



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **Università degli Studi di Genova**

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-

Infantili

### **Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

# **La gestione fisioterapica dei pazienti post terapia oncologica di capo e collo.**

## **Una revisione della letteratura**

Candidato:

FT Federico Fontana

Relatrice:

FT, OMPT Frédérique Chiampo



# INDICE

ABSTRACT.....	2
1 INTRODUZIONE.....	4
1.1 Epidemiologia.....	4
1.2 Eziologia.....	4
1.3 Patofisiologia.....	8
1.4 Stadiazione.....	8
1.5 Trattamento.....	10
1.5.1 Cenni di trattamento medico.....	10
1.5.2 Il contesto riabilitativo e il ruolo della fisioterapia.....	11
1.6 Scopo della revisione.....	17
2 MATERIALI E METODI.....	20
2.1 Obiettivi e quesito della ricerca.....	20
2.2 Elaborazione del PICO.....	20
2.3 Criteri di inclusione.....	20
2.4 Criteri di esclusione.....	21
2.5 Strategia di ricerca.....	21
2.6 Valutazione della validità degli studi.....	22
3 RISULTATI.....	23
3.1 Processo di selezione.....	23
3.2 Estrazione degli studi.....	24
3.3 Focus su scale valutative.....	29
3.4 Caratteristiche degli studi.....	31
3.5 Rischio di bias negli studi.....	32
3.6 Sintesi dei risultati.....	33
3.6.1 Fatigue.....	33
3.6.2 Dolore.....	34
3.6.3 Qualità della vita (QoL).....	34
3.6.4 Funzionalità del rachide cervicale.....	36
4 DISCUSSIONE.....	38
4.1 Limiti e implicazioni per la ricerca.....	43
5 CONCLUSIONI.....	44
5.1 Key Points.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	46
APPENDICE.....	53

## **ABSTRACT**

### **Background:**

I tumori del distretto cranio-cervicale sono rari ed hanno un'incidenza di circa il 3% nel mondo occidentale. Essi, tuttavia, affliggono un distretto chiave, sede di importanti e delicate strutture anatomiche. Da qui la difficoltà dovuta alla grande varietà e complessità dei quadri clinici che possono andare a configurarsi nel paziente sottoposto a terapia oncologica; sia essa chemioterapica, radioterapica o chirurgica, impiegate singolarmente o in combinazione tra loro.

Tali trattamenti possono avere effetti avversi e delineare scenari di dolore, fatigue, ridotto ROM cervicale dovuto a reazione cutanea e dei tessuti molli del collo, formazione di secrezioni verdi e viscosi nelle alte vie respiratorie che possono dare adito a infezioni, deficit del nervo facciale, linfedema, alterazione della fonazione e deglutizione, trisma; senza contare il pesante impatto psicologico che può avere il paziente vedendo trasformata o sfigurata la propria immagine.

Il trattamento fisioterapico si collocherà quindi all'interno di un trattamento multimodale e multiprofessionale che prende in carico il paziente oncologico, andando talvolta a modificarsi in base all'intervento riabilitativo richiesto e costruito sul paziente.

### **Obiettivo della tesi:**

La revisione si prefigge di indagare l'effetto dell'intervento riabilitativo fisioterapico su fatigue, dolore, qualità della vita e funzionalità del rachide cervicale nei pazienti che sono stati sottoposti a trattamento oncologico nel distretto cranio-cervicale.

### **Metodi:**

È stata condotta una revisione della letteratura tramite ricerca bibliografica degli articoli presenti nelle banche dati di Pubmed, PEDro, Cochrane.

Sono stati presi in considerazione RCT, Meta-Analisi e revisioni sistematiche, eleggendo articoli redatti in lingua inglese.

Al termine della ricerca è stata fatta una sintesi qualitativa degli studi.

La qualità della metodologia di ogni studio è stata saggiata mediante lo strumento "Risk of bias Tool (RoB 2)" della Cochrane Collaboration.

### **Risultati:**

La ricerca degli studi è iniziata ad ottobre 2021 e il processo di scrematura, tramite diagramma di flusso basato sulle linee guida PRISMA statement, è avvenuto da febbraio a marzo 2022.

Un totale di 274 articoli è stato identificato mediante ricerca nelle banche dati elettroniche.

Tra questi, sono stati selezionati 238 studi di possibile interesse per l'elaborato, attraverso la lettura di titoli e abstract. Precedentemente si è provveduto ad eliminare i duplicati comparsi più volte durante la ricerca nei diversi database. Per ultimo sono stati reperiti i full-text e passati in rassegna per valutare l'eleggibilità sui criteri di inclusione ed esclusione stabiliti.

Al termine del processo di selezione i 9 articoli rimasti sono stati inclusi nella revisione e sono stati analizzati qualitativamente. Di questi, 6 sono RCT, 1 è un controlled randomized crossover, 2 risultano non randomized controlled trial, pubblicati dal 2013 al 2021.

**Discussione e risultati:**

La fisioterapia intesa come programma di esercizio fisico di rinforzo, congiunto ad allenamento aerobico, sembra avere un effetto migliorativo nella qualità della vita e nella fatigue del paziente trattato con radioterapia, chemioterapia, chirurgia o con combinazioni di queste, a seguito di tumore di capo e collo.

Il fisioterapista risulta fondamentale per la costruzione di un programma che il paziente può eseguire in autonomia. Non ci sono, infatti, differenze significative tra un programma svolto in autonomia o in ambiente ambulatoriale sotto la supervisione del terapeuta.

Le evidenze che esercizi attivi, il ricorso a stretching oppure un trattamento passivo eseguito dal fisioterapista, sono assai scarse per ciò che concerne il miglioramento significativo nella funzionalità del rachide cervicale e del dolore che affligge tale distretto.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Epidemiologia:

Tra tutti i tumori diagnosticati in Italia, quelli che affliggono il distretto anatomico di capo e collo si attestano al 3% circa. [81]

Ogni anno insorgono circa 172.000 nuovi casi, colpendo prevalentemente la popolazione maschile (131.000 casi all'anno). Gli uomini risultano essere a maggior rischio in tutte le sedi anatomiche all'interno del distretto capo-collo, passando da un rischio 10 volte maggiore per la laringe a 1,4 per i carcinomi delle ghiandole salivari.

L'incidenza annuale risulta essere di 18/100.000 abitanti, in linea con la casistica degli altri stati dell'Unione Europea. Tuttavia, all'interno del Paese, è presente un'eterogeneità di casistica: la frequenza aumenta di tre volte al nord rispetto al centro-sud.

Per ciò che concerne l'incidenza, essa aumenta con l'età; circa il 24% dei nuovi casi viene diagnosticato sopra i 70 anni di età, sia per le donne che per gli uomini. [1]

La stragrande maggioranza dei tumori di testa e collo sono tumori epiteliali (93%), mentre il 90% dei tumori maligni è dato dai carcinomi squamo-cellulari.

## 1.2 Eziologia:

Sebbene i tumori del capo e del collo comprendano un gruppo molto eterogeneo di neoplasie, è stato comunque possibile correlare la loro insorgenza con specifiche abitudini di vita, determinate attività lavorative o esposizioni ambientali o specifici vettori virali. [2] [3]

Nelle abitudini di vita, il fumo di sigaretta e l'alcool ricoprono un ruolo di grande peso e circa il 75% dei tumori è direttamente correlato ad essi. Si è riscontrato che la duplice assunzione risulta aumentare di 80 volte il rischio di carcinoma del cavo orale e di 12 volte quello della laringe rispetto ai soggetti che non bevono e non fumano. [4]. Proprio il fumo di sigaretta, da solo, è altamente correlato alle forme epiteliali di testa e collo, mentre l'abuso di alcool lo è per i tumori laringei, delle ghiandole salivari, del cavo orale e oro-ipofaringei.

Il fumo nei soggetti non bevitori affligge soprattutto la laringe ed il rischio di sviluppo di tumore diminuisce direttamente con la cessazione dell'abitudine di tabagismo fino ad avvicinarsi al rischio dei soggetti non fumatori dopo un periodo di 15 anni da tale termine.

Per ciò che concerne l'assunzione di bevande alcoliche, senza esposizione al fattore tabacco, esso è causa di sviluppo dei tumori laringei per circa il 7%.

Tra le abitudini di vita che possono esporre a rischio di insorgenza si può annoverare anche una dieta povera in vegetali e frutta fresca e ricca in carni rosse, oltre ad una scarsa igiene del cavo orale.

Sempre relativamente alla dieta, il sovrappeso o ancor di più l'obesità, sono fortemente correlati al rischio di tumori in sede di laringe, bocca e faringe. Sono condizioni associate a iperinsulinemia e ad alti livelli di estrogeni, che comportano una stimolazione della miosi e inibizione dell'apoptosi, favorendo dunque la proliferazione cellulare della tumorigenesi.

La stessa obesità inoltre stimola processi infiammatori coadiuvanti proliferazione.

Anche l'esposizione ambientale o professionale si è visto essere associata a tali tumori.

Nel dettaglio, il fumo della combustione di stufe a legna o a carbone risulta essere infatti un notevole fattore di rischio.

Per quello che riguarda l'esposizione professionale sono a rischio tutte quelle professioni che sottopongono il lavoratore ad inalazione di polveri o microparticelle. Tra questi vi sono i mestieri che espongono alle polveri del legno o alle polveri provenienti dalla lavorazione del cuoio o da lavorazione tessile o di lavorazione della silice, ma non solo: tutti quei lavori in cui vi è anche esposizione di metalli (nichel, cadmio) o fumi di saldatura, o esposizione a sostanze chimiche come formaldeide o clorofenoli fino all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

[5]

Circa le infezioni virali, le infezioni da papilloma virus (soprattutto HPV16 e HPV18) presentano un ruolo importante nelle neoplasie di orofaringe. [6][7][8]

In Italia l'HPV è ricondotto al 31% dei casi di neoplasie dell'orofaringe e in misura minore nei carcinomi del cavo orale e della laringe. [9]

Anche le infezioni da Epstein Barr Virus associato al consumo di vegetali non freschi, carne rossa e il pesce preparato secondo la salatura cantonese, comporta un aumento dell'incidenza tumorale nelle popolazioni nordafricane ed asiatiche. [10]

Per ultimo, l'età avanzata risulta essere fattore di rischio molto importante. L'abbassamento delle difese immunitarie (comune oltretutto anche nei pazienti immunodepressi da HIV+ o trapiantati [11][12][13]) gioca un ruolo fondamentale nell'aumento dell'incidenza di tumore; così come l'aumento di mutazioni indotta all'esposizione a lungo termine dei cancerogeni di fumo e alcool e la ridotta capacità di riparazione di DNA. [14]

La sopravvivenza di coloro che presentano HNC (Head and Neck Cancer), calcolata nella popolazione, ossia studiata in ogni paziente a cui è stata diagnosticata in una certa data, per tutte le età di insorgenza e che accede a tutti i tipi di ospedale, specializzato o generale, è riportata nei registri tumori di popolazione. In Italia, la sopravvivenza a 5 anni è superiore a quella della popolazione media europea. La percentuale a 1 anno, 3 anni e a 5 anni è dell'80%, del 63% e del 57%. [1]

La sopravvivenza dopo i 5 anni risulta essere assai peggiore nei pazienti anziani: 45% per gli uomini con più di 75 anni e 75% in quelli sotto i 45. Nel tempo si è assistito ad un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti italiani, passando dal 51% negli anni '90 a circa il 60% per le diagnosi dopo il 2010. Una tendenza in evoluzione rispetto alle decadi precedenti.

Purtroppo, bisogna sottolineare come la maggior parte dei pazienti con HNC arrivi alla diagnosi già in stadio avanzato, ossia con tumore ormai esteso alle sedi limitrofe alla lesione principale e/o con linfonodi adiacenti coinvolti e/o con metastasi a distanza. [15]

La riabilitazione diventa quindi più lunga e più presente con l'aumentare della stessa sopravvivenza. [82]

### 1.3 Patofisiologia:

Sono stati individuati i tumori più tipici di tale regione, con esclusione del tumore della tiroide poiché presenta delle caratteristiche peculiari che necessitano di differenti Linee Guida con conseguente trattamento diverso dagli altri tumori di questo distretto. La ghiandola tiroide, in virtù del suo ruolo nella secrezione ormonale, dà adito a quadri patologici che si discostano da quelli analizzati in questa tesi.

#### **Cancro delle cellule squamose:**

Come precedentemente accennato, la stragrande maggioranza degli HNC è dato dalla varietà a cellule squamose detta anche squamocellulare. La cancerogenesi inizia dall'epitelio normale con iperplasia ed evoluzione a displasia, carcinoma in situ (limitato dalla membrana basale e non invasiva) fino ad arrivare al cancro invasivo. Tali carcinomi a cellule squamose possono essere preceduti da varie lesioni precancerose (es. eritroplachia o leucoplachia). Il grading istologico dei carcinomi squamocellulari si basa sulla struttura, sul grado di differenziazione, polimorfismo nucleare e numero di mitosi [16]. Vengono poi considerati anche parametri, come la modalità e lo stadio di invasione, presenza di invasione vascolare e risposta cellulare. I carcinomi squamocellulari ben differenziati sono facilmente riconoscibili tramite osservazione di "perle epiteliali"

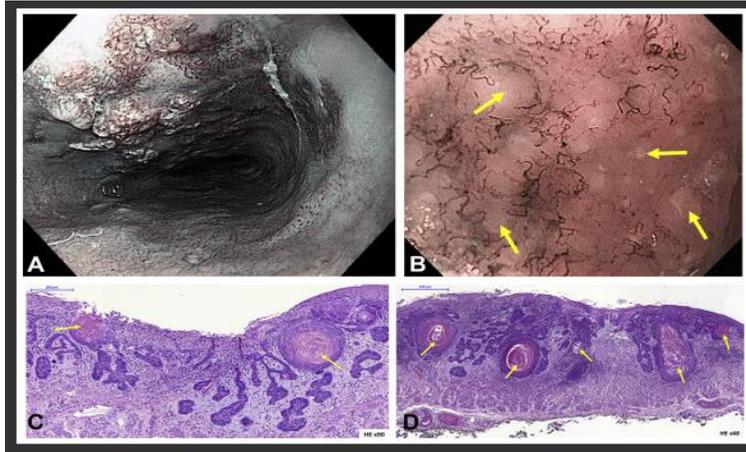


FIG. 1.3.1 [94]  
Esempi di “perle epiteliali” in  
fotografie e campioni istologici

Il carcinoma verrucoso è una variante di carcinoma a cellule squamose ben differenziato ed è un tumore di basso grado di malignità. La classica localizzazione di queste lesioni è la cavità orale (mucosa buccale e gengiva inferiore).

I carcinomi verrucosi sono neoplasie indolenti che possono mostrare caratteristiche maligne come l'interruzione della membrana basale senza veri segni di invasione. Le metastasi linfonodali regionali sono rare e l'istologia non è associata a metastasi a distanza.

Il carcinoma basaloide a cellule squamose è una variante aggressiva di carcinoma a cellule squamose. È fortemente associato a infezione da papillomavirus umano (HPV) [17] e presenta predilezione per cavo orale, orofaringe e laringe ma può verificarsi anche in altri siti al di fuori della testa e collo.

I carcinomi a cellule fusate, a cellule squamose adenoidi, adenosquamosi, a piccole cellule e simil-linfoepitelioma derivano sempre dalla superficie epiteliale, ma sono varianti meno frequenti rispetto al carcinoma a cellule squamose.

### **Cancro della rinofaringe:**

I carcinomi della rinofaringe e sono divisi per circa l'85% in tre tipi istologici principali secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il tipo I: carcinoma cellulare squamoso cheratinizzante; tipo II: carcinoma non cheratinizzante; tipo III: carcinoma linfoepitelioide indifferenziato.

Il tipo I rappresenta da un terzo a metà dei tumori nasofaringei ed è identificato da un comportamento locoregionale non dissimile da altri carcinomi squamocellulari della testa e del collo.

I tipi II e III hanno una maggiore propensione a creare metastasi distanti. Quando è presente un infiltrato linfocitario, viene dato il termine linfoepitelioma, e la distinzione patologica dal linfoma può risultare più difficile.

