
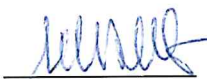

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 1	REGIONE LAZIO ASL ROMA I DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO SANTO SPIRITO E NUOVO REGINA MARGHERITA	 REGIONE LAZIO
		REV. 0 DEL 18.02.2021
	Procedura per la valutazione della condizione di “fragilità” nel paziente anziano affetto da neoplasia maligna ematologica.	0 DSP-SS-NRM PRO 02

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
2. OBIETTIVO E SCOPO	4
3. CAMPO DI APPLICAZIONE	4
4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI	4
5. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ.....	5
6. MODALITÀ OPERATIVE.....	5
7. INDICATORI	6
8. REVISIONE.....	7
9. RIFERIMENTI	7
9.1 RIFERIMENTI INTERNI	7
9.2 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	7
9.3 RIFERIMENTI NORMATIVI	8

REVISIONE	DATA	ELABORATO	VERIFICATO	APPROVATO
0 (Prima emissione)	18.02.2021	GdL	 Dott.ssa M. Quintili Direttore UOC SQRM	 Dott.ssa P. Chierchini Direttore Area Ospedaliera

Gruppo di Lavoro

Coordinatori: Dott. Luca Cipriani U.O.C. Geriatria; Dott. Tommaso Caravita U.O.S.D. Ematologia

U.O.C. Geriatria: Dott. Domenico Enrico Collura, Dott. Flavio Cursi, Dott. Mario Alimenti, Fisioterapista Cristina Ramberti

U.O.S.D. Ematologia: Dott.ssa Laura Cicconi, Dott.ssa Francesca Celesti, Dott.ssa Katia Paciaroni, Dott.ssa Angela Rago, Dott.ssa Nicoletta Villivà, Dott.ssa Agostina Siniscalchi

I. INTRODUZIONE

Le neoplasie maligne colpiscono prevalentemente gli anziani: circa il 60% dei nuovi casi di tumore è diagnosticato negli ultra sessantacinquenni così come il 70% delle morti occorre in questa classe di età (1). Nonostante l'alta incidenza di cancro in questa popolazione, gli anziani sono sottorappresentati nei trial clinici mirati a stabilire gli standard terapeutici in oncologia (2,3).

Inoltre sono pochi i dati sul rischio beneficio del trattamento chemioterapico nell'anziano e ancora meno precise linee guida. In media i pazienti anziani ricevono meno frequentemente le terapie standard per tutti i tipi di cancro rispetto ai pazienti più giovani (4).

L'età cronologica da sola fornisce poche informazioni riguardo la tolleranza individuale al trattamento chemioterapico, stante la grande eterogeneità tra pazienti della stessa età.

La valutazione dello stato funzionale attraverso la valutazione multidimensionale geriatrica ed in particolare la distinzione tra uno stato di "fragilità" o meno permette di definire meglio le condizioni del paziente anziano e la sua capacità di tollerare regimi più aggressivi di terapia (5).

La condizione di "fragilità" è una condizione di maggiore vulnerabilità dell'organismo di fronte a noxae patogene, una condizione di rischio che comporta maggiore probabilità di istituzionalizzazione, di morte e di insorgenza di sindromi geriatriche. In oncologia geriatrica, per quanto riguarda i tumori solidi, sono state proposti e confrontati più algoritmi diagnostici di fragilità, capaci di stratificare i pazienti anziani per condizioni di rischio.

Questi hanno usato in varia misura, oltre all'età anagrafica, scale di autonomia, di comorbidità, dello stato cognitivo e dello stato nutrizionale. Il limite di questi algoritmi è che sono stati creati arbitrariamente dagli autori senza fare riferimento ai due principali studi sulla fragilità.

Anche se in letteratura internazionale non vi è consenso su quale sia la scala migliore per la valutazione della fragilità, sono tuttavia codificati due metodi derivati da studi di popolazione.

La valutazione "fenotipica" attraverso i cinque criteri di Fried oppure la valutazione descrittiva attraverso il Frailty Index che permettono di suddividere il soggetto anziano sostanzialmente in tre categorie: "robusto" o "fit", "a rischio" o "pre frail" e "fragile" o "frail" (6,7).

Per quanto riguarda i tumori ematologici la situazione è analoga. Nel caso dei Linfomi Non Hodgkin (LNH), l'età da sola, come fattore indipendente oppure all'interno di scale di valutazione quali l'International Prognostic Index, è utilizzata per la valutazione prognostica e le scelte terapeutiche.

Le condizioni generali, stimate tramite il Performance Status di Karnofsky o la scala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), l'autonomia personale, misurata con la BADL (Basic Activities of Daily Living scale) e le IADL (Instrumental Activities of Daily Living scale) e la polipatologia, valutata con indici di comorbidità quali il Charlson Comorbidity Index o il Cumulative Illness Rating Scale), sono state utilizzate in indici prognostici che, in maniera arbitraria, classificavano i pazienti in "non fragili" o "fragili" (fit o unfit) (8).

Anche nel caso del linfoma di Hodgkin (LH), come già per i LNH, la presenza o l'assenza di fragilità è stata valutata in vari modi: dall' ECG di base ad algoritmi comprendenti età anagrafica, BADL, CIRS e presenza di sindromi geriatriche (9).

