



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica



Effectiveness of exercise-based rehabilitation on functional capacity and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemo-radiotherapy

Stephen Rajan Samuel¹ & Arun G. Maiya² & Donald J. Fernandes³ & Vasudeva Guddattu⁴ & PU Prakash Saxena⁵ & Jestina Rachel Kurian⁶ & Po-Ju Lin⁷ & Karen M. Mustian⁷

Received: 19 September 2018/Accepted: 15 March 2019 # Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

A cura di Vincenzo Burgio

SCOPO DELLO STUDIO

Fatigue, riduzione della funzionalità e della qualità di vita sono alcuni degli effetti avversi più comuni della chemio-radioterapia (CRT). I tumori del distretto testa-collo (HNC) colpiscono più di mezzo milione di individui a livello globale e il loro trattamento può avere pesanti ripercussioni sul paziente, influenzando il linguaggio, la deglutizione e le funzioni respiratorie, e di conseguenza possono causare affaticamento, depressione e inattività. Lo scopo di questo studio era di valutare l'efficacia della riabilitazione basata su esercizi di capacità funzionale, sulla qualità di vita, sull'affaticamento, sull'emoglobina e sulla conta piastrinica nei pazienti con HNC trattati con CRT.

MATERIALI E METODI

Questo studio, randomizzato controllato, è stato condotto su 148 pazienti con carcinoma del testa-collo sottoposti a CRT per valutare l'efficacia dell'esercizio sulla capacità funzionale, misurata con il test del cammino dei 6 minuti, sulla qualità della vita, misurata dal questionario Medical Outcomes Survey Short Form 36 v2, sulla fatigue con la scala NCCN (0-10), sull'emoglobina e sulle piastrine. Il gruppo di controllo ha ricevuto raccomandazioni standard per quanto riguarda l'attività fisica mentre l'altro braccio di pazienti ha ricevuto un programma di esercizi strutturato per un periodo di 11 settimane.

RISULTATI

E' stato riscontrato un significativo miglioramento della capacità funzionale ($p < 0,001$), della qualità di vita ($p < 0,001$) e della prevenzione del peggioramento della fatigue ($p < 0,001$) nel gruppo-esercizio. I valori ematici non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo di controllo e il gruppo-esercizio.

CONCLUSIONE

I risultati sottolineano come un programma di esercizi strutturato di 11 settimane, per i pazienti HNC sottoposti a CRT, aiuti a migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita. Inoltre previene il deterioramento dei livelli di fatigue nel gruppo-esercizio.

INTRODUZIONE

I tumori del distretto testa-collo (HNC) sono prevalentemente diffusi in quelle aree in cui vi è elevato consumo di tabacco e alcol. HNC sono stati classificati come l'ottava causa di decesso per cancro, con un'incidenza globale di oltre mezzo milione all'anno.

I trattamenti comprendono la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia o un regime di chemio-radioterapia (CRT). I tumori in stadio III, IVa e IVb della laringe e orofaringe vengono trattati con radioterapia esclusiva a una dose di 70 Gy in 35 frazioni associata a cisplatino 45 mg / m². Disfunzioni nell'eloquio, nella deglutizione e nelle funzioni respiratorie possono presentarsi nei pazienti con HNC e sottoposti a CRT radicale. A questi pazienti viene consigliata una dieta morbida e in alcuni casi è necessaria l'alimentazione con sondino nasogastrico. La mucosite radio-indotta è una delle principali cause di dolore e riduzione della qualità di vita. Gli effetti avversi della chemio-radioterapia spesso portano a una compromissione della capacità funzionale e peggioramento della qualità di vita (QoL). Inoltre anche la fatigue e la depressione possono ridurre l'attività fisica e di conseguenza compromettere la QoL e la capacità funzionale.

È stato riscontrato che l'esercizio fisico migliora la capacità funzionale e la QoL in pazienti sottoposti a chemioterapia, radioterapia o terapie concomitanti. Vi è sempre un maggior numero di evidenze in cui si evince che periodi di regolare attività fisica (3-5 ore di camminata a intensità moderata a settimana) portano a una riduzione del 30-50% del rischio di mortalità specifica per cancro e di mortalità in generale rispetto a pazienti fisicamente inattivi. Tuttavia, sono presenti pochi studi scientifici sul ruolo di un programma riabilitativo basato sull'esercizio con l'intento di migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita nei pazienti con HNC. Solo due studi hanno esplorato l'effetto di un programma di esercizi in pazienti con HNC durante radioterapia (RT), e uno durante CRT concomitante. L'aumento dei tassi di sopravvivenza dovuto a un aumento dell'efficacia terapeutica rende necessario la creazione di programmi riabilitativi per questa popolazione di pazienti.

