dello zolpidem) (13). I risultati degli studi suggeriscono che l'effetto benefico si mantiene nel tempo, pur in parte riducendosi. Da notare che molti di questi studi valutavano farmaci non in uso in Europa. Alcuni studi non hanno preso in esame effetti avversi diversa da dipendenza ed effetto *rebound*.

Purtroppo ci sono, in generale, pochi dati sul numero di pazienti che sviluppano dipendenza dopo uso prolungato di BDZ/BZRA. La metanalisi di *Hallfords e Saxe* (30) ha osservato che le BDZ a breve emivita inducono dipendenza più velocemente.

In termini di effetti cognitivi, la metanalisi di *Barker et al* (43) ha osservato che alla sospensione dell'uso a lungo termine di BDZ gli effetti negativi possono durare fino a 6 mesi.

L'unico studio a supporto scientifico di un approccio intermittente è uno studio di piccole dimensioni condotto da Parrino e pubblicato nel 2008 (31).

Il limite più rilevante della letteratura citata è, di nuovo, la mancanza di dati sulla popolazione oncologica lungovivente nello specifico. I dati di danno si possono essere comunque mutuati dai dati sulla popolazione generale.

Conclusioni: Con il limite maggiore di *indirecteness* delle evidenze aggiunto ai limiti già descritti nelle premesse, nei pazienti con insonnia l'utilizzo terapeutico degli ipnotici (i.e. benzodiazepine e antidepressivi) non dovrebbe essere prolungato oltre le 4 settimane.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti con insonnia l'utilizzo terapeutico degli ipnotici (i.e. benzodiazepine e antidepressivi) non dovrebbe essere prolungato oltre le 4 settimane.	Negativa debole

Bibliografia

1. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.* 2002 Mar;3(2):115–20.
2. Savard J, Morin CM. Insomnia in the Context of Cancer: A Review of a Neglected Problem. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):895–908.
3. Savard J, Ivers H, Villa J, Caplette-Gingras A, Morin CM. Natural Course of Insomnia Comorbid With Cancer: An 18-Month Longitudinal Study. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 10;29(26):3580–6.
4. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Sleep dysfunction in patients with cancer. *Curr Treat Options Neurol.* 2007 Sep;9(5):337–46.
5. Garland SN, Barg FK, Cakouros B, Gehrman P, DuHamel KN, Mao JJ. A qualitative examination of the factors related to the development and maintenance of insomnia in cancer survivors. *Palliat Support Care.* 2018 May 16;1–6.
6. Lis CG, Gupta D, Grutsch JF. The relationship between insomnia and patient satisfaction with quality of life in cancer. *Support Care Cancer.* 2008 Mar 1;16(3):261–6.
7. Stepanski EJ, Walker MS, Schwartzberg LS, Blakely LJ, Ong JC, Houts AC. The Relation of Trouble Sleeping, Depressed Mood, Pain, and Fatigue in Patients with Cancer. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2009 Apr 15;5(2):132–6.
8. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, Baker KS, Demark-Wahnefried W, Friedman DL, et al. Survivorship: Sleep Disorders, Version 1.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2014 May;12(5):630–42.
9. Violani C, Devoto A, Lucidi F, Lombardo C, Russo PM. Validity of a short insomnia questionnaire: the SDQ. *Brain Res Bull.* 2004 Jun 30;63(5):415–21.
10. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001 Jul;2(4):297–307.
11. American psychiatric association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 5th ed. Washington London: American Psychiatric Association; 2013. xlv+947 p.
12. Sateia MJ. *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications.* Chest. 2014 Nov;146(5):1387–94.
13. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017 Dec;26(6):675–700.
14. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 19;165(2):125–33.
15. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2017 Feb 15;13(2):307–49.
16. Cheng KKF, Lim YTE, Koh ZM, Tam WWS. Home-based multidimensional survivorship programmes for breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 24;8:CD011152.
17. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD007566.
18. Mustian KM. Yoga as Treatment for Insomnia Among Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. *Eur Med J Oncol.* 2013 Nov 1;1:106–15.
19. Devoto A, Violani C. Curare l'insonnia senza farmaci. Metodi di valutazione e intervento cognitivo-comportamentale. Carocci; 2009. 238 p.
20. Epstein DR, Dirksen SR. Randomized trial of a cognitive-behavioral intervention for insomnia in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum.* 2007 Sep;34(5):E51–9.
21. Dirksen SR, Epstein DR. Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. *J Adv Nurs.* 2008 Mar;61(6):664–75.
22. Espie CA, Fleming L, Cassidy J, Samuel L, Taylor LM, White CA, et al. Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Oct 1;26(28):4651–8.
23. Garland SN, Carlson LE, Stephens AJ, Antle MC, Samuels C, Campbell TS. Mindfulness-based stress reduction compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia comorbid with cancer: a randomized, partially blinded, noninferiority trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Feb 10;32(5):449–57.
24. Matthews EE, Berger AM, Schmiede SJ, Cook PF, McCarthy MS, Moore CM, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia outcomes in women after primary breast cancer treatment: a randomized, controlled trial. *Oncol Nurs Forum.* 2014 May;41(3):241–53.
25. Ritterband LM, Bailey ET, Thorndike FP, Lord HR, Farrell-Carnahan L, Baum LD. Initial evaluation of an

