

## Cancer-related fatigue: i trattamenti non farmacologici e le nuove linee guida

**Annalisa Giacalone**

Psicologa psicoterapeuta  
Pordenone

### Riassunto

La fatigue affligge tra il 20 e il 95% della popolazione oncologica. È presente in tutte le fasi di malattia attiva, nella fase di follow-up e nella fase di lungo sopravvivenza. Pur essendo tra i sintomi meno riferiti dai pazienti, ne peggiora pesantemente la qualità di vita e impedisce una aderenza ottimale alle cure sanitarie. Di eziologia multifattoriale, il trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) implica un approccio a sua volta multifattoriale, farmacologico e non farmacologico, che si basi su una corretta valutazione del sintomo e delle cause predisponenti (per es., anemia, squilibri endocrini, metabolici o dell'umore).

Di seguito verranno discussi i principali trattamenti non farmacologici per la gestione della CRF.

*Parole chiave.* *Fatigue, cancro, trattamenti non farmacologici.*

### Summary

#### **Cancer-related fatigue: non pharmacological approaches and new guide lines**

One of the most common and debilitating symptoms experienced by cancer patients – and cancer survivors, too – is the fatigue (incidence 20-95%). Cancer-related fatigue (CRF) involves all the phases of the illness going on even after the end of treatments. It may worsen the quality of life, forcing to give up the treatments and increasing the health care cost. Research has showed that CRF has a multi-factorial aetiology that involves a suitable pharmacological and non-pharmacological treatments based on the right evaluation of the symptom fatigue and the pre-existing causes (anaemia, endocrine, metabolic and mood disorders).

This paper aims to give a brief overview of non-pharmacological approaches to cancer-related fatigue.

*Key words.* *Fatigue, cancer, non-pharmacological treatments.*

### Introduzione

Lo spostamento di obiettivo da mera sopravvivenza ad attenzione per la qualità di vita dei pazienti oncologici, iniziato nella seconda metà del secolo scorso, ha originato un interesse via via più ampio per gli effetti collaterali dei trattamenti antineoplastici e, di conseguenza, la gestione efficace dei sintomi. Tra i sintomi più frequentemente riferiti dai

pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, radioterapia, trapianto di midollo osseo o trattamenti biologici vi è la fatigue, termine anglosassone ormai diventato di uso comune tra gli addetti ai lavori, meno tra i pazienti che preferiscono riferire questo sintomo con i termini di "stanchezza" o "spossatezza".

Concetto multidimensionale, il sintomo fatigue è stato descritto come alterazione/mancanza di energia percepita, capacità mentale e stato psicologico lungo un continuum che va da stanchezza a spossatezza a esaurimento.

Come sindrome, la cancer-related fatigue (CRF) identifica un persistente e disturbante senso di stanchezza o spossatezza fisica, emotiva e/o cognitiva, correlata alla malattia oncologica o ai suoi trattamenti, che non è proporzionale alla recente attività e interferisce con la gestione della vita quotidiana<sup>1</sup>. Si noti che lo stesso termine viene usato anche per la fatigue riferita dai pazienti a distanza di mesi o anni dalla fine dei trattamenti.

La CRF è oggi considerata un serio e complesso problema. In letteratura, la prevalenza della CRF nella popolazione oncologica varia tra il 20-95%, a seconda degli strumenti utilizzati per la misurazione<sup>2-4</sup>. Nel 40% dei pazienti è presente già al momento della diagnosi, l'80% dei pazienti sottoposti a chemioterapia e il 90% di quelli trattati con radioterapia ne soffrono durante i trattamenti<sup>4</sup>; il 20-40% dei *survivor* ne soffre a distanza di anni dalla fine dei trattamenti<sup>5,6</sup>. I pazienti la descrivono come il sintomo più invalidante, anche rispetto a dolore nausea e vomito, in quanto ne peggiora notevolmente l'aderenza ai trattamenti e la qualità di vita.

Nonostante la prevalenza e l'impatto negativo della CRF, la fatigue è spesso sottovalutata dai pazienti, che tendono a non riferirla adeguatamente al proprio medico, e sottostimata e sotto trattata dai clinici. Una possibile barriera al corretto riconoscimento e trattamento della CRF è la mancanza di informazioni riguardo all'eziologia di questo sintomo, ai fattori di rischio e quali sono gli approcci più efficaci.