Lo scopo dello studio era di valutare l'efficacia della riabilitazione, basata sull'esercizio, sulla capacità funzionale e sulla qualità della vita in pazienti trattati con CRT. L'obiettivo secondario era quello di studiare l'effetto dell'esercizio sulla fatigue e sui parametri del sangue, come emoglobina e piastrine.

METODI

Questo studio randomizzato controllato è stato condotto su 148 pazienti (131 maschi e 17 femmine con età media di 52,81 ± 10,48 nel gruppo di controllo e 52,76 ± 9,65 nel gruppo-esercizio) sottoposti a CRT radicale per HNC trattati presso l'ospedale e centro di ricerca sul cancro di Shirdi Sai Baba a Manipal con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) <2. I pazienti con conta piastrinica inferiore a 30.000 / ul o Hb era inferiore a 8 mg / dl o con problemi ortopedici e neurologici gravi o con controindicazioni all'esercizio di test e formazione sono stati esclusi dallo studio.

La randomizzazione

Sulla base di uno studio pilota che utilizzava il test del cammino dei 6 minuti, è stato stimato che una dimensione del campione di 55 fosse necessaria per ciascun gruppo di intervento. Considerando un tasso di abbandono del 30%, la dimensione totale del campione richiesta in ciascun gruppo era di 74 partecipanti. La randomizzazione dei blocchi è stata eseguita con 15 blocchi di 10 soggetti ciascuno.

Intervento

I pazienti sono stati randomizzati in gruppo di controllo e gruppo-esercizio utilizzando la randomizzazione a blocchi. Il procedimento è stato approvato dal Comitato etico e i pazienti hanno firmato un consenso informato. I due gruppi hanno ricevuto trattamento standard con dose totale 70 Gy in 35 frazioni e chemioterapia settimanale con cisplatino 45 mg / m² in un periodo di 7 settimane. L'assistenza ospedaliera standard comprendeva anche una terapia laser per la prevenzione e il trattamento della mucosite orale.

1. Gruppo di controllo: al gruppo di controllo sono state fornite raccomandazioni sull'attività fisica: tre passeggiate di 10 minuti durante il giorno per 5 giorni a settimana. Sono stati incoraggiati a rimanere il più attivi possibile e a seguire le cure ospedaliere .

2. Gruppo di esercizi: Il gruppo di esercizi ha ricevuto un programma di esercizi associato a CRT per un periodo di 7 settimane, seguito da un programma di esercizi domiciliari di 4 settimane. L'aderenza all'esercizio è stata monitorata utilizzando un diario di esercizi e effettuando chiamate telefoniche settimanali.

L'intervento per il gruppo-esercizio è stato effettuato 5 giorni a settimana (eccetto il giorno della chemioterapia) con un'intensità di 3-5 / 10 RPE sulla scala di Borg modificata. Il tipo di esercizi comprendeva esercizi di resistenza aerobica (camminata rapida, 15-20 minuti) e attiva per la muscolatura dell'arto superiore e dell'arto inferiore eseguiti in due set (1 set = da 8 a 15 ripetizioni) di curl per il bicipite, estensione del tricipite, flessione della spalla, flessione dell'anca, estensione del ginocchio e abduzione dell'anca. Tutti i pazienti sono stati monitorati quotidianamente durante il corso della riabilitazione. La durata totale dello studio è stata di 11 settimane, con 7 settimane di allenamento in ospedale durante CRT e 4 settimane al domicilio.

MISURE

Questo studio su pazienti con HNC sottoposti a CRT è stato condotto per valutare l'efficacia di un programma di esercizi definito rispetto alle raccomandazioni di attività fisica standard, in relazione alla capacità funzionale, alla QoL, alla fatigue e ai parametri ematici (emoglobina e piastrine).

Di seguito sono riportate le misure utilizzate in questo studio. Sono state effettuate valutazioni al basale, alla 3a settimana e alla 7a settimana di CRT. Gli outcomes, eccetto per i valori ematici, sono stati misurati alla 11a settimana (cioè 4 settimane dopo CRT) durante la visita di follow-up:

Misure di outcome primarie

- La qualità della vita è stata misurata utilizzando la versione v2 del questionario di Medical Outcomes Survey 36 (SF 36)
- La capacità funzionale è stata misurata utilizzando il test del cammino dei 6 minuti.