- Internet intervention to improve the sleep of cancer survivors with insomnia. *Psychooncology*. 2012 Jul;21(7):695–705.
26. Savard J, Ivers H, Savard M-H, Morin CM. Is a video-based cognitive behavioral therapy for insomnia as efficacious as a professionally administered treatment in breast cancer? Results of a randomized controlled trial. *Sleep*. 2014 Aug 1;37(8):1305–14.
 27. Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6083–96.
 28. Johnson JA, Rash JA, Campbell TS, Savard J, Gehrman PR, Perlis M, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev*. 2016 Jun;27:20–8.
 29. Winkler A, Rief W. Effect of Placebo Conditions on Polysomnographic Parameters in Primary Insomnia: A Meta-Analysis. *Sleep*. 2015 Jun 1;38(6):925–31.
 30. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health*. 1993 Sep;83(9):1300–4.
 31. Parrino L, Smerieri A, Giglia F, Milioli G, De Paolis F, Terzano MG. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol*. 2008 Feb;31(1):40–50.
 32. Chen WY, Giobbie-Hurder A, Gantman K, Savoie J, Scheib R, Parker LM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jun;145(2):381–8.
 33. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8;173(7):496–505.
 34. Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev*. 2014 Apr;18(2):153–64.
 35. Zachariae R, Amidi A, Damholdt MF, Clausen CDR, Dahlgaard J, Lord H, et al. Internet-Delivered Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Aug 1;110(8):880–7.
 36. Mercier J, Ivers H, Savard J. A non-inferiority randomized controlled trial comparing a home-based aerobic exercise program to a self-administered cognitive-behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Sleep*. 2018 Jul 25;
 37. Guthrie KA, Larson JC, Ensrud KE, Anderson GL, Carpenter JS, Freeman EW, et al. Effects of Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions on Insomnia Symptoms and Self-reported Sleep Quality in Women With Hot Flashes: A Pooled Analysis of Individual Participant Data From Four MsFLASH Trials. *Sleep*. 2018 Jan 1;41(1).
 38. Peoples AR, Garland SN, Perlis ML, Savard J, Heckler CE, Kamen CS, et al. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia and Armodafinil on Quality of Life in Cancer Survivors: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2017 Jun;11(3):401–9.
 39. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007 Sep;22(9):1335–50.
 40. Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2014 Sep;28(9):799–816.
 41. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005 Nov 19;331(7526):1169.
 42. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2015 Oct;25(10):1566–77.
 43. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2004 Apr;19(3):437–54.
 44. Voshaar RCO, Couvée JE, van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2006 Sep;189:213–20.

8. Cardiotossicità da trattamenti

8.1 Introduzione

Nei paesi occidentali le malattie cardiovascolari e le malattie tumorali sono le prime due cause di morte per malattia. Nei Pazienti oncologici che ricevono trattamenti potenzialmente cardiotossici i due scenari morbosi si incrociano quindi in una temibile sintesi che mette sinergicamente a rischio la prognosi del Paziente.