### **Cancro della cavità nasale e del seno paranasale:**

Il carcinoma a cellule squamose rappresenta oltre il 50% dei tumori del seno paranasale e delle cavità nasali, mentre il resto è costituito da tumori minori delle ghiandole salivari, adenocarcinomi e tumori neuroectodermici seno-nasali [18][19][20]. Il carcinoma a cellule squamose comprende due sottotipi istomorfologici di base: cheratinizzante tipico e non cheratinizzanti (carcinoma a cellule cilindriche, carcinoma di tipo transitorio). [21][22]

Gli adenocarcinomi sono relativamente più comuni tra i tumori del seno etmoidale e possono essere ampiamente classificati in sottotipi enterici e non enterici in base alla loro somiglianza con l'adenocarcinoma delle ghiandole intestinali.

### **Cancro della ghiandola salivare:**

I tumori delle ghiandole salivari rappresentano una notevole complessità di classificazione, che comprende più di 20 diverse istologie maligne. La situazione è ulteriormente aggravata dalla relativa rarità di diverse entità e perché potrebbe esserci un ampio spettro morfologico di diversità all'interno delle singole lesioni.

Il carcinoma mucoepidermoide (MEC) è la più comune neoplasia maligna delle ghiandole salivari, ed è il sottotipo predominante osservato nella ghiandola parotide [23]. Il MEC è un tumore epiteliale maligno che spesso mostra una crescita cistica prominente. Sono classificati istologicamente come di basso grado, grado intermedio e grado elevato. Il MEC di grado elevato è un tumore maligno aggressivo che metastatizza localmente. Sebbene il grado del tumore possa essere utile, lo stadio sembra essere un indicatore migliore della prognosi. [24][25]

Il carcinoma adenoide cistico (ACC) è il tumore maligno più comune nelle ghiandole salivari minori ed è un carcinoma molto aggressivo a crescita lenta e con scarsa risposta alla chemioterapia. [25][23][26][27][28]

## **1.4 Stadiazione:**

La stadiazione dell'HNC valuta l'entità della malattia e ne stabilisce la prognosi e la guida alla gestione.

Per tale stadiazione il sistema più comunemente usato è il sistema di classificazione TNM redatto da parte dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2002); dove T sta per grado di infiltrazione del tumore primitivo, N per coinvolgimento linfonodale, M per metastasi a distanza.

La stadiazione T è specifica per diversi siti anatomici nella testa e il collo, mentre la stadiazione N è comune a tutti i siti della testa e del collo eccetto rinofaringe.

<i>Stage Grouping</i>				<i>Neck Staging for All Head and Neck Sites Except for Nasopharynx Cancer</i>	
<b>STAGE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>N STAGE</b>	<b>DEFINITION</b>
0	Tis	N0	M0	NX	Regional lymph node cannot be assessed
I	T1	N0	M0	N0	No regional lymph node metastasis
II	T2	N0	M0	N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
III	T1-2/T3	N1/NO-1	M0	N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but no more than 6 cm in greatest dimension
IVA	T1-3/T4a	N2/NO-2	M0	N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
IVB	T4b	Nany	M0	N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
IVC	Tany	N3	M1	N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

*Abbreviations:* T, tumor; N, lymph node; M, metastasis.

FIG. 1.3.2.a: sistema di classificazione TNM (AJCC) e FIG. 1.2.3.b stadi linfonodali di tutti i tumori di testa e collo ad eccezione del cancro di rinofaringe [Cancer Rehabilitation Principles and Practice M.D.Stubblefield M.W.O'Dell, Demosmedical 2018]

La stadiazione clinica è valutata attraverso esame fisico, che spesso richiede un esame endoscopico, e attraverso studi radiografici. L'imaging in sezione trasversale con tomografia assiale computerizzata (TAC) del sito primario e/o la risonanza magnetica (MRI) del collo è utilizzato per valutare l'estensione locoregionale della malattia (stadi T e N), tranne in caso di tumori laringei T1 limitati alle corde vocali, dove c'è una bassa probabilità che l'imaging radiografico migliori la precisione di determinare la stadiazione clinica [29].

I polmoni sono il sito più comune di metastasi a distanza da HNC a cellule squamose e spesso viene utilizzata una radiografia del torace per valutare le metastasi a distanza al polmone.

La tomografia a emissione di fluorodesossiglucosio-positroni (FDG-PET) non viene eseguita di routine, ma è utile in determinate circostanze come il rilevamento di malattie dei linfonodi occulti, il rilevamento di recidive sottili e l'identificazione di un sito primario sconosciuto [30]. L'intento è quello di ricorrere alla PET quando le informazioni ottenute possono cambiare in poco tempo.

Nella malattia in stadio iniziale (T1-2, N0) il principale problema clinico è il controllo locale e regionale. Il rischio di metastasi a distanza è relativamente basso, sebbene per i tumori rinofaringei e i carcinomi indifferenziati deve comunque essere considerato anche negli stadi primitivi.

Il rischio di metastatizzazione ai linfonodi è strettamente correlato alla sede del tumore insorto (aree più o meno ricche di linfonodi) e in alcune aree esso aumenta in rapporto allo

spessore d'infiltrazione del tumore primitivo. Particolare attenzione al rischio è data per le neoplasie del cavo orale [31]. Ciò è stato particolarmente indagato in una metanalisi in cui si è identificato un cutoff maggiore ai 4mm come predittivo di maggior probabilità di diffusione linfonodale dei tumori della lingua [32].

Negli stadi III-IV, M0 il problema di metastasi deve essere maggiormente considerato, specialmente dopo i progressi terapeutici circa il controllo locoregionale della malattia.

Lo stadio IVc comprende un ampio spettro locoregionale di malattia avanzata con anche metastasi in sedi lontane.

La diffusione linfonodale è dunque l'evento più probabile per la grande maggioranza dei tumori epiteliali di testa e collo, seppur considerando l'ampia variabilità in base alla sede e alla fase della malattia.

## 1.5 Trattamento:

### 1.5.1 Cenni di trattamento medico:

Le decisioni terapeutiche devono essere attentamente identificate e individualizzate per ogni paziente da un team multidisciplinare.

Molti pazienti vengono trattati con la sola radioterapia, ma potrebbe essere necessaria la combinazione di radioterapia e chirurgia nelle fasi più avanzate, oppure il ricorso chemioterapia congiunta a radioterapia (chemioradioterapia). L'intervallo tra chirurgia e radioterapia dovrebbe essere il più breve possibile, idealmente meno di 6 settimane (Istituto Nazionale per l'Eccellenza Clinica [33], 2004). La combinazione ottimale di trattamenti per il singolo paziente dipende dalla sede e dallo stadio della malattia.

Negli stadi iniziali dei tumori cervico-facciali (T1 e T2, N0) è possibile ricorrere sia alla chirurgia che alla radioterapia, con risultati uguali per diverse sotto sedi.

Per gli stadi III e IVa l'opzione chirurgica è preferibile nei tumori che intaccano il cavo orale. Il ricorso alla chemio-radioterapia è stato saldamente supportato da numerosi risultati soprattutto nei carcinomi squamosi localmente avanzati; per i carcinomi dei seni paranasali e delle ghiandole salivari tale integrazione è ancora sperimentale.

È generalmente riconosciuto che la stadiazione del tumore determinerà il tipo di intervento chirurgico necessario [34]. L'obiettivo principale è la massima eradicazione della malattia ripristinando la forma e la funzione e migliorando la qualità della vita, ove possibile. Il tipo di intervento chirurgico eseguito può essere determinato da: sede e dimensione del tumore, presenza di metastasi e necessità di chirurgia ricostruttiva.

L'intervento chirurgico è complesso a causa della complicata anatomia di quest'area e del fatto che il tumore è spesso in prossimità di organi delicati.

L'obiettivo della radioterapia è mirare al tumore primario e ai linfonodi con apparente o sospetta metastasi. Per lo stesso motivo sopra citato, ciò è reso difficile dalla complessa anatomia della testa e regione del collo, con molti organi critici e sensibili alle radiazioni nelle immediate vicinanze al bersaglio. Limitare la dose di radiazioni ionizzanti ai tessuti non cancerosi farà sì di massimizzare quanto più il guadagno terapeutico. La dose di radiazioni ionizzanti erogata è determinata dall'estensione e dalla posizione del tumore primario. I regimi di trattamento variano a seconda della stadiazione clinica e della classificazione. La dose di trattamento (misurata in Gray, Gy) può variare da 40 a 70 Gy estendendosi da 20 a 35 giorni (2 Gy vengono erogati giornalmente su base settimanale di 5 giorni).

La chemioterapia può essere utilizzata in combinazione con la radioterapia per gli stadi avanzati di malattia, oppure può essere utilizzata come alternativa alla chirurgia immediata, (ad es. evitare la laringectomia totale per cancro ipofaringeo). La chemioterapia può essere somministrata prima di radioterapia (induzione) o in combinazione con radioterapia (concorrente) [35].

La gamma e la gravità degli effetti collaterali sperimentati da un individuo dipenderanno dal sito del tumore e dal trattamento somministrato. A causa della natura della malattia e dei tipi di trattamento erogati, la valutazione e l'intervento sono in continua ridefinizione e possono estendersi a periodo di mesi o addirittura anni [36]. Poiché la natura degli effetti collaterali è in continua ridefinizione, vi è una dimostrata necessità di supporto a lungo termine e valutazione di follow-up [37].

### 1.5.2 Il contesto riabilitativo e il ruolo della fisioterapia:

Con il termine "riabilitazione" si intende un processo finalizzato a consentire alle persone con disabilità di raggiungere e mantenere uno stato fisico, sensoriale, intellettuale, psichiatrico quanto più ottimale possibile; fornendo loro strumenti per adattare la propria vita ad un livello accettabile di indipendenza [38]. La riabilitazione non si concentra sul prolungamento della sopravvivenza, ma piuttosto su un miglioramento della qualità della vita (QoL) del paziente. Questo è anche l'obiettivo delle cure palliative.

La differenza tra riabilitazione e palliazione può risiedere nel fatto che la riabilitazione tenta di ristabilire le funzioni compromesse, mentre la palliazione si concentra su l'attenuazione dei sintomi.

Tradizionalmente, una volta esaurite le opzioni di trattamento del cancro, i pazienti passano alle cure palliative. La medicina palliativa, per la sua natura legata all'ambiente degli hospice, è stata sempre relegata all'assistenza terminale e alle cure di fine vita. [39] [40]

Il paziente oncologico, per la complessità intrinseca della natura della patologia, deve essere preso in carico da un gruppo multidisciplinare in cui più professionisti si intersecano a seconda delle esigenze e dei bisogni richiesti.

Il medico oncologo, l'infermiere riabilitativo, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, il protesista, il nutrizionista, il logopedista, lo psicologo, il consulente professionale, l'assistente sociale, operano sinergicamente per adoperarsi sugli impairment primari del paziente.

[41][42]

La riabilitazione si svolge in differenti fasi e forme.[43]

La terapia riabilitativa preventiva inizia subito dopo la diagnosi di cancro, dove non esiste una compromissione fisica significativa, ma con tale intervento si inizia sin da subito a prevenire la possibile perdita funzionale (pre-riabilitazione).

La riabilitazione riparativa è quella terapia diretta al ripristino completo della massima funzionalità per i pazienti che presentano menomazione e disabilità.

La terapia riabilitativa di supporto, invece, tenta di aumentare le capacità di cura di sé e la mobilità del malato di cancro con esercizi fisici per prevenire gli effetti dell'immobilizzazione, come ad esempio disturbi articolari, atrofia muscolare, debolezza generalizzata e ulcere.

La terapia riabilitativa palliativa mira ad aumentare o mantenere il comfort e la funzionalità dei pazienti con cancro terminale migliorando il loro benessere, donando sollievo dal dolore, evitando la compromissione delle articolazioni, menomazioni e piaghe da decubito e per fornire una minima autosufficienza.

Si è scoperto che la riabilitazione era spesso misconosciuta o sottoutilizzata nella popolazione studiata.[44] I motivi di tale lacuna possono includere la mancata identificazione degli impairment funzionali da parte del personale, la mancanza di un appropriato rinvio per riabilitazione, la scarsa consapevolezza dei servizi riabilitativi e la mancanza di conoscenza dei servizi tra i membri della famiglia o i caregiver. Queste barriere possono essere superate fornendo agli assistiti consigli ed educazione, avvalendosi della formazione specifica del personale clinico oncologico, il cui background in problemi riabilitativi e funzionali può essere limitato o sottovalutato.

È di primaria importanza che, dopo che le condizioni del paziente si sono stabilizzate e dopo la dimissione dall'ospedale, si considerino i servizi di riabilitazione: siano essi in regime ambulatoriale o domiciliare. Questo per mantenere ciò che si è svolto durante la degenza e per prevenire un ulteriore decondizionamento. Al momento, la stragrande maggioranza dei pazienti non viene mai inviata per il follow-up riabilitativo dopo la dimissione.

Il ruolo della fisioterapia nella riabilitazione dei tumori è poco chiaro e considerato, specialmente nei pazienti con HNC. È abbastanza comune quindi ritrovarsi deformità e disfunzioni residue nei pazienti con tumori del capo e del collo.

Il ruolo del fisioterapista nelle cure palliative include il lavoro sulle vie respiratorie, sui possibili sintomi e complicanze neurologiche, linfatiche, ortopediche, muscolo-scheletriche, oltre ad interventi legati al dolore.[45]

Gli interventi comuni che tradizionalmente il fisioterapista può essere richiamato a fare sono l'igiene posturale per la prevenzione delle piaghe da decubito; la riabilitazione neurologica in neuropatie periferiche; l'allenamento alla mobilità mediante esercizio tolleranza per il mantenimento fisico e l'indipendenza; mobilizzazioni passive/attive atte alla prevenzione delle retrazioni e programmi di allenamento progettati individualmente per mantenere lo stato di salute generale del paziente.[46]

I problemi che si verificano in relazione alla malattia e la sua riabilitazione variano con il tipo di cancro, lo stadio cancro e tipo di trattamento medico.[47]

Per quello che concerne al seguito di trattamento radioterapico, chemioterapico e chirurgico si sono suddivise le complicazioni in base alla terapia effettuata.

Nel particolare le complicanze date dalla radioterapia possono essere: danni alle strutture ossee, legamenti, tendini, muscoli, nervi, vasi linfatici e sanguigni. Tali danni collaterali possono risultare in acuto o svilupparsi e progredire anche dopo diverso tempo dal trattamento.

La chemioterapia, in generale, può dare: nausea, vomito, fatigue, mialgie, malessere generale, trombocitosipenia, anemia, osteoporosi e neurotossicità.

Infine, la chirurgia può portare a debolezza generale o locale, danni al sistema nervoso centrale o periferico, deficit di deglutizione o altri disordini muscoloscheletrici.

Tra le complicanze più comuni possono esserci disabilità di spalla e dolore cronico al collo a seguito di dissezione radicale del collo. [49][50][51][52][53]

Nella dissezione chirurgica radicale del collo possono essere recisi o asportati i muscoli sternocleidomastoideo e omoioideo, il nervo accessorio spinale, le vene giugulari anteriori, esterne o interne e l'arteria mascellare esterna, assieme ai gruppi linfatici nei triangoli posteriori o anteriori del collo. Di contro, una dissezione radicale modificata del collo rimuove gli stessi muscoli, vasi linfatici e la vena giugulare interna ma risparmia il nervo accessorio spinale. Mentre una dissezione funzionale del collo rimuove solo i vasi linfatici e risparmia tutti i muscoli, nervi e vasi.

Complicazioni acute sono infezioni della ferita e morbidità postoperatoria, come problemi cardiaci e trombotici. [54][55] Le complicanze tardive più comuni sono la disabilità alla spalla, il dolore alla spalla, ridotta mobilità cervicale e linfedema. [56][57][58] La diminuzione del

range di movimento cervicale (ROM), linfedema, deglutizione, apertura della bocca e la disabilità della spalla sono considerate complicanze tardive.

È bene considerare anche che in base alla sede di operazione o alla combinazione di tali terapie possono anche insorgere problemi alla vista, udito, gusto, olfatto, disfagia, disartria, xerostomia e difficoltà nella pervietà delle vie aeree. [48]

Possono inoltre svilupparsi complicazioni durante il periodo che intercorre tra la diagnosi e il trattamento primario, durante tutto il trattamento primario e durante il follow-up.

Nessuno di questi parametri sembra essere correlato alla riduzione della sopravvivenza, ma la maggior parte di essi è considerata associata a ridotta QoL.