Misure di outcome secondarie

- L'affaticamento correlato al cancro è stato misurato utilizzando la scala NCCN a 10 punti

0-No fatica (nessuna)

1-3-fatica leggera

4-6-Stanchezza moderata

7-10-Grave affaticamento

- I parametri del sangue valutati sono stati emoglobina e piastrine.

Analisi dei dati

La media e la deviazione standard (SD) sono state utilizzate per riepilogare le variabili continue. La trasformazione log è stata utilizzata per variabili continue distorte. La media geometrica e la deviazione standard sono state utilizzate come misura della dispersione per le variabili trasformate in log. Frequenza e percentuale sono state utilizzate per riepilogare le variabili categoriali. ANOVA è stata utilizzata per l'analisi dei dati di tutte le misure di outcome, per le piastrine e i punteggi di fatica SPSS 15 è stato utilizzato per l'analisi dei dati.

RISULTATI

148 pazienti sono stati randomizzati nel gruppo di controllo o gruppo di esercizio. Dopo 11 settimane, sono stati arruolati 62 pazienti nel gruppo di controllo e 58 nel gruppo di esercizi. Dodici partecipanti abbandonarono il gruppo di controllo e 16 il gruppo di esercizi per depressione, polmonite, affaticamento, perdita di interesse e perdita al follow-up. Due partecipanti del gruppo di controllo sono deceduti entro 3 settimane dall'inizio dello studio. Le caratteristiche di base dei soggetti arruolati in questo studio sono riportate nella Tabella 1

Tabella 1

Dati di riferimento dei pazienti

	Controllo	Esercizio
Età (media ± DS, anni)	52,81 ± 10,48	52,76 ± 9,65
Sesso	Maschi 63 (85%)	Maschi 68 (92%)
	Femmine 11 (15%)	Femmine 6 (8%)
BMI (media ± DS, kg / m ²)	20,58 ± 3,89	21,29 ± 3,33
Sito del cancro		
Carcinoma orofaringeo	<i>n</i> = 63	<i>n</i> = 57
Carcinoma laringeo	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 17

	Controllo	Esercizio
Stadio del cancro		
Fase 3	$n = 18$	$n = 20$
Fase 4a	$n = 49$	$n = 45$
Stage 4b	$n = 7$	$n = 9$
ECOG	$0,47 \pm 0,05$	$0,81 \pm 1,73$
Hb (gm / dl)	$12,80 \pm 1,81$	$12,85 \pm 1,81$
Piastrine / ul	$2,87,793,93 \pm 1,52$	$2,73,758,05 \pm 1,49$
6MWD (metri)	$447,32 \pm 59,22$	$446,31 \pm 62,87$
SF-36 (PCS)	$43,51 \pm 7,10$	$43,96 \pm 7,21$
SF-36 (MCS)	$42,63 \pm 7,47$	$39,58 \pm 9,85$
Punteggio di fatica (0-10)	$2,91 \pm 1,84$	$3,70 \pm 1,75$

Capacità funzionale

La capacità funzionale dei nostri pazienti è stata valutata utilizzando il test del cammino di 6 minuti, che è un test standardizzato per la valutazione della capacità funzionale.

La tabella 2 evidenzia la distanza percorsa (6MWD) nel gruppo di controllo e di esercizio durante il corso del CRT e dopo il termine. Entrambi i gruppi erano omogenei in termini di capacità funzionale, sempre valutata utilizzando il test del cammino. Alla fine del programma di 11 settimane, il gruppo di controllo ha mostrato una diminuzione di 73 m, mentre il gruppo di esercizi ha mostrato un miglioramento di 37 m. Questi cambiamenti erano statisticamente significativi. Quindi, i risultati rivelano che un programma di esercizi di 11 settimane ha avuto un effetto significativo $F(3345) = 23,67$, $p = <0,001$ sulla capacità funzionale dei pazienti con carcinoma della testa e del collo sottoposti a CRT.