Le malattie cardiovascolari rappresentano infatti, dopo le ricadute tumorali e i secondi tumori maligni, la terza causa di morte nei Pazienti lungo-sopravvissuti ad un tumore pediatrico, essendo quindi la prima causa non oncologica (1). Negli Stati Uniti i Pazienti viventi con storia di pregressa patologia oncologica sono stimati ammontare nel 2016 a 15,5 milioni, per raggiungere i 20 milioni nel 2016; in Italia i survivors sono circa un milione. Con l'aumentare del numero di Pazienti long-term survivors e dell'età media della popolazione generale (che di per sé comporta un aumentato rischio cardiovascolare), e considerando l'incremento del numero di Pazienti con tumore che hanno una storia di malattia cardiaca o di rischio cardiovascolare, si comprende come l'attenzione alle problematiche cardio-oncologiche affronti istanze non solo mediche, ma anche sociali ed economiche, e richieda nuove strategie (2).

8.2 Il cambio di mentalità

L'effetto potenzialmente tossico dei trattamenti antitumorali nei confronti dell'apparato cardiovascolare è da sempre all'attenzione prioritaria dell'Oncologo Clinico, in virtù delle conseguenze potenzialmente severe che ne possono derivare. Tuttavia, è solo negli ultimi anni che si è passati da un atteggiamento analitico ed estemporaneo, che considerava la cardiotossicità come effetto collaterale relativo alla singola molecola da valutare caso per caso, ad un approccio di sintesi globale e organizzativo. Oggi infatti si parla di "Cardio-oncologia" riferendosi a modelli organizzativi di comportamento clinico che prevedano l'inquadramento multidisciplinare ab initio con l'intervento proattivo e congiunto dell'Oncologo e del Cardiologo nella gestione del Paziente sottoposto a trattamenti potenzialmente tossici per l'apparato cardiovascolare; in questi modelli vengono inoltre previste modalità di intervento sia a breve che a lungo termine, con particolare riguardo per i Pazienti lungo-sopravvissuti in cui le tossicità, superata la fase dell'attenzione prioritaria alla prognosi oncologica, rischiano di compromettere seriamente la qualità di vita. Questo cambiamento di mentalità si riverbera anche in ambito accademico, con la creazione di veri e propri corsi di formazione per il training multidisciplinare cardio-oncologico. (3).

La maggiore attenzione della comunità scientifica internazionale al problema è attestata in primo luogo dalla maggior precisione con cui vengono riportate le manifestazioni cardiovascolari. In tal senso va segnalato il rinnovamento degli schemi classificativi di riferimento, impiegati per la descrizione e classificazione della "cardiotossicità". Infatti, la nuova classificazione Common CTCAE v.5 del novembre 2017 identifica ben 28 items sotto la categoria "Cardiac toxicity", riservando una classificazione a parte alle tossicità vascolari (4).

Inoltre, è importante segnalare la produzione di linee di raccomandazione per la cardiosafety specificamente elaborate per i Pazienti sottoposti a terapie oncologiche, ed è significativo come tali schemi classificativi e raccomandazioni provengano da associazioni e comunità scientifiche appartenenti ad entrambe le specialità, testimoniando della comune sensibilità acquisita in uno sforzo comune di ottimizzazione multispecialistica. (5, 6, 7).

8.3 Definizione di cardiotossicità: oltre la LVEF

La modalità usuale di monitoraggio cardiologico del Paziente oncologico è l'integrazione dell'elettrocardiogramma basale con la valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), determinata in larga prevalenza con metodo ecografico, essendo il metodo medicodinamico meno praticabile e diffuso.

Diversi bias gravano però su tale metodo: - soggettività della valutazione; - inferenza di diversi fattori extra-miocardici; - infine, ed è il punto più delicato, rilevazione di uno stato di sofferenza miocardica già conclamato, talora irreversibile, laddove il Clinico necessita di una segnalazione precoce e soprattutto preclinica di un'iniziale sofferenza miocardica.