La tabella, estrapolata dall'American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline [59], elenca e riassume i potenziali effetti fisici e psicosociali a lungo termine ed effetti tardivi associati a chirurgia, radiazioni e chemioterapia. Gli effetti a lungo termine sono problemi che si sviluppano durante il trattamento medico e persistono dopo il completamento del trattamento; mentre gli effetti tardivi sono problemi che si sviluppano o diventano evidenti dopo mesi o anni a seguito del completamento del trattamento medico. Considerando che esistono vari livelli di prova che dimostrano la presenza di questi effetti durante la sopravvivenza, ci sono informazioni limitate sull'intervallo di tempo tra l'esordio o la prevalenza nella fase post-trattamento tra i sopravvissuti.

Questo rende consapevoli di quanto eterogenei possano essere i quadri tra paziente e paziente e quanto sia difficile la presa in carico del paziente.

Tipo di trattamento	Effetti a lungo termine	Effetti tardivi
Chirurgia	Funzionalità della spalla: <ul style="list-style-type: none"> <li>● mobilità della spalla, dolore</li> </ul> Complicazioni nell'igiene orale: <ul style="list-style-type: none"> <li>● xerostomia</li> <li>● disfagia</li> <li>● infezioni orali</li> </ul> Effetti muscoloscheletrici: <ul style="list-style-type: none"> <li>● trisma</li> <li>● disfunzionalità del collo, dolore</li> <li>● retrazioni muscolari</li> </ul>	Anomalia dei nervi spinali Linfedema Neuropatia Radicolopatia cervicale
Radioterapia	Orofaringe: <ul style="list-style-type: none"> <li>● xerostomia</li> <li>● disfagia</li> </ul> Sistema neuromuscolare <ul style="list-style-type: none"> <li>● distonia cervicale</li> <li>● trisma</li> </ul> Apparato muscoloscheletrico: <ul style="list-style-type: none"> <li>● disfunzioni di spalla</li> </ul> Apparato tegumentario: <ul style="list-style-type: none"> <li>● dermatite da radiazioni</li> </ul> Sistema linfovascolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>● linfedema</li> </ul> Complicazioni della salute orale: <ul style="list-style-type: none"> <li>● xerostomia</li> <li>● infezioni orali</li> </ul>	Vista: <ul style="list-style-type: none"> <li>● cataratta prematura</li> </ul> Sistema cardiovascolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>● ostruzione della carotide</li> <li>● insufficienza dei barocettori</li> </ul> Orofaringe: <ul style="list-style-type: none"> <li>● xerostomia</li> <li>● disfagia</li> <li>● disartria</li> </ul> Apparato polmonare: <ul style="list-style-type: none"> <li>● fibrosi polmonare</li> </ul> Sistema neuromuscolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>● distonia cervicale</li> <li>● trisma</li> <li>● plessopatia brachiale</li> <li>● radicolopatia cervicale</li> </ul> Apparato muscoloscheletrico: <ul style="list-style-type: none"> <li>● osteonecrosi</li> </ul> Sistema linfovascolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>● linfedema</li> <li>● stenosi della carotide</li> </ul> Complicazioni sensoriali: <ul style="list-style-type: none"> <li>● perdita dell'udito</li> <li>● alterazione del gusto</li> <li>● problemi oculari</li> </ul>
Chemioterapia	Apparato neuromuscolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>● neuropatia sensoriale/motoria</li> <li>● atassia sensoriale</li> </ul>	Apparato neuromuscolare: <ul style="list-style-type: none"> <li>● anomalità cardiaca, cardiomiopatia</li> </ul> Altri effetti:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• disfunzioni del cammino</li> <li>• vertigine</li> </ul> <p>Altri effetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vampate di calore, sudorazione</li> <li>• aumento di peso, obesità addominale</li> <li>• fatigue</li> <li>• perdita di capelli</li> <li>• secchezza degli occhi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osteoporosi, fratture</li> <li>• sindrome metabolica</li> <li>• malattie cardiovascolari- aumento del rischio di infarto del miocardio</li> <li>• diabete, diminuzione di sensibilità all'insulina</li> <li>• aumento di colesterolo</li> <li>• aumento della massa grassa e diminuzione della massa muscolare</li> <li>• trombosi venosa</li> <li>• vertigine</li> <li>• problemi cognitivi</li> </ul>
--	--	--

#### Effetti tardivi ed effetti a lungo termine nella sfera psicosociale

- depressione, sintomi depressivi
- stress di natura multifattoriale dovuta all'esperienza psicologica, sociale, e/o di natura spirituale
- ansia, preoccupazione
- paura di ricadute
- preoccupazioni per il dolore
- preoccupazione per pensieri di fine vita, morte
- cambiamenti nell'attività sessuale o desiderio sessuale
- cambiamenti dell'immagine corporea (secondaria a chirurgia e radiazioni)
- cambiamento dell'immagine e percezione di sé
- difficoltà relazionali e sociali
- difficoltà nel ritorno al lavoro

[Nicole L. et al, American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. CA A cancer Journal for clinicians Vol 66, N 3, 2016; 203-39]

## 1.6 Scopo della revisione:

Di tutti i numerosi bisogni riabilitativi che può presentare il paziente con tumore del capo e del collo è stato scelto di indagare il ruolo che la fisioterapia può avere nella gestione del dolore, nella qualità della vita, nella fatigue e nella disfunzione del collo.

Si è quindi preferito restringere il campo a questi quattro bisogni poiché risultano tra i quadri più comuni e maggiormente riscontrabili in tali pazienti.

### **DOLORE:**

Fino al 60% dei pazienti, in qualsiasi fase del processo patologico, fa esperienza di un dolore significativo. [60]

La maggior parte del dolore può essere adeguatamente alleviato tramite analgesici orali. Tuttavia, in alcuni casi, non risulta possibile lenire tale dolore, risultando quindi un fattore di rischio di suicidio nei malati di cancro. [61]

In uno stesso paziente possono essere presenti molteplici disturbi dolorosi. La corretta individuazione della causa principale o delle cause simultanee risulta essere essenziale per il successo del trattamento.[62]

È stato scoperto che il 56% di pazienti adulti ha sofferto per almeno un mese di un dolore da moderato a severo [63]. La stessa ricerca ha messo in evidenza che il 55% aveva ricevuto analgesici su prescrizione con il 40% che assumeva forti dosi di oppioidi da soli o in combinazione con altri farmaci per il dolore. Tra quelli che avevano ricevuto la prescrizione degli analgesici il 63% ha sperimentato un dolore severo ed il 69% ha segnalato difficoltà nelle normali attività quotidiane a causa del dolore.

Il trattamento del dolore ovviamente implica un approccio multimodale che può includere la fisioterapia o la terapia occupazionale, farmaci e procedure interventistiche. [63]

Per quello che interessa la revisione, la fisioterapia può includere modalità proprie come l'esercizio terapeutico, le mobilizzazioni attive/passive, la graded activity, tecniche di rilassamento o di educazione posturale, TENS, impacchi caldo/freddo o massaggio. [42]

Le tecniche "hands-on" possono avere effetti su modelli comportamentali più complessi oltre che alla semplice percezione del dolore, sebbene ciò sia derivato solo da un ragionamento empirico. [64]

Usualmente gli esercizi aumentano la consapevolezza del soggetto sulla propria postura, pattern di movimento, sulla respirazione e sono progettati per aumentare la consapevolezza del paziente sulle aree da cui origina il dolore, oltre ad essere le basi per la rielaborazione attiva del dolore da parte del paziente [65]

## **FATIGUE:**

La fatigue (affaticabilità), è il sintomo più frequente e comune sperimentato dai malati di cancro. [62]

La prevalenza varia dal 70 al 100% a seconda del tipo di cancro e dello stadio e risulta essere correlato al fatto che i pazienti stanno ricevendo una terapia antineoplastica.

[66][67][68][69][70]

La fatigue riduce l'energia, la capacità mentale, lo stato funzionale e la resilienza psicologica dei malati di cancro.

Janaki et al [71] hanno valutato l'entità della fatigue nei pazienti riceventi radioterapia e quindi l'impatto sulla loro qualità di vita. La fatigue era presente nell'87,8% dei pazienti già inizialmente e si è vista aumentare man mano che procedeva il trattamento radioterapico con un culmine proprio nell'ultima settimana.

Gli esercizi di riabilitazione possono essere d'aiuto insieme ad esercizi più leggeri o lunghe passeggiate per superare la fatigue [72][73]. L'esercizio da blando a moderato, può aiutare a ritrovare l'energia e migliorare la qualità della vita. [74]

È comunque importante evitare troppo riposo o al contrario un sovraccarico di esercizio che potrebbe causare fatigue, consumando riserve di energia. La mancanza di esercizio, invece, può causare fatigue mediante il decondizionamento fisico. [75]

La revisione sistematica di Knols [76] ha esaminato l'efficacia dell'esercizio fisico nel migliorare il livello di funzionalità fisica e benessere psicologico in tutti i malati di cancro constatando che tale beneficio può essere fruito da tutti i pazienti sia durante che dopo il trattamento medico. Tuttavia, gli effetti benefici più specifici dell'esercizio fisico possono variare in funzione dello stadio della malattia, della natura del trattamento medico e dello stile di vita del paziente.

## **DISFUNZIONE CERVICALE:**

La progressiva fibrosi dei tessuti molli cervicali anteriori e posteriori può essere altamente problematica per i pazienti con tumore di capo e collo, soprattutto in quelli che ricevono radioterapia. [62] Si è visto come le complicazioni date dal trattamento radioterapico possono verificarsi anche anni dopo il trattamento medico.

È necessario mantenere il ROM cervicale quanto più funzionale possibile in tutti i piani di movimento e iniziare quanto prima sia durante che dopo i trattamenti radioterapici, con particolare attenzione allo stato di integrità della pelle. Anche per l'intervento chirurgico è necessario ripristinare il funzionale ROM cervicale, con attenzione ovviamente alla guarigione della ferita e della successiva cicatrice [77][61][63]

È da includere nel trattamento anche il rafforzamento dei muscoli più colpiti con attenzione al rinforzo degli estensori del collo.

Meritevole di attenzione per quel che riguarda il trattamento chirurgico è il coinvolgimento del nervo accessorio. Come già accennato esso può essere completamente risparmiato o soggetto a neuroprassia, assonotmesi o neurotmesi.[50][62] Inoltre, l'elettrocauterizzazione dei vasi sanguigni può compromettere l'afflusso di sangue ai vasanervorum, causando un danno ischemico [78]. Possono essere presenti specifici deficit come la paralisi del trapezio o una spalla dolorosa o limitata nel ROM, così come deficit a livello cervicale. Sebbene il distretto di collo e spalla sia in stretta correlazione e continuità, si è scelto in questa tesi di analizzare le disfunzioni legate esclusivamente al distretto cervicocraniale.

### **QUALITÀ DELLA VITA (QUALITY OF LIFE)**

Il termine "qualità della vita" (QoL) è spesso utilizzato nella ricerca riguardante la sopravvivenza dei pazienti con cancro.

A differenza di altri campi indagati, la qualità della vita non dipende esclusivamente dalla malattia o dal trattamento congiunto a essa.

I pazienti con diagnosticato il cancro del capo e del collo differiscono notevolmente in base ad età, sesso, stato socioeconomico ed accessibilità alle cure più avanzate.

La valutazione della QoL comprende outcome del paziente in modo olistico e include componenti sia fisiche che sociali ed emozionali associate a tale malattia. Le valutazioni della qualità della vita sono in genere dei risultati (outcome) soggettivi quantificabili, riportati dal paziente stesso. [79][80]

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 Obiettivi e quesito della revisione:

Per lo sviluppo e stesura di questa revisione sono state formulate le seguenti domande:  
“può l'intervento della riabilitazione fisioterapica o di qualsiasi tecnica da essa erogata avere effetto su fatigue, dolore, qualità della vita e funzionalità del rachide cervicale nei pazienti affetti da qualsiasi tumore che affligge il capo ed il collo?”

### 2.2 Elaborazione del PICO:

Nell'elaborare le strategie di ricerca, è stato utilizzato il modello PICO:

**P:** adulti sottoposti a trattamento chirurgico, radioterapico o chemioterapico su tumore che affligge il distretto di capo e collo.

**I:** fisioterapia, esercizio terapeutico, esercizio home-based supervisionato dal fisioterapista, qualsiasi tecnica manuale o fisioterapica.

**C:** /

**O:** effetto migliorativo sugli item indagati: fatigue, funzionalità del rachide, dolore e qualità della vita.

### 2.3 Criteri di inclusione:

Tipologia di studi: studi sperimentali o osservazionali che hanno lo scopo di evidenziare l'efficacia del trattamento di fisioterapia tramite utilizzo di tecniche o esercizi che si prefiggono il miglioramento degli item sopracitati.

Tipologia di partecipanti: uomini o donne adulti (>18anni) sottoposti a trattamento radioterapico, chemioterapico chirurgico o con combinazione di questi, a cui è stato diagnosticato un tumore del distretto capo-collo.

Tipologia di interventi: esercizio terapeutico, manovre fisioterapiche manuali più o meno selettive.

Tipologia di outcome: aumento della qualità della vita, diminuzione di dolore, aumento della funzionalità del rachide cervicale e diminuzione della fatigue dovuti al trattamento medico.

## 2.4 Criteri di esclusione:

- pazienti con età minore di 18 anni
- tumori che coinvolgono il SNC o condizioni neurologiche
- Studi non in lingua inglese o italiana
- Interventi basati su outcome primari diversi dalla riabilitazione muscoloscheletrica cervicale indagati (es. disfagia, trisma, riabilitazione di impairment di arto superiore, linfedema)
- Studi che indagano la pre-riabilitazione
- Studi che non indagano l'intervento erogato dal fisioterapista o da una figura ad esso assimilabile

## 2.5 Strategia di ricerca:

### **Ricerca elettronica:**

Sono stati eletti studi in lingua inglese. I database elettronici sono stati consultati a partire da novembre 2021. La ricerca è stata condotta consultando i database delle banche dati di:

Pubmed

Cochrane

PEDro

Sono stati considerati anche gli studi presenti nella bibliografia degli articoli selezionati, purché soddisfacessero i criteri di ammissibilità affinché si verificasse la rilevanza ai fini di ricerca.

L'intero processo è stato documentato tramite compilazione del PRISMA flow diagram presente nella sezione "RISULTATI".

### **Stringa di ricerca:**

È stata creata una specifica stringa di ricerca per il database PubMed, la quale ha compreso gli operatori booleani "AND" e "OR".

Si è optato per non inserire termini mesh all'interno della stringa poiché si è rilevato non produrre importanti risultati aggiuntivi.

**("head neck cancer\*" OR "HNC" OR "head neck neoplasm" OR "head neck tumor" OR "HNC" OR "head neck chemotherapy" OR "head neck radiotherapy" OR "head neck dissection") AND ("fatigue\*" OR "pain\*" OR "quality of life\*" OR "QoL" OR**

**"cervical function" OR "neck function" OR "functional capacity" OR "range of motion" OR "neck dysfunction") AND ("physical therapy" OR "physiotherapy" OR "therapeutic exercise" OR "exercise therapy" OR "manipulation" OR "manual therapy" OR "physical therapy speciality")**

Tramite Cochrane Library è stata eseguita una ricerca avanzata immettendo i termini:

["physiotherapy" OR physical therapy OR "therapeutic exercise" OR "manual therapy"]  
AND ["head and neck cancer" OR "HNC" OR "head and neck tumor" OR "head and neck neoplasm"] AND ["pain" OR "fatigue" OR "quality of life" OR "neck dysfunction" OR "neck function"]

La procedura utilizzata presso la banca dati PEDro ha previsto una ricerca semplice tramite l'inserimento dei termini: "head neck cancer physical therapy", "head neck cancer physiotherapy" e "head neck cancer therapeutic exercise".

## 2.6 Valutazione della validità degli studi:

Sono stati valutati gli articoli per verificare l'aderenza ai criteri di inclusione concordati per questa ricerca. Inizialmente sono stati scartati gli studi che non erano inerenti allo scopo della ricerca mediante lettura di titolo e/o abstract. Successivamente si è proceduto con la lettura dei full text degli articoli considerati potenzialmente rilevanti.