Il trattamento della CRF comporta, infatti, una corretta diagnosi differenziale tra i fattori e le comorbilità che possono causare fatigue, quali l'anemia, gli squilibri endocrino-metabolici, o i fattori psicologici (ansia e depressione), o alterazioni dello stato funzionale (figura 1). Spesso non è possibile identificare specifiche cause per la CRF nei pazienti in trattamento antineoplastico, ad eccezione della malattia o degli stessi trattamenti. Il moderno approccio per il trattamento della CRF combina interventi di tipo farmacologico<sup>7</sup> e non farmacologico.

**Figura 1. Fattori eziologici della CRF.**



## Gli interventi non farmacologici

### Attività fisica

L'effetto dell'esercizio fisico sulla fatigue è senza dubbio l'intervento non farmacologico oggetto di maggiore attenzione da parte dei ricercatori. La letteratura riporta numerosi studi: trial clinici, studi randomizzati, metanalisi e review. Il razionale che sostiene questi studi ritiene che la prolungata ed eccessiva inattività inneschi rapidamente un circolo vizioso che genera ipotrofia muscolare e, aggravando la affaticabilità, spinga il paziente a una ulteriore riduzione dell'iniziativa psicomotoria. Con l'esecuzione di sequenze di esercizi fisici preordinati si può interrompere questo circolo vizioso e potenziare la resistenza e/o la capacità fisica/aerobica allo sforzo del paziente. Una migliore performance muscolare genera ottimismo e accresce l'interesse per l'attività fisica con conseguente ipertrofia muscolare.

Negli ultimi quattro anni sono state pubblicate numerose review e metanalisi sull'attività fisica nel trattamento della CRF<sup>8-20</sup>. Sotto il nome di attività fisica, gli studi analizzati riportano qualsiasi movimento che coinvolga i muscoli dello scheletro: dall'attività occupazionale (esercizio fisico fatto al lavoro), all'attività casalinga, all'attività ricreativa. L'attività fi-

sica varia nel grado di intensità, da leggera (svolgere lavori domestici) a vigorosa (corsa).

A causa dei diversi strumenti utilizzati per misurare la fatigue, gli studi analizzati riportano livelli diversi di efficacia. Nel complesso, l'esercizio fisico ha dimostrato un effetto positivo nel ridurre la fatigue durante e dopo le cure antineoplastiche, ma la media della misura dell'effetto di -0,27/-0,38 indica una efficacia moderata<sup>20</sup>.

Inoltre, la maggior parte degli studi ha preso in considerazione pazienti affette da tumore al seno in trattamento o post-trattamento, rendendo difficile estendere i risultati ottenuti all'intera popolazione oncologica<sup>9</sup>. Ciò nonostante, la letteratura suggerisce che iniziare o conservare un adeguato livello di attività fisica può ridurre la CRF durante e dopo i trattamenti. Inoltre, eseguire gli esercizi sotto la supervisione di un insegnante è risultato essere un intervento più efficace nel tempo rispetto all'attività fisica eseguita a casa dopo aver ricevuto uno specifico training<sup>10</sup>.

L'intensità di esercizio fisico raccomandata è di 10-45/90-150 minuti da 3 a 7 giorni alla settimana (50-70% dell'attività cardiaca) di attività aerobica, quale camminare, andare in bicicletta, nuotare. Il potenziamento muscolare (2-3 sedute alla settimana di attività moderata, per es. sollevare pesi) è consigliato in aggiunta all'attività aerobica.

### Interventi psicosociali

Tre metanalisi<sup>16,21,22</sup> e una Cochrane review<sup>23</sup> hanno valutato gli interventi di tipo psicosociale nella riduzione della CRF riportando una riduzione della fatigue, con una misura media dell'effetto di -0,10/-0,30, indicativa di scarsi/moderati benefici<sup>20</sup>. Diversi tipi di interventi sono stati inclusi in questa categoria:

- counseling e interventi educativi miranti a fornire al paziente informazioni sulle differenze tra CRF e stato normale di stanchezza, evoluzione della CRF;
- interventi psicoeducativi che, attraverso l'analisi delle cause e dei fattori contribuenti, si propongono di modificare il comportamento errato del paziente;
- tecniche di risparmio energetico, cioè raccomandazioni mirate per ottimizzare i livelli di attività fisica e il riposo;
- tecniche di addestramento motivazionale.