Questa valutazione fondamentale porta a due considerazioni su cui si deve basare la Cardiooncologia moderna in un'ottica sia assistenziale che di ricerca: **1)** la riduzione della frazione di eiezione è espressione solo di una delle molteplici tossicità cardiache; **2)** occorre concentrare lo sforzo di ricerca su indicatori di danno miocardico del tutto precoci (biomarkers di cardiotossicità; imaging), su cui adattare la condotta clinica soprattutto in ottica preventiva.

- 1)** Riguardo il primo punto, **le possibili complicanze cardiovascolari delle terapie oncologiche** sono oggi classificate in **otto gruppi**, in relazione alla patofisiologia e alle manifestazioni cliniche (8):
- a. disfunzione miocardica e scompenso cardiaco;
 - b. malattia coronarica;
 - c. malattia valvolare;
 - d. aritmie (specialmente farmaci che prolungano l'intervallo QTc);
 - e. ipertensione arteriosa
 - f. malattia tromboembolica
 - g. ipertensione polmonare
 - h. complicanze pericardiche

Questa nuova classificazione rende conto di un quadro pleomorfo che richiede una valutazione articolata, e non della singola LVEF, per un corretto inquadramento e per l'elaborazione di strategie preventive e terapeutiche realmente mirate. Si tiene infatti conto anche dell'emergere di tossicità peculiari o prevalenti con i nuovi farmaci a target molecolare e con gli inibitori dei checkpoint immunitari. L'impatto di nuove molecole target sull'intervallo QTc (crizotinib, ceritinib, alectinib, vemurafenib, dabrafenib) e le miocardiopatie, rare ma minacciose per la vita (nivolumab + ipilimumab; cobimetinib, trametinib) impongono un approccio caratterizzato da un'impostazione multispecialistica e proattiva (9).

QUESITO n.1: la determinazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) è oggi sufficiente per il monitoraggio della cardiosafety nelle terapie oncologiche e per il riscontro di sequele cardiache nei long-term survivors?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	La LVEF da sola non è sufficiente al monitoraggio della cardiosafety per una serie di limitazioni (principalmente: espressione di danno in corso e non predittiva; variabilità subiettiva di rilevazione; potenziali cardiotossicità non intercettate dall'esame).	Positiva forte

2) Per quanto riguarda i biomarkers, i marcatori sierici presentano diversi vantaggi, come la semplicità d'uso (semplice prelievo), la ripetibilità, il risparmio di tempo ed economico. Tra i marcatori sierici, la troponina è largamente la più studiata, con evidenza limitata dalla eterogeneità degli studi riguardo la standardizzazione della metodologia analitica, la variabilità delle patologie tumorali analizzate, e la definizione stessa di cardiotossicità nonché la cadenza di monitoraggio adottate nei vari studi. La maggior parte dei riscontri di letteratura riguarda il suo impiego nel monitoraggio dei trattamenti con antracicline, ed esistono sporadiche segnalazioni anche per le terapie targeted (sunitinib, sorafenib, trastuzumab) (10). Diverse sono le segnalazioni che profilano un ruolo positivo della troponina nella preselezione dei Pazienti a rischio cardiotossico e nella valutazione precoce di rischio incipiente, ma la suddetta variabilità metodologica fornisce un quadro complessivo ad oggi non univoco. L'elevazione precoce della troponina I (TnI) è stata anche impiegata in Pazienti trattati con terapia ad alte dosi come

indicatore per un trattamento profilattico con enalapril per un anno, riscontrando una significativa cardioprotezione rispetto ai Pazienti non trattati (11).

Altri markers studiati sono i peptidi natriuretici, come il peptide natriuretico B (BPN) e il frammento amino-terminale della molecola inattiva (NT-proBNP), rilasciati dai ventricoli in risposta a sovraccarico o stress di parete (12, 13). I limiti di questi studi riguardanti i peptidi natriuretici sono simili a quelli della troponina (disegno retrospettivo, campioni di piccole dimensioni, mancanza di standardizzazione metodologica) con risultati contrastanti. Risultati ancor più parziali e preliminari, anche se incoraggianti, riguardano ulteriori markers circolanti come la mieloperossidasi (MPO) (14) e i microRNAs (15).