Per saggiare la validità degli studi considerati circa la possibilità di incorrere in errori, si è fatto ricorso allo strumento: "Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)" della Cochrane Collaboration. [83]

Lo strumento è strutturato in cinque domini attraverso i quali potrebbero essere introdotti bias nel risultato:

- bias derivanti dal processo di randomizzazione
- bias dovuto a deviazioni dagli interventi previsti
- bias dovuto alla mancanza di dati sui risultati
- bias nella misurazione del risultato
- bias nella selezione del risultato riportato

## 3 RISULTATI:

### 3.1 Processo di selezione:

#### **Selezione degli studi:**

La ricerca degli studi da inserire nella presente revisione è iniziata ad ottobre 2021, nel diagramma di flusso basato sulle linee guida PRISMA statement [84] è stato riportato l'esito del processo di scrematura, avvenuto da febbraio a marzo 2022.

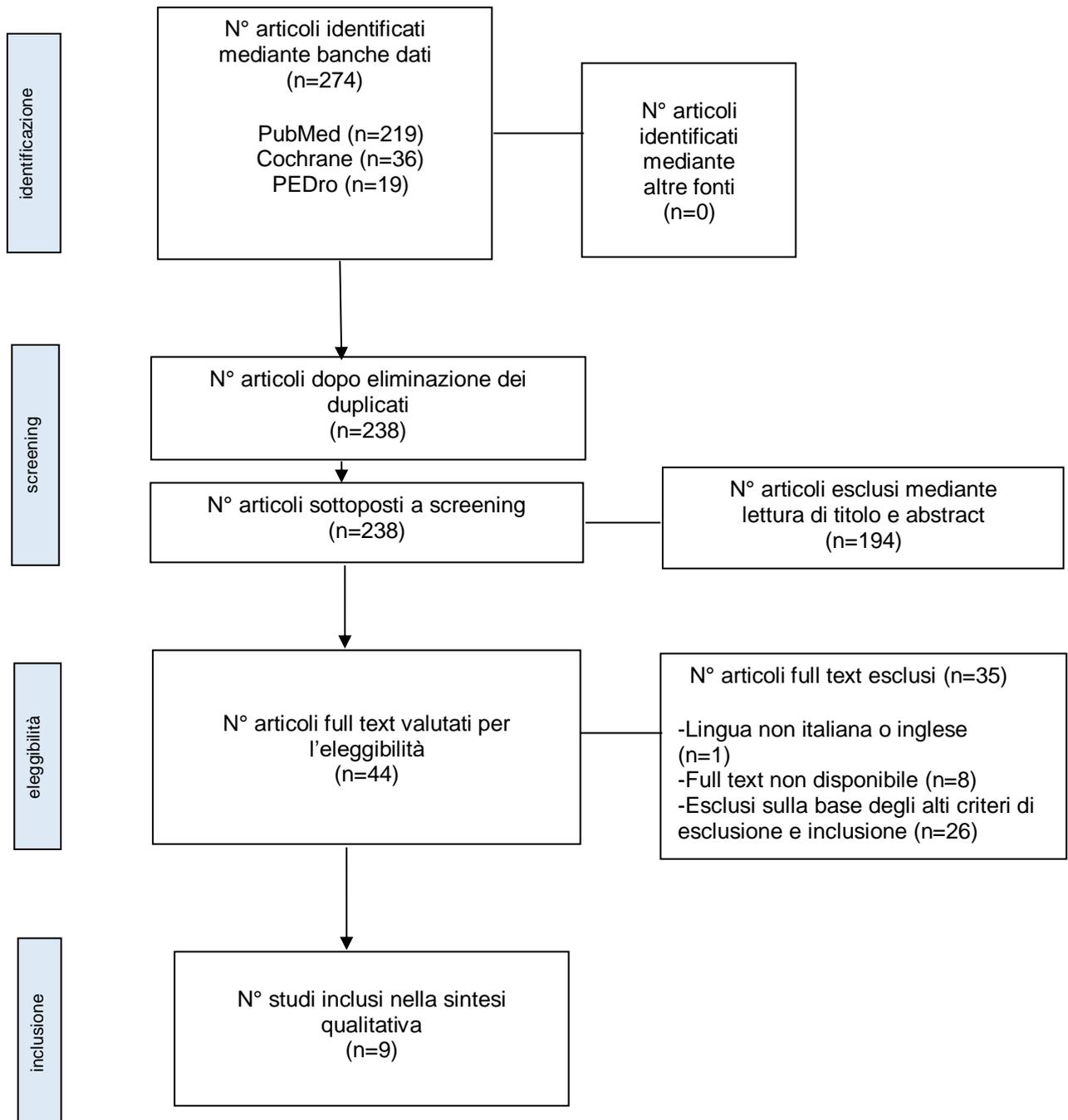
Un totale di 274 articoli è stato identificato mediante ricerca nelle banche dati elettroniche.

Tra questi, sono stati selezionati 238 studi di possibile interesse per l'elaborato, attraverso la lettura di titoli e abstract. Precedentemente si è provveduto ad eliminare i duplicati comparsi più volte durante la ricerca nei diversi database. Per ultimo sono stati reperiti i full-text e passati in rassegna per valutare l'eleggibilità sui criteri di inclusione ed esclusione stabiliti.

Al termine del processo di selezione i 9 articoli rimasti sono stati inclusi nella revisione e sono stati analizzati qualitativamente: Samuel et al, 2019 [85]; Su et al, 2017 [86]; Baggi et al, 2014 [87]; Lavigne et al, 2020 [88]; Samuel et al, 2013 [89]; Do et al, 2018 [90]; Lin et al, 2021 [91]; Rogers et al, 2013 [92]; Castro-Martin et al, 2021 [93].

Il processo di scrematura e selezione può essere rintracciato mediante la rappresentazione tramite grafico di flowchart riportata in seguito. (Flow diagram-PRISMA 2009).

### 3.2 Estrazione degli studi:



Autori, anno	Descrizione di disegno di studio	Gruppo di intervento -- Gruppo di controllo	Tipo di tumore e trattamento medico	Intervento -- Controllo	Tipo di outcome	Follow-up
Samuel et al, 2019	Randomized controlled trial	74 (68M-6W) Età media 52.76 ± 9.65 -- 74 (63M-11W) Età media 52.81±10.48	Carcinoma dell'orofaringe e carcinoma della laringe  Trattamento CRT	7 settimane di esercizio in ospedale 5 die/sett. (aerobico: camminata veloce 15-20min, resistenza attiva: 2 set da 8-15 rip. di biceps curl, triceps extension, overhead shoulder flexion, quadriceps extension, hip flexion, hip abduction; di intensità 3-5/10 scala Borg mod.) seguito da 4 settimane di esercizio home-based  --  Raccomandazioni di attività fisica generale: 10 minuti di camminata per 3v/die per 5die/sett. e raccomandazione di rimanere attivi	NCCN (0-10)  SF-36  6MWT	Baseline  3 settimane  7 settimane  11 settimane
Su et al, 2017	Randomized controlled trial	18 (18M, 0W) Età media 48.4±49.84 -- 19 (16M, 3W) Età media 48.89±10.46	Carcinoma della bocca, carcinoma della lingua, altri carcinomi del collo-testa non specificati  Trattamento con CRT	Esercizio fisioterapico home based 5die/sett. Per 12 sett. (esercizio aerobico: 10 min. camminata 12-13 Borg RPE-6/20 aumentando fino a 30 min. del tempo; esercizio anaerobico: rinforzo del trapezio medio e inferiore, romboidi, bicipiti brachiali, tricipiti brachiali, deltoidi e gran pettorali per 2 volte/sett. 12-13 Borg RPE-6/20; stretching statico di sternocleidomastoidei, trapezi superiori, scaleni anteriori, deltoidi e rotatori interni di spalla. Tutto per 10s per 5 rip. Con 15s di riposo)  --  Esercizio fisioterapico ambulatoriale per 3die/sett. + esercizio home-based per 2die/sett. Per 12 sett. Una sessione di esercizio ambulatoriale prevedeva: 60 min. di esercizi (es. aerobici: 10 min. aumentati gradualmente a 30 di treadmill 12-13 RPE	FACT H&N  6MWT	Baseline  6 settimane  12 settimane

				Borg-6/20; es. anaerobici: rinforzo trapezi superiori e inferiori, romboidi, bicipiti brachiali, tricipiti brachiali, deltoidi e gran pettorali. 10 rip. del 30% 1RM, aumentati gradualmente del 5% di 1RM alla settimana; stretching statico di sternocleidomastoidei, trapezi superiori, scaleni anteriori, deltoidi, rotatori interni della spalla per 10s in 5 rip. con 15s di riposo		
Baggi et al, 2014	Non randomized controlled trial	25 (14M, 11W) Età media 56 -- 25 (21M, 4W) Età media 49	Qualsiasi tipo di carcinoma  Trattamento chirurgico	Brochure di esercizi fisioterapici da svolgere a casa (rilassamento con profonde inspirazioni in posizione supina; flessione di spalla e abduzione di spalla in posizione supina; rotazioni di capo, lateroflessione di capo e flessoestensione di capo in posizione seduta; anteposizione e retroposizione di spalla; esercizi con bastone avanti e dietro)  Programma di esercizi fisioterapici in ambiente ospedaliero di 4vv/sett. Di 50min. iniziati 5gg post chirurgia (stretching pettorali; massaggio alla cicatrice, mobilizzazioni passive, assistite e attive di collo e AASS per recuperare ROM; rinforzo di spalle con esercizi di diagonali e spirali assistiti e attivi in congiunzione con esercizi di facilitazione neuromuscolari senza resistenze)  --  Brochure di esercizi fisioterapici da svolgere a casa (precedentemente descritti)	QLQ-C30  QLQ-H&N  C-AROM	Baseline  2 mesi post chirurgia
Lavigne et al, 2020	Randomized controlled trial	11 (8M, 3W) Età media 53±7  11 (6M, 5W)	Carcinoma della bocca,  Carcinoma della laringe,  Carcinoma dell'orofaringe	Squat eccentrico unilaterale composto da 2 setx8rip. con peso supplementare a carico degli AASS NMES su vasto mediale e laterale che erogava 66 contrazioni bilaterali a 40Hz con	FACT H&N  FACIT-fatigue  30s sito-to-stand	Baseline  12 settimane

		Età media 50±11	Carcinoma di nasofaringe  Carcinoma delle ghiandole salivari  Trattamento con chirurgia o CRT	impulso di 180µs e un periodo di contrazione-rilassamento di 5s seguito da un periodo di riposo di 10s e un tempo di ramp-down di 0,75s (programma "muscle building" erogato dal dispositivo Compex. I partecipanti sono stati incoraggiati poi ad aumentare la l'intensità fino al massimo livello tollerato mentre eseguivano l'esercizio di contrazione di estensori di ginocchio)  Erogazione 2 o 3 volte a settimana in base alla disponibilità del paziente  --  Esercizi di forza dinamica: esercizi simili al gruppo di intervento (2 setx8rip. di squat bilaterale, split squat, affondi, step-up con 1-3min di riposo tra i set)		
Samuel et al, 2013	Randomized controlled trial	20 (21M, 3W)  Età media 51.7±10  --  23 (21M, 3W)  Età media 52.5±8.27	Qualsiasi carcinoma di testa e collo  Trattamento CRT	Esercizi di resistenza strutturati individualizzati ambulatoriali (camminata veloce per 15-20min. RPE-Borg 3-5/10 per 5die/sett. X 6sett.; rinforzo di bicipiti, tricipiti hamstrings e quadricipiti 2-3 set x 8-10vv basato su RPE)  --  Esercizi standardizzati. Raccomandazione di rimanere quanto più attivi possibile	6MWT  SF-36 PCS	Baseline  6 settimane
Do et al, 2018	Non randomized controlled trial	20 (9M, 11W)  Età media 56.2±15.0  --  20 (8M, 12W)  Età media 46.6±13.0	Carcinoma della tiroide, carcinoma della laringe, carcinoma della lingua  Trattamento chirurgia o radioterapia + chirurgia	Programma di esercizi in ambiente ospedaliero 3vv/sett. X 4 sett. (warm-up: esercizi attivi in posizione supina di collo e spalle, includendo flessione, estensione, lateroflessione, rotazione del collo, flessione, estensione, abduzione, rotazione interna ed esterna della spalla; massaggio di 10min del fisioterapista; rinforzo della spalla con elastici al max 13/20 Borg (50-70%	EORTC QLQ-C30  EORTC QLC H&N  NRS  C-AROM  NDI	Baseline  4 settimane

				1RM) per 3 set da 10 ripetizioni; stretching di grande pettorale e dentato anteriore)  --  Diario giornaliero con esercizi da fare a casa		
Lin et al, 2021	Randomized controlled trial	20 (14M,6W) Età media 52.11±5.7  -- 20 (11M,9W)  Età media 54.3±9.9	Carcinoma della lingua,  Carcinoma nasofaringeo, carcinoma orofaringeo, carcinoma della parotide  Trattamento chemioterapia	Programma di esercizi supervisionato da un fisioterapista 3vv/sett. Di 90min. (5min. warm-up e 5min cool-down; es. aerobico su treadmill 60-70% HR per 30min; es. Di resistenza 1-3 set x 8-12 rip. con Theraband da moderato a forte di muscoli AASS, AAll e core su Borg scale per 15min.; stretching statico di flessori e estensori di spalla, flessori e estensori di gomito, flessori e estensori di anca, flessori e estensori di ginocchio)  --  Nessun esercizio specifico	EORTC QLQ-C30  EORTC QLC H&N	Baseline  8 settimane
Rogers et al, 2013	Randomized controlled trial	7 (6M, 1W) età media 54.7 6 10.6  -- 8 (6M, 2W)  Età media 65.5 6 12.5	Carcinoma di cuoio cappelluto, carcinoma di nasofaringe, carcinoma delle ghiandole salivari  Trattamento chemioterapico e chirurgico	Consulenza nutrizionale  Esercizi di resistenza composti da 6 settimane di esercizi supervisionati (1h per 1 sessione seguita da 2 giorni di riposo. Sono stati eseguiti esercizi con elastici passando nel tempo su 3 livelli di resistenza. Una singola sessione includeva: 10 ripetizioni di 9 diversi esercizi: chest press, leg extension, lateral row, reverse curl, rinforzo tricipiti brachiali, alzate di caviglia, arm curl, hamstrings curl, alzate frontali bilaterali di braccia) seguiti da 6 settimane di esercizi home-based supportati da consulenze telefoniche, materiale scritto e DVD  --  Consulenza nutrizionale	FACT-H&N  FACT-G	Baseline  6 settimane  12 settimane

				Nessuna raccomandazione di attività fisica specifica		
Castro-Martin et al, 2021	Single blind, placebo controlled, randomized cross-over	11 -- 11 == Totale di 22 (13M,9W) Età media 56.55±12.71	Qualsiasi tumore di testa e collo  Trattamento Radioterapia, chemioterapia o chirurgia	Miofascial Induction therapy (30min. in posizione supina)  mock pulsed shortwave therapy (30 min. di placebo)	VAS Endurance test C-AROM	Preintervento Postintervento

LEGENDA
VAS=visual analogue scale – NCCC=cancer related fatigue – FACT-G=functional assessment of cancer therapy in general – FACT-H&N=functional assessment of cancer therapy for neck and head – EORTC QLQC 30=European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire – NRS=numeric rating scale – NDI=neck disability index – C-AROM=active rom of the cervical spine – 6MWT=six-minute walking test – ESAS=Edmonton Symptom Assessment System – SF-36 PCS= short form health survey, physical component summary – Facit fatigue=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
RPE Borg=modified rating of perceived exertion on Borg’s scale – HR=heart rate – 1RM=one-repetition maximum
CRT= chemioterapia in combinazione con radioterapia

### 3.3 Focus sulle scale valutative:

Data la molteplicità e la diversità delle misure di outcome utilizzate nei 9 studi, si è ritenuto adatto un conciso approfondimento sulla composizione di quelle scale più specifiche ed incentrate sul paziente oncologico, che possono essere meno conosciute nel quotidiano contesto clinico, vista la loro peculiarità.

#### **FACT-G:**

Il Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) è un questionario di 27 domande progettato per misurare quattro domini di HRQOL (health related quality of life) nei pazienti oncologici: benessere fisico, sociale, emotivo e funzionale. Esso è un formulario con punteggio da 0 a 5 (0 assenza, 5 massimo) che indaga gli ultimi 7 giorni, auto-amministrabile dal paziente stesso, il cui tempo richiesto è di circa 10-15 minuti.