Il risparmio energetico, per esempio, insegna al paziente a esaminare le attività giornaliere per trovare modalità di esecuzione che riducano la quantità di energia necessaria per la loro esecuzione, eliminare o posticipare alcune attività, alternare periodi di riposo all'attività fisica per conservare/rigenerare l'energia e scoraggiare l'inattività.

La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) si propone di interrompere il circolo vizioso, tra fattori cognitivi, ambientali, psicologici, comportamentali e psicologici, che perpetua i sintomi e la disabilità, fungendo da ostacolo alla guarigione, riformulando convinzioni e comportamenti erronei del paziente (figura 2).

In uno studio multicentrico randomizzato su 147 pazienti, non in terapia da tre mesi, assegnati a due diversi gruppi (attività aerobica + resistenza muscolare + CBT, attività aerobica + resistenza muscolare), van Weert et al. hanno trovato che la CBT non aggiunge alcun beneficio alla riduzione della CRF rispetto alla sola attività fisica<sup>24</sup>.

### Interventi di medicina integrativa

Sotto il nome di interventi mente-corpo viene inclusa una moltitudine di tecniche diverse che si focalizzano sull'integrazione tra cervello, mente, corpo e comportamento e sulle modalità con cui i fattori emozionali, mentali, sociali, spirituali e comportamentali influenzano in modo diretto la salute. Esempi sono il rilassamento, l'ipnosi, l'imagerie, la meditazione, lo yoga, l'agopuntura, il Qigong, il Reiki, la massoterapia, la *mindfulness-based stress reduction*, la musicoterapia. Lo scopo che queste tecniche si prefiggono è fornire al paziente la conoscenza e le abilità per gestire i sintomi e raggiungere un personale controllo su di essi.

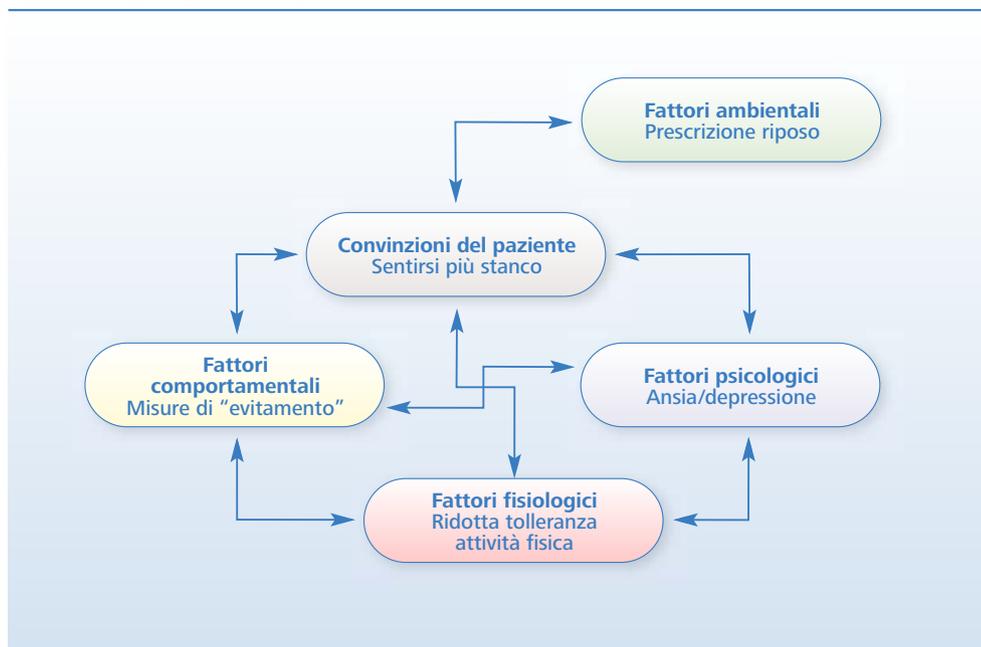
Nel 2010 Mitchell<sup>25</sup> e Kwekkeboom<sup>26</sup> hanno pubblicato due revisioni della letteratura in argomento. La ricerca ad ampio spettro, condotta sui principali motori di ricerca, ha prodotto solo pochi studi open-label e/o non controllati condotti su esigui numeri di pazienti. Molti degli studi valutavano l'efficacia dell'intervento non sulla CRF ma su cluster di sintomi comprendenti il dolore e i disturbi del sonno oltre alla fatigue.

