

PROGETTO ASSISTENZIALE	
Titolo	Focus On Research and CarE (FORCE): approccio di presa in carico globale integrata evidence-based nel paziente affetto da carcinoma polmonare.
Periodo di riferimento	Settembre 2019 - Settembre 2020
Struttura Proponente	U.O.C. di Oncologia
Responsabili del progetto	Prof. Michele Milella – Dott.ssa Sara Pilotto
Fasi e tempi di realizzazione stimati	1 anno, rinnovabile
Collaborazioni con altre strutture aziendali o altri soggetti esterni	Collaborazione con: <ul style="list-style-type: none"> ➤ GIVOP (Gruppo Interdisciplinare Veronese Oncologia Polmonare) ➤ Unità di Psicologia Clinica ➤ Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento ➤ Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
Risorse Professionali	Nessuna risorsa professionale aggiuntiva richiesta.
Strumentazione	Nessun supporto strumentale aggiuntivo richiesto.
Finanziamento richiesto	Multisponsor Euro 60.000/anno, rinnovabili
Criteri ed indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi	Gli indicatori di rilievo sono: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Miglioramento della gestione delle terapie nel lungo termine e della qualità di vita. ➤ Riduzione delle complicanze mediche conseguenti a malnutrizione, sedentarietà, distress emotivo e psicopatologie quali ansia e depressione.
Contropartita per gli sponsor	Il logo degli sponsor sarà riportato sul materiale cartaceo, eventualmente prodotto, relativo al progetto.

APPENDICE

Descrizione del progetto

Riassunto:

I trattamenti oncologici ad oggi disponibili per la cura dei pazienti affetti da carcinoma polmonare, dalla chemioterapia alle terapie biologiche fino all'innovativa immunoterapia, possono essere accompagnati da specifici effetti collaterali, potenzialmente impattanti sulla qualità di vita dei pazienti e sulla possibilità di proseguire le cure. La gestione di tali collateralità richiede un approccio multidisciplinare tempestivo ed efficace.

Inoltre, lungo tutto il percorso della malattia, il paziente affetto da tumore del polmone può manifestare bisogni fisici, funzionali, psicologici, che condizionano in modo preponderante la sua qualità della vita e quella del suo nucleo familiare. Recentemente diverse evidenze hanno suggerito l'importanza di adottare un modello di cura centrato sui bisogni quotidiani del paziente, anche fuori dall'ospedale, al fine di ottenere un beneficio sia in termini di qualità della vita che di outcomes oncologici.

Un modello organizzativo capace di assicurare ai pazienti oncologici un intervento assistenziale di presa in carico globale deve essere adeguato, tempestivo, efficace, efficiente, sicuro e deve pertanto fondarsi su gruppi di lavoro interdisciplinari e multiprofessionali, in cui le diverse figure co-operino in stretta integrazione specialistica. In tal senso, il presente progetto si basa sulla presa in carico globale del paziente, con un approccio simultaneo integrato sin dalla diagnosi, al fine di rispondere precocemente ai bisogni assistenziali che possono influenzare l'efficace realizzazione dell'iter terapeutico, identificando e correggendo potenziali fattori in grado di impattare sull' 'outcome' clinico dei pazienti.

L'assistenza fornita dal team FORCE si basa su un metodo scientifico rigoroso ed evidence-based in accordo alle più recenti linee guida nazionali e internazionali. Ciò consentirà di garantire al paziente il miglior percorso terapeutico possibile con le raccomandazioni a oggi disponibili.

Introduzione:

Il tumore del polmone rappresenta la seconda neoplasia più frequente e la principale causa di morte oncologica nei paesi industrializzati¹. Nonostante i miglioramenti significativi nell'iter terapeutico ottenuti grazie all'introduzione di nuove strategie di trattamento come le terapie a bersaglio molecolare e i farmaci immunoterapici^{2,3}, attualmente in Italia la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con carcinoma del polmone, considerati tutti gli stadi di malattia, resta modesta e pari a 15.8%⁴. Risulta pertanto cruciale il riconoscimento e la correzione precoce di condizioni che siano in grado di incidere negativamente sulla tollerabilità dei trattamenti e sugli *outcomes* a lungo termine e, di conseguenza, possano migliorare la qualità della vita e la prognosi di questi pazienti. A tal proposito, appare fondamentale la valutazione dei diversi sintomi fisici, psicologici e sociali che subentrano nell'evoluzione della malattia e che impattano in maniera preponderante sulla qualità della vita del paziente e del suo nucleo familiare.