Tabella 2

Sei minuti a piedi (metri) - tra analisi di gruppo

	Baseline	3 settimane	7 settimane	11 settimane	$F(df1, df2)$	valore p
Media del gruppo di controllo \pm DS	$447,32 \pm 59,22$	$380,74 \pm 105,26$	$354,90 \pm 115,66$	$374,52 \pm 110,26$	$F(3345) = 23,67$	$<0,001$

	Baseline	3 settimane	7 settimane	11 settimane	F (df1, df2)	valore p
Media del gruppo di esercizi \pm DS	446,31 \pm 62,87	437,18 \pm 69,75	441,72 \pm 90,92	483,16 \pm 88,24		

Qualità della vita

La qualità della vita è stata valutata utilizzando il questionario SF 36 v2 che ha il Physical Component Score (PCS) e il Mental Component Score (MCS). La Tabella 3 mostra i risultati di PCS e MCS in entrambi i gruppi oltre ai punteggi di fatica.

Tabella 3

Qualità della vita e punteggi di affaticamento pre, post e durante CRT

SF36-PCS	Baseline	3 settimane	7 settimane	11 settimane	F (df1, df2)	valore p
Media del gruppo di controllo \pm DS	43,51 \pm 7,10	40,2658 \pm 4,74	37,57 \pm 6,56	39,10 \pm 4,95	(3345) = 21,39	<0,001
Media del gruppo di esercizi \pm DS	43,96 \pm 7,21	42,21 \pm 6,36	44,7391 \pm 7,15	48,58 \pm 6,63		
SF36-MCS						
Gruppo di controllo	42,639 \pm 7,47	37,5385 \pm 6,64	35,10 \pm 7,02	36,34 \pm 5,20	F(3,345) = 15,25	<0,001
Media del gruppo di esercizi \pm DS	39,58 \pm 9,85	41,26 \pm 8,41	40,78 \pm 7,79	43,99 \pm 6,39		
Punteggio di fatica						
Media del gruppo di controllo \pm DS	2,91 \pm 1,84 mite	4,95 \pm 1,33 moderato	5,41 \pm 1,40 moderato	4,4 \pm 1,59 moderato	(3.162) = 11,31	<0,001
Media del gruppo di esercizi \pm DS	3,70 \pm 1,75 mite	3,81 \pm 1,58 mite	3,59 \pm 1,78 mite	2,45 \pm 1,97 mite		

Al basale, entrambi i gruppi erano comparabili in termini di punteggi. Il PCS è diminuito del 10% alla fine di 11 settimane nel gruppo di controllo mentre è aumentato del 10,5% nel gruppo di esercizi. Tutti questi cambiamenti sono statisticamente significativi $F(3345) = 21,39$, $p < 0,001$ e mostrano che l'esercizio ha svolto un ruolo importante nel miglioramento della componente fisica e della qualità della vita. Lo modalità di cambiamento nel SF 36 PCS del gruppo di controllo e del

gruppo di esercizi, durante il corso della CRT e nell'arco di 4 settimane dopo la CRT, aiuta a dedurre che l'esercizio aiuta a migliorare la componente fisica della QoL durante il corso della CRT.

La Tabella 3 mostra anche l'MCS in entrambi i gruppi. L'MCS è aumentato dell'11,14% in seguito al programma di allenamento, mentre nel gruppo di controllo si è verificato un calo del 14,75%. Le variazioni della differenza media dal basale all'11a settimana sono state statisticamente significative $F(3345) = 15.25, p < 0,001$. Questi cambiamenti tra i gruppi mostrano l'effetto benefico dell'esercizio sulla componente mentale della QoL.

Lo schema di cambiamento nella SF 36 MCS mostra che durante il periodo di CRT (cioè i punti temporali tra la baseline e le 7 settimane), i valori del gruppo di controllo diminuiscono rapidamente mentre i valori del gruppo di esercizi sono significativamente migliori. C'è una differenza significativa nelle componenti mentali e fisiche della QdV tra i gruppi.

Fatica

La fatica è stata valutata utilizzando la scala NCCN (0-10) che presenta la categoria di affaticamento assente, lieve, moderata e grave. La Tabella 3 mostra i punteggi di fatica nei gruppi di controllo ed esercizio.

Il gruppo di controllo ha avuto inizialmente un livello lieve di affaticamento ($2,91 \pm 1,84$) che poi è diventato moderato ($4,44 \pm 1,59$) alla fine delle 11 settimane con un aumento del 53,95%. Il gruppo di esercizi ha mantenuto un lieve affaticamento ($3,70 \pm 1,75$) nel corso delle 11 settimane con una diminuzione del 33,78% nei valori di fatica ($2,45 \pm 1,97$) alla fine delle 11 settimane.