I risultati, preliminari, indicano una possibile efficacia di queste tecniche nella riduzione della fatigue. Sono necessari ulteriori studi, condotti con maggior rigore scientifico, per stabilire quali interventi sono effettivamente efficaci nella riduzione della CRF e con quale intensità.

### Le linee guida

I pazienti oncologici non sono tutti uguali, ciascun paziente cambia durante il proprio percorso di cura. Non è possibile prescrivere o suggerire interventi non farmacologici per la gestione della CRF prescindendo da una attenta valutazione delle condizioni fisico/cliniche di ogni paziente. Ad esempio, i pazienti affetti da comorbidità, da poco sottoposti a intervento chirurgico invasivo, con specifici malfunzio-

Figura 2. Terapia cognitivo-comportamentale e CRF: il circolo vizioso.



namenti fisici o anatomici, necessitano di programmi di esercizi personalizzati. Inoltre, l'attività fisica e alcuni trattamenti mente-corpo devono essere prescritti con attenzione nei pazienti con metastasi ossee, trombocitopenia, anemia, febbre o in fase infettiva<sup>8</sup>.

Ma allora, qual è il giusto approccio per il trattamento della CRF?

Per rispondere alla richiesta di linee guida per la corretta prescrizione di programmi di esercizi fisici adatti alla popolazione oncologica, nel 2010 l'American College of Sports Medicine ha pubblicato ampie ed esaustive linee guida per il trattamento della CRF, suddividendoli in base alle caratteristiche e alla fase della malattia oncologica. Le principali raccomandazioni, per i pazienti in trattamento e per i survivors, sono:

- rivolgersi agli esperti per impostare un corretto programma di esercizi,
- iniziare il programma di esercizi con moderazione, intensificando gradatamente la durata e l'intensità dello sforzo,
- combinare esercizi aerobici con esercizi di potenziamento muscolare.

Queste linee guida integrano quelle del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), emanate con l'intento di fornire indicazioni utili ai clinici e per implementare l'attenzione verso la gestione della qualità di vita dei pazienti oncologici e dei survivors. Aggiornate ogni anno, le linee guida NCCN<sup>1,28</sup> raccomandano di:

- valutare tutti i pazienti per la fatigue nella prima visita, durante le cure e la fase di follow-up,
- trattare tutti i pazienti che risultano avere CRF, indipendentemente dalla fase in cui si trovano (in trattamento, post trattamento, no trattamento, fine vita),
- valutare e trattare le comorbilità (dolore, insonnia, depressione).

Come interventi farmacologici e non farmacologici per la CRF, le linee guida NCCN raccomandano il risparmio energetico, una adeguata attività fisica e gli interventi psicosociali; la terapia con psicostimolanti deve essere valutata in aggiunta all'intervento non farmacologico e qualora ve ne siano le indicazioni.

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO), ad aprile 2014, ha pubblicato le proprie linee guida evidence-based sulla valutazione e il trattamento della fatigue nei pazienti e nei survivors.