Il primo aspetto di estrema rilevanza clinica è rappresentato dal riconoscimento e dalla gestione degli effetti collaterali, particolarmente quelli potenzialmente gravi e di difficile diagnosi legati all'immunoterapia. In tal senso, la disponibilità di uno staff integrato e multidisciplinare in cui i singoli specialisti coinvolti (oncologo, endocrinologo, dermatologo, gastroenterologo, etc.) si coordinino per la gestione di un paziente complesso, rappresenta una priorità.

Al momento della diagnosi, numerosi pazienti presentano una variabile compromissione dello stato di nutrizione^{5,6} e una ridotta qualità di vita⁷. Entrambi questi parametri si deteriorano poi nel corso dei diversi interventi terapeutici e l'andamento dello stato nutrizionale segue quello della qualità di vita⁸. Recenti evidenze suggeriscono inoltre come la malnutrizione proteico-calorica si associ a una maggiore mortalità e più frequente necessità di sospendere i trattamenti attivi in questa tipologia di pazienti¹ anche con l'utilizzo dei nuovi approcci terapeutici^{9,10}. La programmazione di una corretta gestione

nutrizionale, già all'esordio di malattia, costruita *ad hoc* sui fabbisogni del paziente e basata sulle evidenze scientifiche sembra possa prevenire il deterioramento dello stato di nutrizione e aumentare la tollerabilità ai trattamenti e potenzialmente il beneficio clinico che da essi deriva¹¹.

Come esplicitamente richiesto dalle linee guide internazionali (National Comprehensive Cancer Network - NCCN), nazionali (Piano Oncologico Nazionale 2010-2012 del Ministero della Salute e Documento Tecnico di Indirizzo 2011-2013) in ambito oncologico, e condiviso dalle Associazioni di pazienti (FAVO, AIMaC), l'assistenza psicologica per i pazienti oncologici costituisce un elemento imprescindibile del percorso terapeutico¹². Si tratta di persone che convivono a lungo con una malattia che tende a diventare cronica. Questi pazienti, come dimostra la letteratura, hanno rilevanti problematiche da un punto di vista emotivo¹³ e richiedono un approccio mirato e prolungato nel tempo. E' noto come la malattia oncologica e gli stati emotivi ad essa correlati incidano sulla qualità della vita affettiva, sociale e professionale¹⁴⁻¹⁵. In particolare, sono disponibili recenti evidenze riguardo ai disturbi della sfera sessuale¹⁶ e del sonno¹⁷. I disturbi psicopatologici, in particolare le condizioni depressive, sono fattori di rischio che possono dipendere dal peggioramento della qualità della vita, dall'aumentato rischio di disagio psichico nella famiglia, dalla ridotta aderenza ai trattamenti e dall'alterata relazione medico-paziente, con lo sviluppo di *abnormal illness behavior*. Elevati stati d'ansia possono causare dispnea, sintomo frequentemente riportato dai pazienti affetti da tumore al polmone con ripercussioni invalidanti sulla loro qualità di vita. Inoltre, i disturbi psicopatologici correlano con l'aumento dei tempi di recupero, di riabilitazione e di degenza, con l'efficacia degli interventi di cura somministrati, con il marcato aumento del rischio di suicidio.

Infine, frequentemente i pazienti affetti da cancro al polmone presentano una riduzione delle capacità fisiche salute-correlate, in particolare della fitness cardiovascolare, della forza e della massa muscolare, sia a causa della patologia oncologica stessa, ma anche delle sue terapie e dell'incremento della sedentarietà^{20,24}. Mantenere una buona condizione fisica dopo la diagnosi risulta di fondamentale importanza. La fitness cardiorespiratoria, cioè l'abilità del sistema cardiopolmonare di trasportare substrati e ossigeno adeguatamente ai muscoli scheletrici metabolicamente attivi, è risultato essere un predittore indipendente di mortalità nei pazienti con neoplasia polmonare²³. La medesima relazione si è osservata per quanto riguarda la forza e la massa muscolare²¹. L'esercizio fisico è un potente modulatore di questi tre parametri e anche nella popolazione oncologica, specificatamente nei pazienti con tumore polmonare, la pratica di attività fisica è associata a un miglioramento della fitness cardiorespiratoria, della forza e della massa muscolare. Inoltre, recenti e sempre più solide evidenze, mostrano come la programmazione di un esercizio fisico calibrato sulle condizioni psico-fisiche della persona aiuti a gestire alcuni effetti collaterali legati alla patologia, come la fatica cancro-correlata, nausea e vomito, disturbi del sonno, sintomi di ansia e depressione^{22,25}.