Emoglobina e piastrine

I valori di emoglobina di entrambi i gruppi di controllo e di esercizio hanno mostrato una diminuzione del 14% durante il corso della CRT. La differenza di cambiamento alla fine delle 11 settimane non era significativa $F(2.254) = 0.4, p = 0.61$ tra i gruppi.

I valori piastrinici in entrambi i gruppi durante il decorso della CRT hanno mostrato una diminuzione dell'8,68% nel gruppo di controllo e del 12,19% nel gruppo esercizio. Le variazioni della differenza media dal basale all'11a settimana non erano statisticamente significative $F(2,252) = 0,52, p = 0,57$.

DISCUSSIONE

Questo studio come obiettivo di valutare l'efficacia di un programma di allenamento di 11 settimane in pazienti RT trattati. L'aderenza al programma di esercizi utilizzato è stata del 75%. Esistono numerose prove a sostegno dell'impatto positivo dell'allenamento fisico sulla capacità funzionale in pazienti affetti da cancro del seno, del colon e della prostata. L'intensità dell'esercizio è stata valutata con lo sforzo percepito (RPE) che può essere semplicemente utilizzato dai pazienti che continuano l'esercizio al domicilio. Sebbene sia sottostimato, iniziano a emergere evidenze sui benefici dell'esercizio fisico e dell'attività fisica nei pazienti con HNC. Questo dato emergente ha giustificato la necessità di non privare il gruppo di controllo di un programma di esercizi e sono state offerte raccomandazioni sull'attività fisica durante il corso della CRT. Il risultato finale di questo studio su 148 pazienti rende evidente come l'esercizio fisico debba essere di routine in pazienti con HNC trattati con CRT radicale. Non sono stati osservati eventi avversi durante l'allenamento o durante il test del cammino di 6 minuti. Questo studio, ad oggi, offre la migliore evidenza per valutare gli effetti dell'allenamento fisico in

pazienti con pazienti HNC che ricevono CRT. Uno studio di fattibilità svolto nel 2014 ha segnalato che viaggiare per ricevere il trattamento è un limite per l'esercizio. L'impostazione di questo trial consente di aggirare il problema del viaggio .

Il programma di esercizi è risultato essere sicuro e fattibile. Questo studio determina che l'esercizio può essere incorporato come parte di routine della cura del paziente durante il corso della CRT in pazienti con HNC. I risultati del nostro studio sono in concomitanza con un altro studio pilota in cui un intervento di esercizio di 14 settimane è risultato fattibile in pazienti con HNC e ha contribuito a mantenere o migliorare la funzione o la QOL. La schedula di esercizio supervisionato proposto in questo studio migliora significativamente la capacità funzionale e la qualità della vita 3, stadio 4a e stadio 4b dei pazienti HNC rispetto alla pratica corrente di raccomandare esercizi standard senza supervisione e follow-up. Discuteremo ulteriormente in dettaglio il miglioramento o il mantenimento delle misure di outcome nel gruppo di esercizi rispetto alla progressiva riduzione dei valori di della capacità funzionale, della qualità della vita e dell'affaticamento del braccio standard. Una notevole limite del nostro studio era non avere un valutatore cieco a causa della mancanza di fondi. Un altro limite era la possibilità di analizzare i valori ematici sino al termine della CRT e non sino alla fine delle 11 settimane a causa della mancanza di fondi. In generale, l'esercizio fisico è efficace nel mantenere e migliorare la capacità funzionale e la qualità della vita nei pazienti con cancro testa e collo sottoposti a CRT. Per ulteriori studi, si consiglia di confrontare l'allenamento aerobico versus la resistenza per definire le corrette modalità e l'intensità di esercizio più adatti e ,inoltre, studi finanziati per valutare l'impatto dell'esercizio sui markers infiammatori.

In conclusione, i nostri risultati indicano che il programma di esercizi di resistenza aerobica e attiva per 5 giorni a settimana in pazienti con cancro testa collo CRT trattati risulta efficace e sicuro. L'intervento di riabilitazione basato sull'esercizio ha migliorato significativamente la capacità funzionale e la qualità della vita e ha prevenuto il deterioramento dei livelli di affaticamento. In generale, raccomandiamo che i pazienti sottoposti a CRT per HNC debbano essere preparati e addestrati all'esercizio fisico in quanto ne migliora l'outcome e ne aiuta la riabilitazione senza effetti collaterali di rilievo.