In sintesi, possono essere così riassunte:

- potenziare gli interventi educativi del personale sanitario, dei pazienti e dei familiari nel riconoscimento della CRF (differenza tra stanchezza e CRF, cause e fattori contribuenti la CRF, persistenza della CRF anche dopo la fine delle cure antineoplastiche),
- attuare screening regolari nei pazienti con età  $\geq 18$  anni affetti da tumore e trattati con intento curativo, in remissione clinica, dopo la fine delle terapie o nei pazienti liberi da malattia in trattamento di mantenimento al fine di valutare e trattare quanto prima la CRF,
- promuovere trattamenti della CRF di comprovata efficacia: attività fisica (150 min. di esercizi aerobici moderati

alla settimana + 2/3 sedute di potenziamento muscolare), interventi psicosociali (CBT, interventi psicoeducativi), interventi di medicina integrativa (yoga, agopuntura),

- rivolgersi sempre ad un esperto in materia per la prescrizione dell'intervento più adatto.

Un utile algoritmo per il trattamento della CRF si trova in Koornstra, 2014<sup>12</sup>.

### Cosa ricordare

- La fatigue è un sintomo invalidante che colpisce la maggior parte dei pazienti oncologici prima, durante e dopo la fine delle cure.
- Tutti i pazienti devono essere valutati per la CRF durante tutto il decorso della malattia e nei follow up.
- Il trattamento della fatigue deve tenere conto delle caratteristiche psico-fisiche e cliniche dei pazienti e dei suoi bisogni.
- Utilità degli interventi psicoeducativi per pazienti, familiari e personale sanitario.
- Promozione di una adeguata attività fisica: camminare a velocità moderata/sostenuta.
- Sono necessari nuovi studi per la corretta valutazione di tutti gli interventi non farmacologici per la CRF. •

### Bibliografia

1. National Comprehensive Cancer Network: clinical practice guidelines in oncology, Cancer-related fatigue, version 1.2014. [www.nccn.org/professional/physicians/PDF/fatigue.pdf](http://www.nccn.org/professional/physicians/PDF/fatigue.pdf) (accessed 18 Aug 2014).
2. Donovan KA, McGinty HL and Jacobsen PB. A systematic review of research using the diagnostic criteria for cancer-related fatigue. *Psychoncology* 2013; 22: 737-44.
3. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer* 2004; 91: 822-8.
4. Hoffman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007; 12: 4-10.
5. Knobel H, Havard JJ, Lund MB, et al. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3226-33.
6. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol* 2002; 13: 589-98.
7. Giacalone A, Quitadamo D, Zanet E, et al. Cancer-related fatigue in the elderly. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2899-911.
8. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, et al. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010; 4: 87-100.
9. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD006145.
10. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, et al. Exercise recommendations for cancer-related fatigue, cognitive impairment, sleep problems, depression, pain, anxiety, and physical dysfunction: a review. *Oncol Hematol Rev* 2013; 8: 81-8.

11. Barsevick AM, Irwin MR, Hinds P, et al. Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. *JNCI* 2013; 105: 1432-40.
12. Koornstra RHT, Peters M, Donofrio S, et al. Management of fatigue in patients with cancer: a practical overview. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:791-9.
13. Arnold M, Taylor NF. Does exercise reduce cancer-related fatigue in hospitalized oncology patients? A systematic review. *Onkologie* 2010; 33: 625-30.
14. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, et al. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 123-33.
15. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, et al. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 208-21.
16. Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HAS, 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: 115-23.
17. McMillian EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36: 892-903.
18. Fong DY, Cho JW, Hui BP, et al. Physical activity for cancer survivors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012; 344: e70.
19. Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2012; 43: e1-24.
20. Bower JE. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; epub ahead of print. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
21. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, et al. Systematic review and meta-analysis of psychosocial and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* 2007; 26: 660-7.
22. Kangas M, Boubjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* 2008; 134: 700-41.
23. Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen CA, et al. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD006953.
24. van Weert E, May AM, Korstjens I, et al. Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Psys Ther* 2010; 90: 1413-25.
25. Mitchell SA. Cancer-related fatigue: state of the science. *PMR* 2010; 2: 364-83.
26. Kwekkeboom KL, Cherwin H, Lee JW, et al. Mind-body treatments for the pain-fatigue-sleep disturbance symptom cluster in persons with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 126-38.
27. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1409-26.
28. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology, Survivorship, version 1.2014. [www.nccn.org/professional/physicians/PDF/survivors.pdf](http://www.nccn.org/professional/physicians/PDF/survivors.pdf) (accessed 18 Aug 2014).
29. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1840-50.