I coefficienti di affidabilità e validità sono uniformemente elevati. La capacità della scala di discriminare i pazienti sulla base dello stadio della malattia, della valutazione del performance status (PSR) e dello stato di ospedalizzazione ne supporta la sensibilità. Ha anche dimostrato la sensibilità a cambiare nel tempo. [95]

**FACT-H&N:**

Il Functional Assessment of Cancer Therapy – Head & Neck (FACT-HN) è un questionario auto-amministrabile, derivato dal FACT-G, che indaga in modo più specifico il paziente afflitto da cancro nel distretto di capo e collo. Presenta 39 item che indagano il benessere fisico, il benessere sociale/familiare, il benessere emotivo, il benessere funzionale, e le funzionalità della testa e del collo. Ricalca il punteggio da 0 a 5, l'indagine degli ultimi 7 giorni ed il tempo di compilazione è sempre di 10-15 minuti. [96]

**FACIT-F:**

Il Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) è una misura di 40 domande che valuta la fatica auto-riferita e il suo impatto sulle attività quotidiane e sulla funzione. È stato sviluppato a metà degli anni '90 per soddisfare la crescente domanda di una valutazione più precisa della fatica associata all'anemia nei pazienti oncologici. È un sottoinsieme della più lunga (47 voci) Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT-An), che include il FACT-G di 27 voci ed una sottoscala di 20 voci che affrontano problemi aggiuntivi associati all'anemia del cancro e il suo trattamento. Questa sottoscala di 20 voci, denominata sottoscala dell'anemia, comprende 13 voci che valutano l'affaticamento e il suo impatto (FACIT-Fatica) e 7 sintomi aggiuntivi associati all'anemia (ad es. mancanza di respiro; mal di testa). Come le precedenti, indaga gli ultimi 7 giorni, presenta un punteggio per ogni domanda da 0 a 5 ed il tempo di autocompilazione si attesta sempre tra i 10 e 15 minuti. [97]

**EORTC QLQ-C30:**

Il questionario European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 è progettato per misurare le funzioni fisiche, psicologiche e sociali dei pazienti oncologici. Il questionario è composto da scale multi-item e singole voci. Il questionario è stato ben accettato con un alto tasso di completamento nella popolazione di pazienti composta da pazienti oncologici avanzati con una breve aspettativa di vita. Inoltre, è risultato utile per rilevare l'effetto della radioterapia palliativa nel tempo. L'affidabilità della scala è stata eccellente per tutte le scale tranne per la scala che indaga la funzionalità. Presenta un'eccellente validità del criterio per la scala del funzionamento emotivo in cui era correlato al GHQ-20. Il punteggio per ogni domanda va da 1 a 4 (in cui 1 è il punteggio più basso e 4 è il massimo), eccetto nelle ultime due voci in cui i punti vanno da 1 a 7. [98]

**ESAS:**

L'Edmonton Symptom Assessment System è un questionario utilizzato per valutare l'intensità di nove sintomi comuni sperimentati dai malati di cancro, tra cui dolore, stanchezza, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, appetito, benessere, mancanza di respiro e un decimo che indaga una problematica aggiungibile liberamente dal paziente. Appartiene al gruppo dei questionari auto-somministrabili dal paziente e, come specificato, si compone di 10 domande, il cui punteggio va da 0 a 10 (0 assenza, 10 peggior sintomo). [99]

**SF-36:**

Lo Short Form 36 (SF-36) Health Survey: include 36 item che valutano la salute funzionale e il benessere dal punto di vista del paziente. Gli item contribuiscono a otto domini di salute circa il funzionamento fisico, le limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici, il dolore fisico, la salute generale, la vitalità, il funzionamento sociale, il ruolo delle limitazioni dovuto a problemi emotivi e la salute mentale. Gli otto domini contribuiscono tutti ai punteggi di sintesi delle componenti fisiche (PCS) e di sintesi delle componenti mentali (MCS). [100]

Per quanto concerne le altre misure di valutazione (6MWT, 30s sit-to-stand test, endurance test, C-AROM, NRS, VAS, NDI), si è ritenuto superfluo andare ad approfondirle e sviscerare, in quanto molto più conosciute e meno specifiche.

Le scale approfondite precedentemente sono state allegate nella sezione APPENDICE.

### 3.4 Caratteristiche degli studi:

Degli articoli inclusi nel lavoro, 6 sono RCT, 1 è un controlled randomized crossover, 2 risultano non randomized controlled trial.

Gli studi sono stati pubblicati dal 2013 al 2021.

I soggetti posti a studio hanno un'età media compresa tra i 45 e 65 circa, con netta prevalenza di soggetti maschili.

È presente elevata eterogeneità della tipologia di tumore sia negli stessi studi, che tra gli studi.

In maniera analoga e conseguente, la tipologia di trattamento medico varia sia nella scelta (chirurgia, chemioterapia o radioterapia), sia nelle combinazioni di terapie.

Ciò che si sottolinea, tuttavia, è come l'intervento fisioterapico può integrarsi ed avere effetto su tutti i pazienti oncologici trattati per il cancro di testa e collo a prescindere dalla specifica eziologia o trattamento medico.

### 3.5 Rischio di bias negli articoli:

Per ogni studio è stata condotta un'analisi qualitativa per verificare il rischio di bias indicati dalla Cochrane Collaboration, che ha fornito 5 domini ai quali viene assegnato un colore a seconda del grado di rischio (verde=no rischio bias, giallo=rischio incerto di bias, rosso=rischio bias).

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Samuel et al, 2019	+	-	+	X	+	X
Su et al, 2017	+	-	+	-	+	-
Baggi et al, 2014	X	-	+	X	-	X
Lavigne et al, 2020	+	+	-	-	+	-
Samuel et al, 2013	X	-	-	-	+	X
Do et al, 2018	X	-	+	-	+	X
Lin et al, 2021	+	-	+	-	+	-
Rogers et al, 2013	+	-	X	X	+	X
Castro-Martin et al, 2021	+	-	+	-	+	-

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 High  
 Some concerns  
 Low

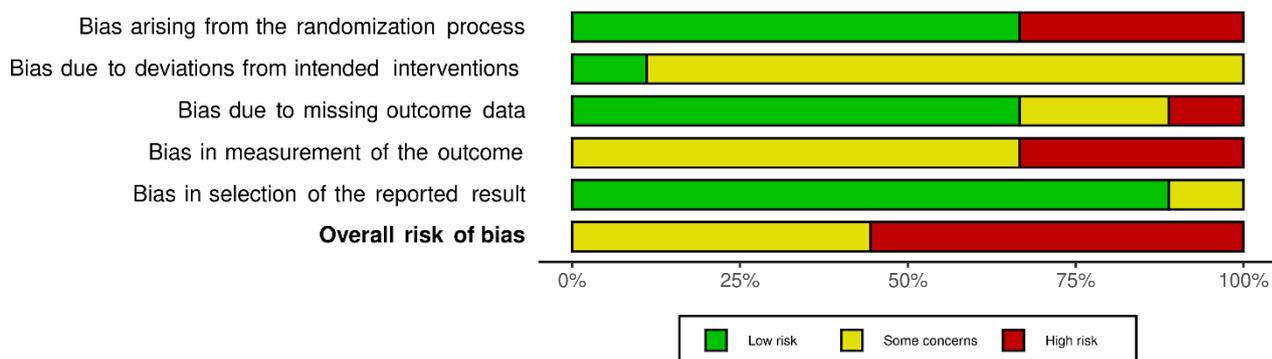
Tra gli studi presi in considerazione, tutti ad eccezione di Do et al.2018, Samuel et al.2013 e Baggi et al.2014, hanno provveduto a creare un processo di randomizzazione celato che di conseguenza portava a un minor rischio di bias.

Poiché si trattava di somministrazione di esercizi o intervento manuale erogato dal fisioterapista, la quasi totalità degli studi è stata ritenuta a medio rischio di bias, poiché non è stato possibile avere l'inconsapevolezza di chi erogava e di chi riceveva il trattamento.

Per il campo legato agli errori sulla mancanza dei dati di outcome, sei studi su nove hanno riportato nessuna o poche uscite dal follow-up, entro comunque i limiti del campionamento che si erano prefissi. Ciò non è accaduto nello studio di Rogers et al.2013, poiché non è stato riportato il numero minimo di partecipanti per validare lo studio. Mentre nel caso di Lavigne et.al. 2020 e Samuel et al.2013, il numero di partecipanti usciti è stato considerevole, dato il numero esiguo del campione di partenza.

Nel campo D4, trattandosi di studi che coinvolgevano una misura qualitativa, basata su sintomi e non segni clinici (es. qualità della vita o scale di dolore), i bias tendono a giocare un ruolo importante, dato l'intervento attivo della somministrazione dell'intervento su un paziente probabilmente consapevole.

Infine, buona parte degli studi hanno selezionato un singolo valore di outcome indagato e precedentemente concordato all'inizio dello studio, senza incrociarlo con altri outcome che indagassero lo stesso campo. Baggi et al.2013, ha riportato delle misure non chiare per quanto riguarda la qualità del movimento del rachide cervicale da parte del paziente e valutato dal fisioterapista.



### 3.6 Sintesi dei risultati:

#### 3.6.1 Fatigue:

Nello studio di Samuel et al.2019 la fatigue è stata valutata usando la scala NCCN (0-10) che divide la fatigue in 4 fasce: 0-no fatigue, 1-3 leggera fatigue, 4-6 moderata fatigue e 7-10 severa fatigue. Il gruppo di controllo alla baseline presentava una fatigue lieve di  $2.91 \pm 1.84$ , passata poi a fatigue moderata di  $4.84 \pm 1.59$  al termine dell'undicesima settimana, con un incremento del 53,95%. Il gruppo dell'esercizio, invece, è passato da una lieve fatigue di  $3.70 \pm 1.75$  alla baseline a  $2.45 \pm 1.97$  all'undicesima settimana, con un decremento del 33,78% ( $P=0.001$ ).

Per quanto riguarda lo studio di Do e al.2018, nel gruppo che ha ricevuto il trattamento in ospedale, la fatigue è stata calcolata all'interno del EORTC QLQ-C30, e risulta essere passata da  $40.5 \pm 22.6$  pretrattamento a  $29.9 \pm 19.7$  post. Il gruppo che ha svolto il trattamento in autonomia è passato da  $48.6 \pm 24.1$  a  $43.8 \pm 23.4$  ( $P=0.447$ ). Entrambi senza cambiamenti significativi.

Anche lo studio di Lin et al.2021 ha usato la medesima scala del precedente gruppo. Il gruppo dell'esercizio è passato da  $3.95 \pm 0.67$  a  $5.85 \pm 0.85$ , mentre il gruppo di controllo da  $3.70 \pm 0.67$  a  $7.95 \pm 1.88$  ( $P < 0.001$ ).

Lavigne et al.2020, hanno utilizzato il PROM FACIT-fatigue, riportando un incremento significativo nel gruppo studio passando da  $35\pm 12$  pre-intervento e  $40\pm 9$  post; mentre nel gruppo di controllo si è passati da  $31\pm 13$  a  $39\pm 8$  post ( $P=0.004$ ).

### 3.6.2 Dolore:

Il dolore al collo è stato indagato rispettivamente da tre studi. Mentre il solo dolore generale è stato riportato dallo studio di Lin et al.2021 e di Do et al.2018. Partendo da quest'ultimo che ha usato il dominio "pain" dentro l'EORTC QLQ, notiamo una differenza più marcata all'interno del gruppo di controllo, in cui vi è un aumento da  $2.55\pm 0.60$  a  $3.15\pm 1.42$  ( $P=0,090$ ). Nel gruppo dell'esercizio la differenza è risultata più blanda, passando da  $2.45\pm 0.51$  a  $2.80\pm 0.70$  ( $P=0,050$ ).

Il primo studio che ha indagato il dolore del collo è stato Do et al.2018, usando la scala NRS riportando una differenza significativa tra il gruppo studio e quello di confronto; il gruppo studio passa da  $5.6\pm 1.0$  a  $2.6\pm 0.7$  mentre quello di controllo passa da  $5.5\pm 1.5$  a  $4.6\pm 0.9$   $P=0,001$ . Tale studio ha anche indagato il dolore generale tramite L'EORTC QLQ: riportando un miglioramento significativo nel gruppo studio, passato da  $33.3\pm 22.2$  a  $19.1\pm 12.4$  rispetto alla differenza non significativa dentro il gruppo confronto, passato da  $37.4\pm 21.5$  a  $36.6\pm 25.7$  ( $P=0,093$ ).

Nello studio di Baggi et al.2013 non c'è stata differenza tra i due gruppi per quello che riguarda il dolore. Qui è stata usata la scala VAS che ha riportato un cambiamento di -7 (0-4) nel gruppo controllo e -3 (0-6) nel gruppo di fisioterapia ( $P=0.26$ ).

Infine, Castro-Martin et al.2021 riferiscono che vi è stato un cambiamento significativo nel dolore cervicale calcolato con la scala VAS nella sessione MIT (da  $5.32\pm 2.302.43$  a  $1.41\pm$ ) rispetto alla sessione placebo (da  $5.68\pm 2.47$  a  $3.59\pm 2.70$ ) ( $P=0,026$ ).

### 3.6.3 Qualità della vita (QoL):

Per la qualità della vita sono state usate complessivamente tre scale. Due scale specifiche per la qualità della vita nel paziente oncologico, sia nella loro forma generale che in quella specifica di capo e collo; e una scala che indaga la qualità della vita globalmente, senza il focus sul paziente oncologico.

I due studi del gruppo di ricerca di Samuel hanno rispettivamente usato la SF-36 con le sottocategorie PCS e MCS.

I risultati dell'ultimo studio (Samuel et al.2019), per quello che concerne alla SF-36 PCS, sono stati una comparabilità tra i due gruppi alla baseline (gruppo di esercizio:  $43.96 \pm 7.21$  e gruppo di controllo  $43.51 \pm 7.10$ ) e una differenza dopo 11 settimane, dove il gruppo di controllo ha avuto una decrescita del 10% ( $39.10 \pm 4.95$ ), a differenza del gruppo di esercizio che ha avuto un incremento del 10,5% ( $48.58 \pm 6.63$ ) ( $P < 0,001$ ). Tutti i cambiamenti sono stati importanti e hanno riferito come l'esercizio possa giocare un ruolo attivo nel ritorno ad una funzionalità accettabile. Nel sottogruppo SF-36 MCS vi è stato un incremento dell'11,14% nel gruppo dell'esercizio da  $39.58 \pm 9.85$  a  $43.99 \pm 6.39$ , mentre nel gruppo di controllo un decremento del 14,75% passando da  $42.63 \pm 7.47$  a  $36.34 \pm 5.20$  ( $P < 0,001$ ). Entrambi i cambiamenti sono stati statisticamente significativi.

Allo stesso modo la scala SF-36 era stata usata in Samuel et al.2013; risultava che il gruppo di controllo aveva avuto un decremento del 18%, passando 38.6 a 32.7 nel SF-36 PCS ( $P = 0,064$ ), a differenza del gruppo di sperimentale che ha visto sostanzialmente lo stesso risultato (da 43.2 a 43) ( $P = 0,064$ ). Il sottogruppo MCS è cresciuto dell'11,73% nel gruppo sperimentale, passando da 36.1 a 40.9 ( $P = 0,014$ ), mentre nel gruppo di controllo c'è stata una decrescita del 75,21%, da 40.3 a 23 ( $P = 0,004$ ).

Tra gli studi che sono ricorsi al PROM EORTC QLQ-C30 congiunto al QLQ-H&N vi sono lo studio di Do et al.2018, Lin et al.2021 e Baggi et al.2013.

Do et al.2018 hanno ricavato che nel gruppo sperimentale vi è stato un incremento significativo della qualità della vita passando da  $52.3 \pm 18.3$  a  $72.9 \pm 21.9$ ; così come nel gruppo di controllo si è ricalcato un aumento significativo della qualità della vita che è passata da  $44.1 \pm 21.4$  a  $52.4 \pm 27.8$  ( $P = 0,083$ ).

Baggi et al.2013 non hanno riportato nessuna marcata differenza della qualità della vita né all'interno del gruppo controllo (75 (50-83) pre-chirurgia e 75 (66-83) post-chirurgia) né in quello di studio (67 (58-83) pre-chirurgia e 67 (41-83) post-chirurgica).

Lin et al.2021 notano che vi è stato un maggior cambiamento all'interno del gruppo di esercizio (da  $5.85 \pm 1.60$  a  $7.10 \pm 1.48$  con  $P = 0,014$ ) rispetto all'interno del gruppo di controllo in decrescita (da  $5.75 \pm 0.55$  a  $5.45 \pm 1,31$  con  $P = 0,379$ ).