Come ulteriore importante passo verso la medicina di precisione, anche la genetica viene recentemente coinvolta nella ricerca cardiooncologica, per la identificazione di varianti genetiche che predispongano o proteggano nei confronti di eventi avversi cardiologici, auspicando che un ulteriore valore aggiunto derivi da strategie multimodali che includano diversi biomarkers (circolanti e genetici) con le metodiche di imaging cardiaco. E' in corso uno studio rivolto ad elaborare un modello di predizione di rischio per i pazienti pediatrici attraverso l'integrazione di fattori di rischio clinici, parametri di imaging, biomarkers e fattori genomici (16)

In sintesi, in atto non esistono formali linee guide che delineano il biomarker ideale, il corretto timing di determinazione e l'eventuale integrazione con altre metodiche (10).

QUESITO n.2: Esistono dei biomarkers cardiaci in grado di predire tossicità cardiaca, monitorare i trattamenti in corso e identificare precocemente le sequele cardiache dei trattamenti oncologici

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Gli esperti concordano sull'utilizzo dei biomarkers cardiaci circolanti (troponina, peptidi natriuretici, MPO, microRNA) ma non vi sono linee guida formali che indichino quale biomarker impiegare, e l'evidenza a supporto della frequenza di monitoraggio è modesta.	Negativa debole

8.4 Prevenzione e terapia della cardiotoxicità nei survivors

La valutazione iniziale del Paziente long-term survivor è simile a quella del Paziente che viene valutato per l'avvio di un trattamento oncologico, con l'aggiunta della specifica anamnesi terapeutica oncologica. E' cruciale pertanto la **valutazione del rischio al baseline che deve comprendere quattro fattori per rischio cardiovascolare:**

malattia cardiaca presente, soprattutto se asintomatica (disfunzione ventricolare sub-clinica; malattia coronarica subclinica; ipertensione arteriosa; aritmie, ecc.);

pregressi trattamenti antitumorali cardi tossici (terapie farmacologiche e/o radianti);

fattori di rischio demografici (età, storia familiare, comorbidità)

stile di vita (fumo, vita sedentaria, consumo di alcool, obesità)

Data la sovrapposizione dei fattori di rischio nelle malattie cardiovascolari e nei tumori, e considerata la cardiotoxicità di molte terapie antitumorali, per tutti i survivors oncologici deve essere perseguita la riduzione del rischio attraverso modificazioni dello stile di vita. Di recente è stato proposto l'utilizzo dell'acronimo ABCDE per la prevenzione cardiovascolare nei Pazienti survivors con carcinoma della mammella (17) e della prostata(18) (A: awareness/aspirin; B: blood pressure; C: cholesterol/cigarettes; D: diet/diabetes/dose chemo-radiotherapy; E: exercise/echocardiogram)

Riguardo all'aspetto prettamente farmacologico, diverse misure preventive consolidate nella pratica clinica devono a tutt'oggi essere tenute in conto nella pianificazione terapeutica: ridurre la dose cumulativa di antracicline, impiego di schemi infusionali prolungati, impiego di formulazioni liposomiali di antracicline, impiego di cardioprotettori sono tutte misure dai risultati consolidati nella pratica clinica ed enfatizzate dalle società scientifiche (19).

Questi due aspetti appena esposti (correzione stile di vita e misure farmacologiche tradizionali), sono adottate dalle Linee Guida ASCO come esclusive raccomandazioni nella minimizzazione del rischio cardiottossico prima dell'inizio delle terapie (19). Tali Linee Guida fanno anche riferimento alla prevenzione farmacologica della cardiottossicità come area di ricerca attiva (studio PRADA con candesartan e metoprololo; studio PREVENT con atorvastatina; studio OVERCOME con enalapril e carvedilolo, ecc), ma non includono alcun farmaco nelle raccomandazioni relative alle strategie preventive da applicare per la minimizzazione del rischio prima dell'inizio della terapia oncologica. Diverse molecole appartenenti alle categorie degli ACE inibitori (enalapril, perindopril), B-bloccanti (carvedilolo, metoprololo), antagonisti del recettore dell'angiotensina (candesartan), statine (atorvastatina) sono state testate come profilassi della cardiottossicità nei pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici e biologici (11, 20 - 23). L'attesa dei dati più maturi da tali studi, la realizzazione di ulteriori studi con reclutamento e follow-up più estensivi e qualche segnalazione negativa (24), rendono ancora imprecisati i confini della farmacoprevenzione attiva della cardiottossicità da agenti antitumorali.