Recenti evidenze scientifiche suggeriscono come un approccio globale integrato, centrato sui diversi bisogni del paziente, migliori la sua qualità di vita e possa portare anche ad un prolungamento della sopravvivenza. A tal proposito, uno studio americano condotto in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule avanzato, ha evidenziato come l'aggiunta all'assistenza oncologica standard di un programma sistematico di cure palliative precoci (dedicato anche agli aspetti psicologici e nutrizionali) possa portare a un beneficio sulla qualità della vita ($p=0.03$), ma anche a un miglioramento della sopravvivenza globale ($p=0.02$).

Purtroppo però l'attenzione a questi aspetti rimane ancora largamente insufficiente nella pratica clinica nella maggior parte delle unità di oncologia.

<p>Obiettivi del progetto</p>	<p>Obiettivi:</p> <p>Il progetto FORCE si propone di realizzare un percorso simultaneo integrato di cura, riabilitazione nutrizionale, psicologica e di rieducazione fisica, basato sulle evidenze scientifiche, finalizzato a fornire la migliore assistenza possibile ai pazienti.</p> <p>Il nostro progetto ha l'obiettivo di:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Educare il paziente per una corretta e attenta rilevazione e gestione degli effetti collaterali, in particolare legati all'immunoterapia ➤ Fornire un team multidisciplinare a supporto del paziente e del suo nucleo familiare che intervenga tempestivamente anche a supporto della gestione degli EA ➤ Incrementare la compliance e tollerabilità ai trattamenti oncologici ➤ Rispondere ai bisogni assistenziali e del suo nucleo familiare ➤ Migliorare la qualità di vita ➤ Ridurre le complicanze mediche conseguenti a malnutrizione, sedentarietà, distress emotivo e psicopatologie quali ansia e depressione ➤ Alleggerire la pressione psicologica sul contesto familiare e dei caregiver ➤ Migliorare lo stato delle relazioni e del sostegno familiare, sociale e dei caregiver ➤ Migliorare l'efficacia complessiva delle cure oncologiche.
<p>Materiali e metodi</p>	<p>Il progetto verrà proposto a tutti i pazienti con diagnosi di tumore del polmone, candidati a trattamento oncologico afferenti all'U.O.C di Oncologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.</p> <p>I pazienti riceveranno una presa in carico globale, da parte di un team multidisciplinare costituito da una dietista-nutrizionista, una psico-oncologa e una chinesioLOGA, coordinate da un medico oncologo ricercatore universitario dedicato alla patologia polmonare.</p> <p>Figure coinvolte:</p> <p><u>Medico oncologo ricercatore universitario.</u> Questa figura ha il compito di identificare i pazienti, integrare i tre interventi assistenziali, intervenire nella gestione degli EA riportati dai pazienti. Si occuperà inoltre del coordinamento dell'attività scientifica e di ricerca, costituendo un database integrato che includerà tutti i dati che saranno oggetto di raccolta e di analisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dati demografici e clinici generali: età, sesso, diagnosi, stadio tumorale. ➤ Terapie oncologiche ed eventuale tossicità o complicanze relative. L'insorgenza di tossicità sarà valutata mediante la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versione 5.0 che fornisce uno standard per la descrizione degli eventi avversi indotti dai trattamenti oncologici e della loro severità. <p><u>Dietista-Nutrizionista,</u> con documentate competenze di nutrizione clinica nell'area oncologica. Questa figura seguirà la presa in carico nutrizionale che sarà parte integrante del percorso diagnostico terapeutico-assistenziale, personalizzata, dinamica e sempre finalizzato a prevenire e correggere la malnutrizione.</p> <p>In particolare, questa figura si occuperà di:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Screening nutrizionale con l'utilizzo del Nutritional Risk Screening 2002, effettuato al momento della diagnosi di malattia e ripetuto regolarmente lungo tutto il percorso terapeutico-assistenziale al fine di individuare precocemente i pazienti a rischio di malnutrizione ➤ Valutazione dello stato nutrizionale: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dati antropometrici (peso, altezza, BMI) e anamnesi ponderale, in particolare l'eventuale calo ponderale rispetto al peso abituale in buona