Passando alla scala FACT; Rogers et al.2013 hanno notato un effetto migliorativo piccolo nel gruppo di controllo rispetto a quello di studio; da  $73.8 \pm 14.8$  a  $70.6 \pm 18.2$  nel gruppo intervento e da  $90 \pm 10.8$  a  $84.6 \pm 13.8$  in quello di controllo.

Lavigne et al.2020 hanno riportato un miglioramento sia clinico che significativo nel gruppo di intervento di  $10 \pm 13$  punti ( $F = 41.78$  e  $P < 0,001$ ).

Su et al.2017 affermano che non c'è stata differenza nel gruppo di controllo mentre in quello di studio vi è stato un lieve incremento (da  $91.63 \pm 23.49$  a  $103.42 \pm 21.487$  in quello di studio e da  $93.83 \pm 19.73$  a  $93.61 \pm 20.02$ ; con  $P = 0.109$ ).

### 3.6.4 Funzionalità del rachide cervicale:

Sono pochi gli studi che hanno indagato la funzionalità del rachide cervicale. Solo tre studi ne hanno indagato l'aumento di articolarietà, usando inclinometri o goniometri per stabilire i gradi di active range of motion. Solo uno ha usato la Neck Disability Index (NDI) per indagare in modo più approfondito le disabilità di questo distretto.

Do et al.2018 hanno riportato un aumento di mobilità del collo più consistente nel gruppo ospedaliero, passando da  $21.9 \pm 7.5$  a  $40.7 \pm 5.6$  per l'estensione ( $P=0,007$ ); da  $40.7 \pm 17.8$  a  $109.2 \pm 18.7$  per la rotazione ( $P=0,001$ ) e da  $28.7 \pm 8.2$  a  $61.0 \pm 19.7$  per la lateroflessione ( $P=0.054$ ). Mentre nel gruppo che ha eseguito il trattamento a casa i risultati sono stati: da  $21.5 \pm 7.7$  a  $33.0 \pm 6.5$  per l'estensione ( $P=0,007$ ); da  $45.0 \pm 16.5$  a  $84.7 \pm 21.4$  per la rotazione ( $P=0,001$ ) e da  $30.0 \pm 9.7$  a  $52.5 \pm 18.2$  per la lateroflessione ( $P=0.054$ ).

La NDI ha visto un decremento maggiore tra i pazienti ospedalieri, passando da  $22.1 \pm 5.4$  a  $14.8 \pm 2.3$  e leggermente minore nel gruppo di controllo passando da  $22.3 \pm 6.8$  a  $20.1 \pm 4.7$  ( $P=0,006$ ).

Castro-Martin et al.2021 hanno usato un goniometro elettronico per calcolare il ROM attivo del collo. La flessione è passata da  $47.18 \pm 9.56$  pre-intervento a  $55.59 \pm 9.06$  nella sessione sottoposta a MIT; mentre nella sessione placebo è passata da  $43.82 \pm 13.12$  a  $43.41 \pm 12.28$  ( $P=0.002$ ). L'estensione nella sessione MIT, da  $43.86 \pm 15.04$  a  $56.09 \pm 14.93$  e nella sessione placebo da  $46.27 \pm 15.27$  a  $41.95 \pm 15.28$  ( $P < 0.001$ ). Hanno poi analizzato sia la rotazione che la lateroflessione del lato più affetto, distinguendola dal lato meno affetto. Nel particolare, la rotazione del lato affetto della sessione MIT è passata da  $51.00 \pm 15.84$  a  $65.27 \pm 12.87$ ; mentre nella sessione placebo da  $51.73 \pm 12.43$  a  $52.14 \pm 16.38$  ( $P < 0.001$ ). Sempre riguardante il lato affetto, la lateroflessione nella sessione MIT è cambiata da  $30.14 \pm 9.04$  a  $38.09 \pm 8.77$  e nella sessione placebo da  $31.64 \pm 11.35$  a  $29.55 \pm 8.76$  ( $P < 0.001$ ). Riportando i lati non affetti, la rotazione nella sessione MIT è passata da  $51.41 \pm 15.25$  a  $63.14 \pm 10.03$  e nella sessione placebo da  $51.45 \pm 15.70$  a  $50.68 \pm 12.46$  ( $P < 0.001$ ). La lateroflessione, invece, nella sessione MIT da  $30.14 \pm 9.04$  è passata a  $38.09 \pm 8.77$  e nella sessione placebo da  $31.64 \pm 11.35$  a  $29.55 \pm 8.76$  ( $P < 0.001$ ).

Riguardo la funzionalità del rachide cervicale, è stato utilizzato l'endurance test per valutare la resistenza dei muscoli cervicali profondi. Si è dimostrato un cambiamento dopo la sessione di MIT: da  $11.10 \pm 7.95$  a  $19.19 \pm 10.05$ , a differenza della sessione placebo in cui non vi è stato nessun cambiamento degno di nota: da  $9.70 \pm 7.53$  a  $9.07 \pm 7.86$  ( $P < 0.001$ ).

Lo studio di Baggi et al.2014. ha individuato tramite un goniometro manuale che 11 (44%) pazienti nel gruppo autonomo e 15 (60%) pazienti nel gruppo di fisioterapia hanno

recuperato più del 90% della rotazione della testa ( $P=0.26$ ). Mentre 5 (20%) pazienti in ciascun gruppo hanno avuto un buon recupero motorio ( $P=1.0$ ). la comparazione è stata fatta tra prima della chirurgia e il dopo intervento.

La mobilità del collo è stata valutata sempre bilateralmente anche per dissezioni unilaterali del collo poiché la cicatrice poteva influire sulla mobilità del lato controlaterale. Per la dicotomia di punteggio "buono", nei pazienti con chirurgia unilaterale il recupero della mobilità doveva essere almeno del 90% da entrambe le parti.

Per i pazienti sottoposti a chirurgia bilaterale, il recupero della funzionalità cervicale doveva essere qualitativamente valido in entrambi i lati per poter ottenere il punteggio detto "buono".

Come si può evincere non ci sono state grandi differenze tra i due gruppi posti a studio.

## 4 DISCUSSIONE:

L'obiettivo della corrente revisione è analizzare e definire se e come la fisioterapia possa avere un ruolo coadiuvante nel miglioramento dei bisogni riabilitativi di fatigue, qualità della vita, dolore e funzionalità del rachide cervicale nel paziente sottoposto a cure oncologiche nel distretto capo e collo.

Si può notare come la fisioterapia sia principalmente erogata sotto forma di esercizio terapeutico in quasi tutti gli studi ad eccezione di Castro-Martin et al.2021.

La maggior parte dei confronti verte tra una modalità di esercizio svolto in ambulatorio o sotto stretto controllo della figura del fisioterapista ed una modalità di svolgimento in autonomia, per mezzo di indicazioni di attività fisica o in assenza di una raccomandazione più specifica. Da questa suddivisione si discosta il già citato studio di Castro-Martin et al.2021, in cui per altro si attua un crossover dei pazienti, e lo studio di Lavigne et al.2020, dove il focus principale mira ad indagare la tipologia di esercizi di forza in associazione ad elettroterapia, in confronto con esercizi simili sempre sotto supervisione ambulatoriale.

Tutti gli articoli che pongono l'esercizio fisico al centro del loro intervento dichiarano come la somministrazione di esso, nelle modalità da loro indicate, sia fattibile e sicura per i pazienti affetti da cancro di testa e collo.

Quattro studi (Samuel et al.2019, Lin et al.2021, Samuel et al.2013 e Rogers et al.2013) riportano un confronto tra esercizio ospedaliero supervisionato dalla figura del fisioterapista con una raccomandazione di attività motoria, rapportando quindi un ligio programma fisico ad una mancanza di gestione. Ciò che si estrae è dunque un impatto positivo dell'esercizio nel far fronte al miglioramento degli outcome prefissati. Nel particolare, Samuel et al.2019 riferiscono un netto miglioramento sulla capacità funzionale sulla QoL nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, dove il fattore esercizio mantiene o aumenta la QoL del paziente a livelli pre-intervento sia rispetto alla baseline, che tra i due gruppi.

Lin et al.2021 riportano un grande miglioramento sia nella QoL che nella fatigue, sempre nel gruppo sottoposto a esercizio. Dello stesso avviso rimangono Samuel et al.2013 dove l'aumento della capacità funzionale, che investiga la fatigue, è significativamente maggiore nel gruppo di esercizio rispetto al confronto, sebbene rimanga minore della MCID. In controtendenza è però la QoL che non manifesta significative differenze tra i due gruppi e tra la baseline ed il follow-up. Infine, Rogers et al.2013 rivelano sempre un incremento notevole (superiore alla MCID) nella QoL tra il gruppo di intervento e quello di controllo.

Non si discostano troppo da questa linea di azione anche gli studi di Su et al.2017, Baggi et al.2014 e Do et al.2018, dove il confronto è operato tra un gruppo di intervento con esercizi

fisioterapici ambulatoriali e un gruppo di controllo dato da dettami più precisi per mezzo di esercizi più specifici e scadenziati da eseguirsi in autonomia.

Il lavoro di Su et al.2017 espone un egual incremento nella capacità funzionale in entrambi i gruppi, dove l'esercizio svolto a casa non è inferiore a quello svolto in regime ambulatoriale. Allo stesso modo la QoL, seppur non significativamente incrementata al follow-up in entrambi i gruppi, non presenta macroscopiche differenze tra i due. Gli autori così asseriscono la stessa efficacia tra i due gruppi studiati, non notando differenze.

Do et al.2018 attribuiscono un miglioramento nell'estensione e rotazione del rachide cervicale, congiuntamente ad un miglioramento nell'outcome dolore nei pazienti seguiti dal fisioterapista rispetto al gruppo autonomo. Viene sottolineato comunque un miglioramento in entrambi i cluster rispetto al tempo zero, ma che risulta significativamente più evidente nel gruppo di intervento. Per quanto concerne alla QoL, lo studio si allinea al precedente trovando un miglioramento comune ai gruppi, senza che il gruppo ambulatoriale si discosti dal confronto.

Baggi et al.2014 hanno trovato un miglioramento nella QoL nel gruppo di controllo, in controtendenza quindi a tutti i gruppi analizzati, asserendo una possibile relazione tra il migliore risultato della QoL ed una maggiore predisposizione psicologica positiva a prendersi cura di sé in un ambiente non ospedaliero, ma senza supportare ciò con prove esplicative. Viene suggerita la fisioterapia precoce subito post chirurgia poiché riduce il dolore in entrambi i gruppi. I gruppi non presentano grandi differenze nel ROM cervicale indagato, tuttavia, la criticità di questo risultato risiede nel fatto di non riportare nell'articolo le misure in gradi del movimento e l'analisi qualitativa del movimento valutata dal fisioterapista esaminatore, il quale utilizza i termini: "buono" e "non buono".

Gli ultimi due studi si discostano dalla relazione supervisione-autonomia.

Il lavoro di Lavigne et al.2020 ha indagato due tipologie di esercizio: l'esercizio di resistenza con focus sulla contrazione in eccentrica associato ad NMES contrapposto ad esercizi di forza dinamica. Pur presentando un problema di campionamento dovuto all'uscita di numerosi soggetti da entrambi i gruppi, si dichiara una similitudine tra i due gruppi, con risultati e miglioramenti simili che riportano i pazienti ad una situazione pre-intervento. I clinici, sotto la luce degli stessi risultati negli outcome di fatigue e QoL, difendono l'intervento nel gruppo sperimentale come una valida alternativa di esercizio per quei pazienti nei quali gli allenamenti di forza dinamica non risultino fattibili.

Lo studio di Castro-Martin et al.2021 è l'unico che non ricorre ad esercizio terapeutico. Ha invece sottoposto i pazienti ad un trattamento passivo ("hands-on") che agisce sulla fascia confrontandolo con un trattamento placebo sempre passivo. La MIT (Miofascial Induction Therapy) ha dato un miglioramento significativo (superiore al MCID), calcolato subito dopo il singolo trattamento, per quel che concerne al dolore, ROM cervicale e forza

dei muscoli flessori profondi del collo. Gli autori, tuttavia, non spiegano dettagliatamente in cosa consiste la MIT. Inoltre, proprio perché trattasi di uno studio crossover, sorge una criticità di fondo: i pazienti che vengono ridistribuiti al secondo turno presentano la medesima baseline nel pretrattamento. Ciò fa trasparire una possibile inefficacia del trattamento MIT a medio-lungo termine o l'insufficienza a mantenere gli outcome positivi, calcolati nell'immediato post-trattamento, con una singola sessione di terapia.

Alla luce di queste analisi, si può evincere come l'esercizio fisico presenti un ruolo chiave nel paziente trattato per tumore di capo e collo, in modo particolare per il miglioramento di outcome come QoL e fatigue.

Tale risultato è reso evidente negli studi che relazionavano l'esercizio fisioterapico con l'assenza di indicazioni specifiche o di un programma ben definito. La differenza tra i gruppi studiati viene meno con la sostituzione delle raccomandazioni generaliste per mezzo di un programma selezionato e specifico da eseguirsi a casa e non in regime ambulatoriale. Ciò ricalca sempre la forza ed il successo dell'esercizio nel fare fronte agli outcome indagati; tuttavia, pone l'accento sulla possibile assenza del fisioterapista durante l'esecuzione pratica, una volta definito il programma di allenamento.

Prendendo sempre in considerazione gli studi che adoperano l'esercizio terapeutico, la tipologia di essi varia tra i gruppi di ricerca.

Cinque studi su tutti adoperano il binomio esercizio aerobico ed esercizio di resistenza nei loro gruppi di intervento (Samuel et al.2019, Su et al.2017, Samuel et al.2013, Do et al.2018 e Lin et al. 2021). Gli esercizi aerobici variano tra una camminata veloce su treadmill e warm-up tutti nella fase iniziale del trattamento. Le sessioni poi proseguono con esercizi di forza, che in ogni caso ricadono nella zona più sicura dalla scala Borg, tutti rivolti al potenziamento degli arti inferiori e superiori.

Rogers et al.2013 e Lavigne et al.2020, invece, utilizzano nel loro intervento solo esercizi di resistenza. Il primo studio mira ad un rinforzo degli arti superiori e inferiori, mentre il secondo solo ad un potenziamento degli arti inferiori.

L'unico che adopera l'esercizio aerobico come somministrazione esclusiva è il lavoro di Baggi et al.2014.

Risulta difficile definire quali esercizi siano migliori per il paziente ricoverato. Potrebbe tranelare il fatto che gli studi che utilizzano al loro interno esercizi di forza ottengono risultati migliori. In entrambi gli studi che si servono esclusivamente di esercizi di forza (Rogers et al.2013 e Lavigne et al.2020) raggiungono buoni risultati nella QoL e nella fatigue, avvalorando ciò con il confronto del gruppo di controllo di Lavigne et al.2020 che non si discosta dai risultati ottenuti dal gruppo di intervento poiché adopera esercizi di forza dinamica. Più delicato parlare di forte evidenza di esercizio resistente tra gli studi che si

avvalgono dell'esercizio aerobico congiunto ad esercizio di forza rispetto ai loro gruppi di controllo che impiegano solamente indicazioni di esercizio aerobico.

Proprio perché non vi è supervisione, ma solo indicazioni senza verifica (i pazienti potrebbero anche non avere eseguito esercizi, come riportato) è difficile correlare esercizio di forza ed esercizio aerobico con solo esercizio aerobico.

L'unico studio che usa principalmente esercizio aerobico è Baggi et al.2014, riportando, come già esplicitato, un debole miglioramento addirittura nel gruppo di controllo home-based rispetto al gruppo di fisioterapia ospedaliera.

Indagando altre modalità di intervento, i soli a reputare importante l'introduzione di stretching per i muscoli del collo sono stati Su et al.2017, Do et al.2018, Lin et al.2021 e Castro-Martin et al.2021. Tra questi Do et al.2018 aggiungono esercizi mirati al distretto cervicale a cui si congiunge anche Baggi et al.2014.

Si denota come coloro che immettono stretching ed esercizi mirati ai muscoli del collo, valutino poi tale modalità con la misura NRS per il dolore (Do et al.2018) o ne indagano la funzionalità tramite l'escursione articolare (Baggi et al.2014 e Do et al.2018) associando anche la scala NDI come nel caso di Do et al.2018.