QUESITO n.3 Prevenzione: a) sono raccomandate misure preventive di tipo comportamentale? b) sono raccomandata misure preventive di tipo farmacologico?

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	è raccomandato l'intervento sullo stile di vita e fattori demografici per la prevenzione dell'evento avverso cardiovascolare	Positiva debole
BASSA	Non disponiamo di indicazioni di evidenza sul ruolo della prevenzione farmacologica	Negativa debole

Terapia

Le raccomandazioni validate oggi reperibili in letteratura sono prevalentemente orientate verso i lungosopravvissuti da neoplasie in età pediatrica e adolescenziale (25, 26). L'orientamento terapeutico si basa su misure comportamentali già espresse in fase di prevenzione (stile di vita con aggiustamenti dietetici, abolizione di fumo e alcool, esercizio fisico) e presidi farmacologici (impiego di ACE inibitori, beta-bloccanti, aspirina, statine); tuttavia i dati a supporto dell'efficacia di questi interventi sono limitati per i long-term survivors adulti, e non vi sono precise raccomandazioni per il trattamento di pazienti che sviluppino scompenso cardiaco come conseguenza di trattamenti antitumorali, al di là delle indicazioni generali esistenti per i pazienti con disfunzione ventricolare (27). Un importante studio italiano ha recentemente evidenziato l'importanza di un intervento precoce nel recupero della funzione cardiaca in Pazienti sottoposti a terapia con antracicline (28); infatti la probabilità di recupero della LVEF si è dimostrata elevata nei pazienti trattati con ACE inibitori o beta-bloccanti entro i due mesi dalla fine della chemioterapia, per ridursi nei mesi successivi, fino al mancato recupero della LVEF per i pazienti trattati dopo sei mesi; inoltre, il beneficio clinico appariva più evidente per i pazienti asintomatici. Questo rilievo sottolinea l'importanza cruciale di un riscontro precoce della cardiottossicità e suggerisce l'efficacia di un trattamento con tali farmaci cardiologici nei casi di cardiomiopatia correlata alle antracicline (29). La durata del trattamento dello scompenso cardiaco da chemioterapia rimane incerta, anche se alcuni dati suggeriscono una lunga durata (30, 31)