salute e nei 3-6 mesi precedenti la valutazione

- Determinazione della massa muscolare, valutata con scansioni di tomografia assiale a livello di L3, acquisita nell'ambito delle valutazioni cliniche di routine, metodica già validata dalla letteratura nei pazienti con carcinoma polmonare
- Stima dei fabbisogni calorico-proteici (stima del metabolismo basale mediante la formula di Harris-Benedict moltiplicato per un fattore di correzione di 1.5 ed 1.2 in caso di BMI >30 kg/m²; i fabbisogni proteici saranno pari ad almeno 1.5 g/kg di peso corporeo) e stima degli *intake* alimentari mediante *recall* delle 24 ore
- Sintomatologia impattante l'alimentazione e l'assorbimento di nutrienti: presenza di anoressia, disfagia, odinofagia, disgeusia, nausea, vomito, diarrea;
- Valutazione di Anoressia/Cachessia (A/CS), mediante la sottoscala A/CS (versione 4), del questionario Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy (FAACT), sistema di diagnosi e monitoraggio di appetenza/anoressia validato in campo oncologico
- Attività di counseling nutrizionale personalizzato, finalizzato all'ottimizzazione dell'introito calorico e proteico, attraverso strategie dietetico-comportamentali mirate al miglioramento ed alla risoluzione della sintomatologia presente, in accordo con le linee guida vigenti
- Monitoraggio nutrizionale.

Psico-oncologo/a. Questa figura curerà l'intervento psicologico che sarà personalizzato e permetterà di favorire la continuità terapeutica e assistenziale, con l'obiettivo di prevenire il distress psicologico conseguente alla patologia oncologica in atto.

Attraverso il colloquio clinico è importante indagare la consapevolezza e il vissuto di malattia con relativo livello di distress, la presenza di psicopatologia pregressa o attuale, lo stato delle relazioni e del sostegno familiare e sociale, le risorse personali e del contesto ambientale. Utilizzando un approccio basato sull'accettazione, in particolare per affrontare lo stigma legato alla diagnosi di neoplasia polmonare, e su strategie cognitive correlate all'accettazione come la defusione e l'azione guidata dal valore personale, ristrutturando a livello cognitivo le percezioni di auto-colpevolizzazione della malattia, ponendo attenzione alla componente centrale dell'intervento legata alla discussione delle paure e delle preoccupazioni legate al vissuto di malattia. Esempi di strategie sono il riconoscimento e l'allontanamento dei pensieri negativi; tecniche di visualizzazione; accettazione di vissuti dolorosi; riattivazione comportamentale e tecniche di rilassamento.

➤ Qualità della vita, mediante l'EORTC QLQ-C30 e l'EQ-5D index.

➤ Valutazione psicologica:

- Stress psicosociale, mediante il Distress Thermometer.
- Psicopatologia pregressa o attuale valutata mediante questionari per rilevare l'eventuale presenza di sintomi ansiosi e depressivi (rispettivamente STAI-Y e BDI II).

Chinesiologo/a. Questa figura dovrà rispondere all'obiettivo "sviluppare programmi per promuovere e diffondere la pratica dell'esercizio fisico, anche attraverso la prescrizione, nelle persone con patologie croniche", contenuto nel "macro-obiettivo 1" del Piano Nazionale della prevenzione 2014-2018 (l'ultimo attualmente disponibile), cercando di diffondere la pratica di uno stile di vita attivo e promuovendo i benefici sulla salute che derivano dall'esercizio fisico strutturato, nel periodo che segue la diagnosi.

L'intervento si concretizzerà attraverso una valutazione iniziale dei parametri fisici, quali:

- Fitness cardiorespiratoria mediante il "Six minute walking test (6MWT)"