Come riportato in precedenza, Castro-Martin et al.2021 indagano sia ROM che forza tramite "endurance test" per valutare il trattamento miofasciale.

Lin et al.2021 pur introducendo il trattamento di stretching ai principali muscoli cervicali non valutano ROM o altra misura di funzionalità cervicale associata.

Viene evidente notare come ci siano due tipologie di esercizi che mirano a target diversi.

Si nota come chi ha principalmente investigato gli outcome di fatigue e QoL abbia utilizzato esercizi che miravano al rinforzo degli arti superiori e inferiori, quindi esercizi senza focus sul distretto operato di capo e collo. Ci sono quindi miglioramenti di QoL e fatigue anche senza lavorare sulla parte corporea afflitta.

Gli studi che invece riportano le misure di ROM o funzionalità e dolore cervicale si avvalgono di esercizi per il distretto cervicale o manovre come lo stretching e il release miofasciale. Pur riportando un miglioramento delle misure indagate, sia Baggi et al.2014 che Do et al.2018 non notano discrepanze evidenti tra il gruppo che ha ricevuto uno stretching passivo eseguito dal fisioterapista o uno stretching eseguito in autonomia. L'unico a rivelare una netta differenza è il lavoro di Castro-Martin et al.2021 che però ha indagato la MIT con un placebo.

La preponderanza degli studi svolge il trattamento mediante esercizio per un tempo compreso tra le 4 settimane e le 12 settimane. Ad eccezione dello studio di Baggi et al.2014, in cui il follow-up è eseguito a ben 2 mesi dall'intervento chirurgico e del lavoro di Castro-Martin et al.2021, già diverso dagli altri studi per erogazione di trattamento, dove si è ricercata una misura del cambiamento nel pre e post trattamento singolo.

Vediamo dunque come già dopo 4-6 settimane si possano evidenziare dei primi importanti cambiamenti nel miglioramento delle sequele tramite esercizio, soprattutto nella gestione della fatigue e della QoL.

La frequenza di trattamento durante le settimane di trattamento tramite esercizio oscilla tra i 2 e 3 giorni a settimana in tutti, ad eccezione degli studi di Samuel et al.2019, Samuel et al.2013 e Su et al.2017 dove la frequenza copre 5 giorni su 7.

Analizzando la bontà degli studi, è doveroso indicare come, sottoponendoli allo strumento "Rob2" della "Cochrane Collaboration", si possa evincere una qualità medio-bassa dovuta a diversi bias.

Quattro studi su nove si rilevano a medio rischio di bias (tramite la dicitura "some concerns") ed i rimanenti cinque si catalogano ad alto rischio (nominato "high").

Tra gli studi che risultano relativamente più validi all'interno della revisione, risaltano Su et al.2017, Lin et al.2021 e Castro-Martin et al.2021, la cui valutazione rivela oltretutto sovrapponibile.

Guardando invece gli studi con maggior debolezza intrinseca, Rogers et al.2013 e Baggi et al.2014 non spiccano per qualità metodologica.

Prendendo in toto i nove articoli, si può notare come tutti, chi più e chi meno, sono permeati da criticità di base.

Il primo problema riscontrato è la netta prevalenza di soggetti maschili rispetto a quelli di sesso femminile. Un'eterogeneità, tuttavia, dovuta alla natura della malattia che, come approfondito in introduzione, presenta una predilezione per il sesso maschile. Come paradossale, ritroviamo una similitudine tra gli studi che accomuna i campioni analizzati; verosimilmente come l'età dei pazienti più o meno compresa per tutti tra i 45 e i 65 anni.

Il secondo problema, che al contrario rende gli studi discostanti ed eterogenei, è l'assoluta varietà e discordanza tra tipologia di tumore, stadiazione e sede.

Proprio questa variabilità eziologica porta, di conseguenza, ad una diversa scelta di trattamento medico. Non solo c'è discrepanza nell'utilizzo dei trattamenti di chemioterapia, radioterapia o chirurgia (oltretutto con target corporei differenti), ma in molti studi vi è anche una diversa intersecazione tra queste modalità.

È quindi lecito interrogarsi se potessero coesistere problematiche circa l'intervento fisioterapico su di uno spettro così eterogeneo di pazienti all'interno degli stessi studi. Per ovviare a ciò si sono rese necessarie diverse misure di inclusione o esclusione evidenziate dagli articoli stessi.

Gli studi di Samuel et al.2019 e Lavigne et al.2020 risultano essere i più selettivi, con inclusione di soggetti con carcinoma dell'orofaringe o laringe che si sottopongono a CTR, riportando precise dosi di radiazione e di chemio farmaco. Il meno specifico, invece, è lo studio di Castro-Martin et al.2021, che, pur definendo criteri di inclusione ed esclusione,

inserisce qualsiasi tipologia di tumore di capo e collo in qualsiasi stadio con trattamento mediante una delle tre terapie mediche.

È doveroso, tuttavia, notare che il trattamento fisioterapico va ad agire non tanto sulla problematica oncologica del paziente, ma, soprattutto negli outcome di fatigue e QoL, negli impairment che presentano i soggetti a prescindere dalla storia tumorale o dal percorso clinico.

#### 4.1 Limiti e implicazioni per la ricerca:

Nella selezione degli studi del presente elaborato sono stati inclusi sia studi clinici randomizzati che non randomizzati, oltre a uno studio crossover randomizzato.

In fase di ricerca, inoltre, tramite i database sono stati impostati dei limiti relativi al rintracciamento di articoli il cui full-text non era disponibile.

Questo potrebbe costituire un elemento di debolezza in quanto, durante la fase di selezione, sono stati individuati tramite la lettura dell'abstract degli studi potenzialmente eleggibili.

Medesimo discorso per l'esclusione relativa alla lingua utilizzata dove sono stati selezionati solamente gli studi in lingua inglese o italiana.

Dalla valutazione dei paper inclusi emerge una qualità generale medio-bassa dovuta a numerosi bias.

Come citato precedentemente, la grande eterogeneità dei tumori e dei trattamenti conseguenti può rappresentare un elemento potenzialmente critico all'interno della revisione.

Gli studi, infine, risultano avere un campionamento basso (come spesso citato dagli stessi).

Tenendo conto delle osservazioni proposte, è auspicabile che vengano elaborati studi di qualità metodologica superiore per poter fornire ai clinici degli strumenti concreti e validati per il trattamento del paziente oncologico di capo e collo.

## 5 CONCLUSIONI:

L'elaborazione di questa revisione ha messo in luce il crescente interesse di ricercatori e clinici nell'applicazione dell'esercizio fisico all'interno della riabilitazione oncologica.

Il ricorso all'esercizio attivo, indagato anche per altre riabilitazioni oncologiche su tumori di diversi distretti, si allinea con i risultati positivi estrapolati da studi simili.

L'esercizio sembra avere un effetto positivo nel decorso del trattamento post-intervento, tale da migliorare significativamente i campi di fatigue e QoL dei pazienti sottoposti ad esso.

Importante constatare come sia stato fattibile e sicuro e nella somministrazione di questo non vi siano stati effetti avversi.

È stato rilevato come l'allenamento di arti inferiori e superiori (lontano quindi dalla zona corporea più affetta) possa avere un ruolo di primo piano su fatigue e QoL.

La presenza del fisioterapista o di chi ne fa le veci, durante la riabilitazione sembra essere ridimensionata. Questo risulta fondamentale nel definire un programma di esercizi aerobici e di forza, tuttavia, la stretta presenza, o meglio il controllo in ambulatorio, non cambiano i risultati per quei pazienti che svolgono una riabilitazione lontani dal luogo di cura.

Ciò rappresenterebbe un vantaggio sia nei costi di cura sia nel far fronte a quei soggetti che abitano lontano dal luogo di cura. Sono effetti non scontati, soprattutto in ottica di un ritorno ad una maggiore autonomia ed una normalizzazione della vita dei pazienti stessi.

Ci sono deboli evidenze che, invece, l'intervento fisioterapico mirato al distretto cervicale possa migliorare la funzionalità e il dolore di tale parte.

Sono stati pochi gli studi che hanno investigato il distretto in questione; una lacuna importante per quel che concerne la riabilitazione proprio di questa parte corporea. Non si è riuscito a determinare con convinzione se il ruolo dello stretching (sia esso erogato passivamente dal terapeuta che autoindotto dal paziente) possa essere un valido strumento fisioterapico per aumentare funzionalità o migliorare il dolore. Così come è difficile stabilire se l'esercizio mirato al distretto possa anch'esso risultare efficace nella presa in carico del paziente con tumore di testa e collo.

Un unico studio si è concentrato sull'intervento di tale regione. Tuttavia, presenta una debolezza nella permanenza dei risultati ed ulteriori studi sarebbero imprescindibili.

Ad oggi, nonostante le evidenze scientifiche positive dell'esercizio terapeutico, non vi sono precise linee guida o programmi di esercizi ben definiti per questa riabilitazione.

La revisione fa trasparire una maggiore efficacia dell'allenamento aerobico congiunto ad allenamento di forza di arti superiori e inferiori. Risulta delicato però stabilire se l'esercizio di forza risulti essere più efficace di quello aerobico o se il binomio dei due esercizi possa essere superiore al singolo esercizio di forza o aerobico. La direzione degli studi indagati

porterebbe ad un accento sull'esercizio di forza, ma si renderebbero necessari maggiori studi.

Anche all'interno della stessa tipologia di esercizio, sia esso aerobico o no, occorrerebbe definire un programma di esercizi determinato e precisato tale da formare indicazioni per il professionista.

Circa la frequenza e la durata si può constatare che per ottenere cambiamenti soddisfacenti, il trattamento non dovrebbe essere inferiore alle 4/8 settimane con frequenza preferibile di 3 giorni a settimana, ma anche qui servirebbero studi specifici per definire meglio questi due parametri.

Occorrono, infine, studi di qualità metodologica superiore che consentano di rafforzare le evidenze acquisite circa l'allenamento della forza disgiunta o congiunta ad esercizio aerobico, che permettano di valutare quali esercizi possano essere i più efficaci per il paziente e quali interventi siano più incisivi sugli impairment di dolore e funzionalità cervicale.

## 5.1 Key Points:

- L'esercizio fisico sottoforma di rinforzo globale (soprattutto degli arti inferiori e superiori) e l'allenamento aerobico hanno un effetto positivo per la QoL e per la fatigue.
- L'esercizio di forza sembrerebbe, ad ora, la modalità con più evidenza per migliorare QoL e fatigue, sebbene non sia ancora chiaro se il singolo trattamento incentrato sulla forza sia più efficace della congiunzione forza ed allenamento aerobico.
- Il ruolo del fisioterapista è fondamentale nella definizione di un programma di intervento sicuro e ritagliato sul singolo paziente, ma la presenza di questi, intesa come supervisione costante durante l'allenamento non risulta di primaria importanza. Allo stesso modo non è fondamentale l'esecuzione dell'allenamento in uno specifico setting ambulatoriale o l'utilizzo di specifici macchinari o strumenti, rispetto all'esecuzione in un ambiente domestico.
- Ci sono deboli evidenze circa il ruolo dello stretching, dell'esercizio attivo o nella terapia passiva hand-on del fisioterapista mirati al distretto cervicale per quel che concerne gli outcome di funzionalità del rachide cervicale e di dolore di tale distretto.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1 Busco et al. Italian cancer figures. Report2015: the burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev* 2016;40(1 Suppl 2):1-120
- 2 Charbotel et al, Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature. *Crit Rev Onc Hematol* 2014
- 3 Cyprian et al. Epstein-Barr Virus and Human Papillomaviruses Interactions and their role in the Initiation of Epithelial-Mesenchymal transition and cancer progression. *Front Oncol* 2018; 8:111
- 4 Toporcov et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015; 44:169-85
- 5 Hashibe et al. Alcohol drinking in never using tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:777-89
- 6 D'Souza et al. Case control-study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer *N Eng J Med* 2007; 356:1944-56
- 7 Gillison et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:709-20
- 8 Gillison et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:407-20
- 9 De Flora et al. Epidemiology of cancer infectious origin and prevention strategies *J Prev Med Hyg* 2015 Jun 10;56(1): E15-20
- 10 <https://www.wcrf.org/dietandcancer/nasopharyngeal-cancer>
- 11 Kutler WT et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:106-12
- 12 Powles et al. Head and neck cancers in patients with human immunodeficiency virus infection: incidence outcome and association with Epstein-Barr virus. *J Laryngol Otol* 2004; 118:207-12
- 13 Purgina et al. A review of carcinomas arising in the head and neck region in HIV-positive patients. *Pathol Res Int* 2011; 2011:469150
- 14 Siddiqui et al. HGead and neck cancer in the elderly population. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22:321-33
- 15 Gatta et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: the EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; Oct;51(15):2130-2143
- 16 Schanmugaratnam K, Sobin LH. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer.*1993; 71:2689–2697
- 17 Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol.* June 10, 2006; 24(17):2606–2611

- 18 Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, et al. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck*. September 2002; 24(9):821–829
- 19 Porceddu S, Martin J, Shanker G, et al. Paranasal sinus tumors: Peter MacCallum Cancer Institute experience. *Head Neck*. April 2004; 26(4):322–330
- 20 Dirix P, Nuyts S, Geussens Y, et al. Malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. November 15, 2007; 69(4):1042–1050
- 21 Silva EG, Butler JJ, Mac Kay B, et al. Neuroblastomas and neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity: a proposed new classification. *Cancer*. 1982; 50:2388–2405
- 22 Haas I, Ganzer U. Does sophisticated diagnostic workup on neuroectodermal tumors have an impact on the treatment of esthesioneuroblastoma? *Onkologie*. 2003; 26:261–267
- 23 Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. *Oral Dis*. 2002; 8(5):229–240
- 24 Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(7):835–845
- 25 Ellis GL. Major and minor salivary glands. In: Rosai J, ed. *Ackerman's Surgical Pathology*, 8th ed. St. Louis: Mosby; 1996: 815–856
- 26 Spiro RH. The controversial adenoid cystic carcinoma: clinical considerations. In: McGurk M, Renehan AG, eds. *Controversies in the Management of Salivary Gland Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2001:207–211
- 27 Friedrich RE, Bleckmann V. Adenoid cystic carcinoma of salivary and lacrimal gland origin: localization, classification, clinical pathological correlation, treatment results and long-term follow-up control in 84 patients. *Anticancer Res*. 2003;23(2A):931–940
- 28 Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg*. 1992;164(6):623–628
- 29 Kaanders JH, Hordijk GJ. Dutch Cooperative Head and Neck Oncology Group. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol*. June 2002;63(3):299–307
- 30 Regelink G, Brouwer J, de Bree R, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. August 2002;29(8):1024–1030
- 31 Spiro et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152:345-50
- 32 Huang et al. Predictive value of tumor thickness for cervical metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: a metanalysis of reported studies. *Cancer* 2009; 115:1489-97
- 33 National Institute for Clinical Excellence [NICE] (2004). *Improving outcomes in head and neck cancers*. London: National Institute for Clinical Excellence

- 34 Haskins, N. Intensive nursing care of patients with a microvascular free flap after maxillofacial surgery. *Intensive Critical Care Nursing* 1998; 14 (5), 225–230
- 35 Lamont, E. B. & Vokes, E. E. Chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Lancet Oncology* 2001; 2, 261–269
- 36 Machin, J. & Shaw, C. A multi disciplinary approach to head and neck cancer. *European Journal of Cancer Care*, 1998; 7 (2), 93–96
- 37 Rose, P. & Yates, P. Quality of life experienced by patients receiving radiation treatment for cancers of the head and neck. *Cancer Nursing*, 2001; 24 (4), 255–263
- 38 World Health Organization. The UN Standard Rules on the Equalization of Opportunities for Persons with Disabilities. II. Main Report. WHO/DAR/01.2. Geneva: WHO; 2001 p. 290
- 39 Casper JK, Colton RH. Clinical manual for Laryngectomy and Head/Neck Cancer Rehabilitation. 2nd ed. San Diego: Singular Publishing Group; 1998. p. 1-55, 243-50
- 40 Yoshioka H. Rehabilitation for the terminal cancer patient. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73:199-206
- 41 de Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP, Deheinzeln D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:828-33
- 42 Ragnarsson KT, Thomas DC. Chapter 71. Principles of Cancer Rehabilitation Medicine. In: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E III, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*, 5th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc.; 2000. p. 971-85
- 43 Hinterbuchner C. Rehabilitation of physical disability in cancer. *N Y State J Med* 1978; 78:1066-9
- 44 Movsas SB, Chang VT, Tunkel RS, Shah VV, Ryan LS, Millis SR. Rehabilitation needs of an inpatient medical oncology unit. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:1642-6
- 45 The Association of Chartered Physiotherapists in Oncology and Palliative Care. Guidelines for good practice. London: CSP; 1993
- 46 McDonnell ME, Shea BD. The role of physical therapy in patients with metastatic disease to bone. *J Back Musculoskelet Rehabil* 1993; 3:78-84
- 47 Malignant Tumor. Last reviewed: August 14, 2010. In: Pubmed Health, Section- Diseases and Conditions - Cancer. U.S. National Library of Medicine - The World's Largest Medical Library. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002267/> [Last accessed on Jan 2012]
- 48 Stubblefield MD, Custodio CM. Cancer Rehabilitation. Chapter 9. In: Cooper G, editor. *Essential Physical Medicine and Rehabilitation*. Totowa, New Jersey: Human Press Inc.; 2006
- 49 DeLisa JA, Miller RM, Melnick RR, Mikulie MA, Gerber LH. Rehabilitation of the Cancer Patient. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, ed 2. Philadelphia: JB Lippincott; 1989. p. 2155-88