Bibliografia

1. Fradley MG, Brown AC, Shields B, Viganego F, Damrongwatanasuk R, Patel AA, Hartlage A, Roper N, Jaunese J, Roy L, Ismail-Khan R. *Developing a comprehensive Cardio-Oncology Program at a Cancer Institute: the Moffitt Cancer Center experience*. *Oncology Reviews* 2017; 11:340-348
2. Pudil R. *The future role of Cardio-oncologist*. *Cardiac Failure Review*, 2017;3(2):140-142;
3. 3-Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J, Blaes A, Finet JE, Lyon AR, Cornell RF, Moslehi J, Oliveira GH, Murtagh G, Fisch M, Zeevi G, Iakobishvili Z, Witteles R, Patel A, Harrison E, Fradley M, Curigliano G, Lenneman C, Magalhaes A, Krone R, Porter C, Parasher S, Dent S, Douglas P, Carver J. *Cardio-Oncology Training: A Proposal From the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a New Multidisciplinary Specialty*. *J Card Fail*. 2016 Jun;22(6):465-71
4. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0*. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf, Accessed July 28, 2018.
5. Johnson MN, Steingart R, Carver J. *How to Develop a Cardio-oncology Fellowship*. *Heart Fail Clin*. 2017 Apr;13(2):361-366;
6. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group *Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Annals of Oncology*, 2012, 23 (Supplement 7): vii155–vii166;
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC Scientific Document Group . *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
8. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, Wilsgaard T, Bremnes RM, Fossa SD. *Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study*. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4649-57;
9. Blaes AH, Thavendiranathan P, Moslehi J. *Cardiac toxicities in the era of Precision Medicine: Underlying Risk Factors, Targeted Therapies, and Cardiac Biomarkers*. *ASCO Educational Book*, 2018:764-774;
10. Tan LL, Lyon AR. *Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment* *Curr Treat Options Cardio Med* 2018; 20:54-69
11. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. *Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition*. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2474-81
12. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, Venkatramani R, Landier W, Wilson KD, Herrera C, Reichman L, Menteer JD, Mascarenhas L, Freyer DR, Venkataraman K, Bhatia S. *Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors*. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6314-23
13. Yidirim A, Tunaoglu FS, Kanburoglu K, Pinardi PG. *The utility of NT-proBNP and various echocardiographic methods in the determination of doxorubicin induced subclinical late toxicity*. *Kardiol Pol* 2013;71(1):40-46;
14. Ki B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JI Jr, Sebag IA. *Early increase in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes and trastuzumab*. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63(8):809-816;
15. Rigaud VO, Ferreira LR, Ayb-Ferreira SM, Avila MS. *Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients*. *Oncotarget* 2017; 8(4):6994-7002
16. Skitch A, Mital S, Mertens L, Liu P, Kantor P, Grosse-Wortmann L. *Novel approaches to the prediction, diagnosis and treatment of cardiac late effects in survivors of childhood cancer: a multi-centre observational study*. *BMC Cancer* 2017;17(1):519
17. Montazeri K, Unitt C, Foody JM, et al. *ABCDE steps to prevent heart disease in breast cancer survivors*. *Circulation*. 2014;130:e157-e159.
18. Bhatia N, Santos M, Jones LW, et al. *Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer*. *Circulation* 2016;133:537-541.
19. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. *Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. *J Clin Oncol* 2017; 35:893-911
20. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzhan A, Eryol NK, Topsakal R, Ergin A. *Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy* *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2258-62

21. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzó M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 11;61(23):2355-62
22. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland Å, Storås TH, Hagve TA, Røsjø H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, *double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol*. *Eur Heart J*. 2016 Jun 1;37(21):1671-80.
23. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. *Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity*. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):870-877
24. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B. *Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial*. *JAMA Oncol* 2016, 2:1030-1037;
25. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, Darling J, Armstrong FD, Blatt J, Constine LS, Freeman CR, Friedman DL, Green DM, Marina N, Meadows AT, Neglia JP, Oeffinger KC, Robison LL, Ruccione KS, Sklar CA, Hudson MM. *Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline*. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 15;22(24):4979-90
26. Jankovic M, Haupt R, Spinetta JJ, Beck JD, Byrne J, Calaminus G, Lackner H, Biondi A, Oeffinger K, Hudson M, Skinner R, Reaman G, van der Pal H, Kremer L, den Hartogh J, Michel G, Frey E, Bardi E, Hawkins M, Rizvi K, Terenziani M, Valsecchi MG, Bode G, Jenney M, de Vathaire F, Garwicz S, Levitt GA, Grabow D, Kuehni CE, Schrappe M, Hjorth L; participants in PanCare. *Long-term survivors of childhood cancer: cure and care-the Erice Statement (2006) revised after 10 years (2016)*. *J Cancer Surviv*. 2018 Jun 26. doi: 10.1007/s11764-018-0701-0. [Epub ahead of print]
27. Tralongo P, Bordonaro S, Tralongo AC, Berretta M. *Cardiotoxicity in long-term survivors*. In “Manual of Cardio-Oncology. Cardiovascular Care in the Cancer Patients” Lestuzzi C, Oliva S, Ferrà F Eds, Springer International Publishing, pp.291 – 308, 2017
28. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. *Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy*. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55(3):213-20
29. Cardinale D. *Cardiovascular complication of cancer therapeutic agents*. In: Bonow RO, Zipes DP, Libby P, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Chap.90. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012.
30. Shukla A, Yusuf SW, Daher I, Lenihan D, Durand JB. *High mortality rates are associated with withdrawal of beta blockers and ACE inhibitors in chemotherapy-induced heart failure*. *Circulation* 2008;118:S797. Abstract 2942.
31. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. *Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365–75.