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Forza muscolare mediante l'handgrip strength test, per valutare la forza degli arti superiori e il knee extension test, per testare la forza degli arti inferiori ➤ Massa muscolare valutata con scansioni di tomografia assiale a livello di L3, acquisita nell'ambito delle valutazioni cliniche di routine ➤ Misure antropometriche attraverso la raccolta di dati quali, peso, altezza e circonferenze di vita, fianchi, braccio e coscia ➤ Flessibilità utilizzando il "back scratch test" per gli arti superiori e il "sit and reach test" per gli arti inferiori ➤ Attuale quantità di attività fisica praticata utilizzando il "Godin Leisure Time Exercise Questionnaire" e l'accelerometro mono-assiale "Mywellness Key". <p>Tali valutazioni permetteranno di fornire un counseling personalizzato ed estremamente dettagliato, basato sulle attuali linee guida per l'esercizio fisico nella popolazione oncologica e finalizzato al miglioramento della funzionalità cardiorespiratoria, endocrina, neurologica, muscolare e psico-sociale dell'individuo. Inoltre, si potrà prevedere l'utilizzo da parte degli utenti di piccoli attrezzi, quali pedometro e fascia elastica, che permettano loro di monitorare e quantificare l'attività fisica svolta e li stimoli a mantenere uno stile di vita attivo.</p>
--	---

Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. <i>Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin</i> 2018; 68: 7-30 2. Lee CK, et al. <i>Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst</i> 2013;105:595-605 3. AIRTUM, <i>I numeri del cancro in Italia, 2018</i> 4. Ramos R, et al. <i>Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. Eur J Surg Oncol.</i> 2018 Apr 11. pii: S0748-7983(18)30995-8 5. Takamori S, et al. <i>Clinical Impact and Risk Factors for Skeletal Muscle Loss After Complete Resection of Early Non-small Cell Lung Cancer. Ann Surg Oncol.</i> 2018 May;25(5):1229-1236 6. Arrieta O, et al. <i>Nutritional Status, body surface, and low lean body mass/body mass index are related to dose reduction and severe gastrointestinal toxicity induced by afatinib in patients with nonsmall cell lung cancer. Oncologist</i> 2015; 20:967-974 7. Mohan A, et al. <i>High prevalence of malnutrition and deranged relationship between energy demands and food intake in advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer Care (Engl).</i> 2017 Jul;26(4) 8. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. <i>Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counseling! Clin Nutr</i> 2007;26(1):7-15 9. Nakao M, et al. <i>Immunological Status May Predict Response to Nivolumab in Non-small Cell Lung Cancer without Driver Mutations. Anticancer Res.</i> 2017 Jul;37(7):3781-3786 10. Sun H, et al. <i>Body mass index and exon 19 mutation as factors predicting the therapeutic efficacy of gefitinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer. Thorac Cancer.</i> 2016 Jan;7(1):61 11. Ministero della Salute, <i>Linee di indirizzo sui percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici, 2018</i> 12. Travado L, Breitbart W, Grassi L, et al. <i>2015 President's Plenary International Psycho-oncology Society: psychosocial care as a human rights issue- challenges and opportunities. Psychooncology</i> 2017;26(4):563-69. doi: 10.1002/pon.4209 [published Online First: 2016/08/18] 13. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. <i>Prevalence of depression, anxiety, and</i>
--------------	---

adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology* 2011;12(2):160-74. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70002-x [published Online First: 2011/01/22]

14. Hulbert-Williams N, Neal R, Morrison V, et al. Anxiety, depression and quality of life after cancer diagnosis: what psychosocial variables best predict how patients adjust? *Psycho-Oncology* 2012;21(8):857-67. doi: 10.1002/pon.1980
15. van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. *Psychosomatic medicine* 1997;59(3):280-93. [published Online First: 1997/05/01]
16. Dizon DS, Suzin D, McIlvenna S. Sexual health as a survivorship issue for female cancer survivors. *Oncologist* 2014
17. Hakim F, Wang Y, Zhang SX et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer research* 2014
18. Temel JS, et al. Early palliative care for patients with metastatic non small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 Aug 19;363(8):733-42
19. Muscaritoli M. et al. P; PreMiO Study Group. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget*. 2017 Aug 10;8(45):79884-79896.
20. Granger, C.L., et al. Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 83, 292-299 (2014).
21. Kilgour, R.D., et al. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 21, 3261-3270 (2013).
22. Salhi, B., et al. The effect of radical treatment and rehabilitation on muscle mass and strength: a randomized trial in stages I-III lung cancer patients. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 84, 56-61 (2014).
23. Jones, L.W., et al. Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 76, 248-252 (2012).
24. Cavalheri, V., et al. Impairments after curative intent treatment for non-small cell lung cancer: a comparison with age and gender-matched healthy controls. *Respiratory medicine* 109, 1332-1339 (2015).
25. Edvardsen, E., et al. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomized controlled trial. *Thorax* 70, 244-250 (2015).