- 50 Fialka-Moser V, Crevenna R, Korpan M, Quittan M. Cancer rehabilitation. particularly with aspects on physical impairments. *J Rehabil Med* 2003; 35:153-62
- 51 Fialka V, Vinzenz K. Investigations into shoulder function after radical neck dissection. *J Craniomaxillofac Surg* 1988; 16:143-7
- 52 Short SO, Kaplan JN, Laramore GE, Cummings CW. Shoulder pain and function after neck dissection with or without preservation of the spinal accessory nerve. *Am J Surg* 1984; 148:478-82
- 53 Nahum AM, Mullally W, Marmor L. A syndrome resulting from radical neck dissection. *Arch Otolaryngol* 1961; 74:424-8
- 54 de Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP, Deheinzelin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:828-33
- 55 Malone J, Robbins KT. Neck dissection after chemoradiation for carcinoma of the upper aerodigestive tract: indications and complications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18:89-94
- 56 Hirai H, Omura K, Harada H, Tohara H. Sequential evaluation of swallowing function in patients with unilateral neck dissection. *Head Neck* 2010; 32:896- 904
- 57 Kerawala CJ, Heliotos M. Prevention of complications in neck dissection. *Head Neck Oncol* 2009; 1:35
- 58 van Wilgen CP, Dijkstra PU, van der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL. Morbidity of the neck after head and neck cancer therapy. *Head Neck* 2004; 26:785-91
- 59 Nicole L. et al, American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA A cancer Journal for clinicians* Vol 66, N 3, 2016; 203-39
- 60 Glastonbury CM, Parker EE, Hoang JK. The postradiation neck: Evaluating response to treatment and recognizing complications. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195:w164-71
- 61 Bolund C. Suicide and Cancer: I. Demographic and social characteristics of cancer patients who committed suicide in Sweden: In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1985
- 62 Braddom RL. *Principles of Cancer Rehabilitation. Physical Medicine and Rehabilitation*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders. 1996. p. 119-21
- 63 Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al.: Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20:1420-33
- 63 Improving supportive and palliative care for adults with cancer. Cancer service guidance CSGSP. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Issued: March 2004. Available from: <http://www.nice.org.uk/CSGSP> [Last accessed on Jan 2012]

- 64 Delbruck H. Structural Characteristics and Interventions in the implementation of Rehabilitation and Palliation. Chapter-1. In: Rehabilitation and Palliation of Cancer patients. Springer-Verlag France. 2007. p. 3-81
- 65 Willick SE, Herring SA, Press JM. Basic concepts in biomechanics and musculoskeletal rehabilitation. In: Loeser JD, Bugler SH, Chapman CR, Turk DC, editors. Bonica's Management of pain. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1815-31
- 66 Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol* 1997; 34(Suppl 2):4-12
- 67 Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5:353-60
- 68 Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, Engstrom MC, Johnson BA, Peterson N, et al. Clinical factors associated with cancer related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:1319-28
- 69 Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S, et al. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer* 2003; 98:1786- 801
- 70 Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist* 2003;8(Suppl. 1):5-9
- 71 Janaki MG, Kadam AR, Mukesh S, Nirmala S, Ponni A, Ramesh BS, et al. Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life. *J Can Res Ther* 2010; 6:22-6
- 72 Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1997; 24:991-1000
- 73 Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:475-8
- 74 Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339:b3410. doi:10.1136/bmj.b3410
- 75 Goodman D, Boissonnault W. Pathology: Implications for the Physical Therapist. Philadelphia: Saunders; 1998
- 76 Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G. Physical Exercise in Cancer Patients During and After Medical Treatment: A Systematic Review of Randomized and Controlled Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:3830-42
- 77 Nibu K, Ebihara Y, Ebihara M, Kawabata K, Onitsuka T, Fujii T, et al. Quality of life after neck dissection: A multicenter longitudinal study by the Japanese Clinical Study Group on

- Standardization of Treatment for Lymph Node Metastasis of Head and Neck Cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15:33-38
- 78 Witt RL, Rejto L. Spinal accessory nerve monitoring in selective and modified neck dissection. *Laryngoscope* 2007; 117:776-80
- 79 Balasundaram, Indran, M Alibhai, S Thomas, and R Bhandari. Rehabilitation interventions and their effect on quality of life in patients following major head and neck cancer surgery: Part 2." *Face Mouth & Jaw Surgery: International Trainee Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2 (2012): 10-22. Print
- 80 Baldoman Dwight Vandenbrink Ron. *Physical therapy Challenges in head and neck cancer.* Springer Int Pub AG 2018; 209-223
- 81 (GLOBOCAN, <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>)
- 82 Licitra L et al, *Linee Guida tumori della testa e del collo Ed.2019 AIOM*; 8-15
- 83 Higgins J et al. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) 2019 (<https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>)
- 84 Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J. Guidelines PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione. *Ann Intern Med.* 2009; 151:65-94
- 85 Samuel et al, Effectiveness of exercise-based rehabilitation on functional capacity and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemo-radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*; Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019
- 86 Su, T.L.; Chen, A.N.; Leong, C.P.; Huang, Y.C.; Chiang, C.W.; Chen, I.H.; Lee, Y.Y. The Effect of Home-Based Program and Outpatient Physical Therapy in Patients with Head and Neck Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Oral Oncol.* 2017, 74, 130–134
- 87 Baggi et al. Motor and functional recovery after neck dissection: comparison of two early physical rehabilitation programmes. *ACTA otorhinolaryngologica italica* 2014; 34:230-240
- 88 Lavigne, C.; Twomey, R.; Lau, H.; Francis, G.; Culos-Reed, S.N.; Millet, G.Y. Feasibility of Eccentric Overloading and Neuromuscular Electrical Stimulation to Improve Muscle Strength and Muscle Mass after Treatment for Head and Neck Cancer. *J. Cancer Surviv.* 2020, 14, 790–805.
- 89 Samuel S R et al. Effect of exercise training on functional capacity & quality of life in head & neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Indian J Med Res* 2013; 137: 515 – 520
- 90 Do et al. Comparison of hospital based and home-based exercise on quality of life, and neck and shoulder function in patients with spinal accessory nerve injury after head and neck cancer surgery. *Oral Oncology* 86 (2018) 100–104
- 91 Lin et al. Effects of Exercise in Patients Undergoing Chemotherapy for Head and Neck Cancer: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 1291.
- 92 Rogers L Q, et al. Pilot, randomized trial of resistance exercise during radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2012; 35: 1178 – 1188

- 93 Castro-Martin E. et al. Myofascial Induction Therapy Improves the Sequelae of Medical Treatment in Head and Neck Cancer Survivors: A Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Cross-Over Study *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5003
- 94 Keratin pearls in magnifying endoscopy of superficial esophageal squamous cell carcinoma. Ryoka Baba et al. Volume 94. Issue 2, p. 424-425, august 01, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2021
- 95 <https://www.facit.org/measures/FACT-G>
- 96 <https://www.facit.org/measures/FACT-HN>
- 97 <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>
- 98 <https://qol.eortc.org/>
- 99 The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present and Future Developments David Hui, MD, MSc and Eduardo Bruera, MD, *JPSM Elsevier* VOLUME 53, ISSUE 3, P630-643, 2017
- 100 Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83

# APPENDICE:

ESAS:

<b>Edmonton Symptom Assessment System: Numerical Scale</b>	
<b>Please circle the number that best describes:</b>	
No pain	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible pain
Not tired	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible tiredness
Not nauseated	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible nausea
Not depressed	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible depression
Not anxious	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible anxiety
Not drowsy	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible drowsiness
Best appetite	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible appetite
Best feeling of wellbeing	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible feeling of wellbeing
No shortness of breath	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst possible shortness of breath
Other problem	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Patient's Name _____	Complete by (check one)
Date _____ Time _____	<input type="checkbox"/> Patient
	<input type="checkbox"/> Caregiver
	<input type="checkbox"/> Caregiver assisted

22) During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?  
 Not at all    A little bit    Moderately    Quite a bit    Extremely

**Energy and Emotions:**

These questions are about how you feel and how things have been with you during the last 4 weeks. For each question, please give the answer that comes closest to the way you have been feeling.

23) Did you feel full of pep?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

24) Have you been a very nervous person?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

25) Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

26) Have you felt calm and peaceful?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

27) Did you have a lot of energy?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

28) Have you felt downhearted and blue?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

29) Did you feel worn out?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

30) Have you been a happy person?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

31) Did you feel tired?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

**Social Activities:**

32) During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?  
 All of the time    Most of the time    A good Bit of the Time    Some of the time    A little bit of the time    None of the Time

**General Health: How true or false is each of the following statements for you?**

33) I seem to get sick a little easier than other people  
 Definitely true    Mostly true    Don't know    Mostly false    Definitely false

34) I am as healthy as anybody I know  
 Definitely true    Mostly true    Don't know    Mostly false    Definitely false

35) I expect my health to get worse  
 Definitely true    Mostly true    Don't know    Mostly false    Definitely false

36) My health is excellent  
 Definitely true    Mostly true    Don't know    Mostly false    Definitely false

Items	Scales	Summary Measures	
3a. Vigorous Activities	<b>Physical Functioning (PF)</b>	<b>Physical Health</b>	
3b. Moderate Activities			
3c. Lift, Carry Groceries			
3d. Climb Several Flights			
3e. Climb One Flight			
3f. Bend, Kneel			
3g. Walk Mile			
3h. Walk Several Blocks			
3i. Walk One Block			
3j. Bathe, Dress			
4a. Cut Down Time	<b>Role-Physical (RP)</b>	<b>Mental Health</b>	
4b. Accomplished Less			
4c. Limited in Kind			
4d. Had Difficulty	<b>Bodily Pain (BP)</b>		
7. Pain-Magnitude			
8. Pain-Interfere	<b>General Health (GH)*</b>		
1. EVGFP Rating			
11a. Sick Easier			
11b. As Healthy			
11c. Healthy to Get Worse	<b>Vitality (VT)*</b>		
11d. Health Excellent			
9a. Pep/Life		<b>Social Functioning (SF)*</b>	
9e. Energy			
9g. Work Out			
9i. Tired			
5. Social-Extent			<b>Role-Emotional (RE)</b>
10. Social Time			
5a. Cut Down Time			
5b. Accomplished Less			<b>Mental Health (MH)</b>
5c. Not Carreful			
9b. Nervous			
9c. Down in Dumps			
9d. Peaceful			
9f. Blue/Sad			
9h. Happy			

## FACIT Fatigue Scale (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit
HI7	I feel fatigued .....	0	1	2	3
HI12	I feel weak all over .....	0	1	2	3
An1	I feel listless (“washed out”) .....	0	1	2	3
An2	I feel tired .....	0	1	2	3
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired.....	0	1	2	3
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired.....	0	1	2	3
An5	I have energy .....	0	1	2	3
An7	I am able to do my usual activities .....	0	1	2	3
An8	I need to sleep during the day.....	0	1	2	3
An12	I am too tired to eat .....	0	1	2	3
An14	I need help doing my usual activities .....	0	1	2	3
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do.....	0	1	2	3
An16	I have to limit my social activity because I am tired.....	0	1	2	3



Affix patient label within this box

**Edmonton Symptom Assessment System  
Revised (ESAS-r)**

**Please circle the number that best describes how you feel NOW:**

No Pain	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Pain
No Tiredness <i>(Tiredness = lack of energy)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Tiredness
No Drowsiness <i>(Drowsiness = feeling sleepy)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Drowsiness
No Nausea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Nausea
No Lack of Appetite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Lack of Appetite
No Shortness of Breath	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Shortness of Breath
No Depression <i>(Depression = feeling sad)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Depression
No Anxiety <i>(Anxiety = feeling nervous)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Anxiety
Best Wellbeing <i>(Wellbeing = how you feel overall)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible Wellbeing
No _____ Other Problem <i>(For example constipation)</i>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst Possible _____

Patient Name _____	Completed by <i>(Check one)</i> <input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Family Caregiver <input type="checkbox"/> Health Care Professional Caregiver <input type="checkbox"/> Caregiver-assisted
Date <i>(yyyy-Mon-dd)</i>	
Time <i>(hh:mm)</i>	
<b>Body Diagram on Reverse</b>	



**FACT-H&N (Version 4)**

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some- what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
<b><u>PHYSICAL WELL-BEING</u></b>						
GP1	I have a lack of energy .....	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea .....	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family .....	0	1	2	3	4
GP4	I have pain .....	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment .....	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill .....	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed .....	0	1	2	3	4

		<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some- what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
<b><u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u></b>						
GS1	I feel close to my friends .....	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family .....	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends .....	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness .....	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness .....	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support) .....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life .....	0	1	2	3	4

**FACT-H&N (Version 4)**

**Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		<b><u>Not at all</u></b>	<b><u>A little bit</u></b>	<b><u>Some-what</u></b>	<b><u>Quite a bit</u></b>	<b><u>Very much</u></b>
<b><u>EMOTIONAL WELL-BEING</u></b>						
GE1	I feel sad .....	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

		<b><u>Not at all</u></b>	<b><u>A little bit</u></b>	<b><u>Some-what</u></b>	<b><u>Quite a bit</u></b>	<b><u>Very much</u></b>
<b><u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u></b>						
GF1	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well .....	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun .....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

**FACT-H&N (Version 4)**

**Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

<b><u>ADDITIONAL CONCERNS</u></b>		<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some-what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
H&N1	I am able to eat the foods that I like .....	0	1	2	3	4
H&N2	My mouth is dry .....	0	1	2	3	4
H&N3	I have trouble breathing .....	0	1	2	3	4
H&N4	My voice has its usual quality and strength .....	0	1	2	3	4
H&N5	I am able to eat as much food as I want .....	0	1	2	3	4
H&N6	I am unhappy with how my face and neck look.....	0	1	2	3	4
H&N7	I can swallow naturally and easily .....	0	1	2	3	4
H&N8	I smoke cigarettes or other tobacco products .....	0	1	2	3	4
H&N9	I drink alcohol (e.g. beer, wine, etc.).....	0	1	2	3	4
H&N10	I am able to communicate with others .....	0	1	2	3	4
H&N11	I can eat solid foods.....	0	1	2	3	4
H&N12	I have pain in my mouth, throat or neck .....	0	1	2	3	4

## FACT-G (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

<b><u>PHYSICAL WELL-BEING</u></b>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy .....	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea .....	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family .....	0	1	2	3	4
GP4	I have pain .....	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment .....	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill .....	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed .....	0	1	2	3	4

<b><u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u></b>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends .....	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family .....	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends .....	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness .....	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness .....	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support) .....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life .....	0	1	2	3	4

**FACT-G (Version 4)**

**Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

		<b><u>EMOTIONAL WELL-BEING</u></b>	<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some- what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
GE1	I feel sad .....	0	1	2	3	4	
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4	
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4	
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4	
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4	
GE6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4	

		<b><u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u></b>	<b>Not at all</b>	<b>A little bit</b>	<b>Some- what</b>	<b>Quite a bit</b>	<b>Very much</b>
GF1	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4	
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4	
GF3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4	
GF4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4	
GF5	I am sleeping well .....	0	1	2	3	4	
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun .....	0	1	2	3	4	
GF7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4	