Nel caso dei LH i risultati terapeutici sono nettamente peggiori nei pazienti anziani. Ciò può esser legato a vari fattori: le condizioni generali del paziente, la mancata tolleranza ai consueti regimi chemioterapici o anche un approccio terapeutico più cauto e di minore efficacia (9,10).

Un recente studio della Fondazione Italiana Linfomi ha trattato pazienti anziani giudicati *non frail* con il regime ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine) senza un incremento sostanziale della tossicità, dimostrando che, indipendentemente dall'età, anche gli anziani se correttamente valutati, possono essere sottoposti a chemioterapia standard.

Nella Leucemia Linfatica Cronica (LLC), nonostante il 75% dei pazienti affetti abbia un'età maggiore ai 65 anni, solo il 10% dei pazienti arruolati nei trial clinici ha un'età superiore ai 75 anni (dati SEER USA).

Nella programmazione della terapia nell'anziano sono solitamente esclusi tutti i pazienti con score ECOG maggiore o uguale a 2, in alternativa, altri studi utilizzano la valutazione della comorbidità (tramite la CIRS) e della funzionalità renale per selezionare i pazienti da trattare (12,13).

Nel Mieloma Multiplo (MM) l'età è considerata il criterio fondamentale per l'eleggibilità del paziente alla chemioterapia ad alte dosi ed al trapianto autologo in alternativa a una terapia meno intensiva o addirittura palliativa.

Recentemente è stata dimostrata l'importanza della valutazione della fragilità per la corretta stratificazione del rischio di progressione, morte e incidenza di tossicità correlata al trattamento chemioterapico (14).

Lo studio dell'International Myeloma Working Group (IMWG) condotto su 869 pazienti, arruolati con la diagnosi di mieloma in tre protocolli sperimentali con nuovi farmaci, ha condotto alla creazione di uno score geriatrico mediante la combinazione di parametri quali l'età e altri derivanti dall'applicazione di strumenti per la valutazione delle comorbosità (Charson Comorbidity Index) e dell'autonomia del paziente (ADL e IADL).

Tale score, noto come IMWG frailty score, si è dimostrato capace di stratificare i pazienti dello studio in 3 gruppi: pazienti "fit", "unfit" e "frail" (15).

La leucemia mieloide acuta (LAM) è la leucemia più comune nell'adulto, ha maggior incidenza in individui con età maggiore di 65 anni e un'età mediana di 65 anni per la prima diagnosi.

Più della metà dei pazienti affetti da LAM ha più di 65 anni e circa un terzo più di 75 anni.

Un problema frequente nella pratica quotidiana è il riconoscimento di quali pazienti anziani possano tollerare la terapia aggressiva e quindi derivarne un beneficio.

Anche per questa patologia sono stati costruiti score prognostici, basati su fattori clinici e biologici per riconoscere i pazienti anziani fragili.

Viste le possibilità terapeutiche vi è estrema incertezza sulla scelta terapeutica migliore in funzione delle condizioni generali del paziente anziano (16, 17).

2. OBIETTIVO E SCOPO

Scopo del documento è quello di fornire un percorso per la valutazione della condizione di “fragilità” nel paziente anziano con neoplasia ematologica per indirizzare il clinico verso le più corrette scelte diagnostiche terapeutiche e laddove possibile correggere la condizione di fragilità.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La Procedura si applica al paziente ultrasessantacinquenne affetto da patologia oncoematologica afferente alle varie strutture ed ambulatori della UOSD di Ematologia della ASL Roma I e coinvolge gli operatori della UOSD Ematologia e della UOC di Geriatria.

4. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI

LAM (Leucemia Acuta Mieloide)

MM (Mieloma Multiplo)

LLC (Leucemia Linfatica Cronica)

LH (Linfoma di Hodgkin)

LNH (Linfoma Non Hodgkin)

ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine)

BADL (Basic Activity of Daily Living)

IADL (Instrumental Activity of Daily Living)

CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric)

CCI (Charlson Comorbidity Index)

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

SPPB (Short Physical Performance Battery)

MMSE (Mini Mental State Examination)

CES-D (Center for Epidemiologic Study Depression)

BMI (Body Mass Index)

MNA (Mini Nutritional Assessment)

PASE (Physical Activity Scale for the Elderly)

IMWG (International Myeloma Working Group)

5. MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Operatori Attività	Ematologo	Geriatra	Fisioterapista	Infermiere Geriatria	Infermiere Ematologia
Visita iniziale	R*				R*
Valutazione Multidimensionale Geriatrica	I	R*	R*	R*	
Rivalutazione dopo eventuale programma di preabilitazione	I	R*	R*	R*	
Valutazione congiunta del paziente in condizioni di fragilità o pre fragilità	R*	R*			
Trattamento	R*	I			R*
Verifica degli indicatori	R*	R*			

R= responsabile

R*= responsabile per ambito di competenza

I = Informato

6. MODALITÀ OPERATIVE

Tutti i pazienti di età maggiore a 65 anni affetti neoplasia ematologica, suscettibile di trattamento chemioterapico per criteri di stadiazione, afferenti agli ambulatori di Ematologia della ASL Roma I vengono sottoposti a screening per la condizione di “fragilità” tramite il questionario G8. I pazienti con punteggio inferiore a 15/17 vengono inviati a valutazione multidimensionale geriatrica per verificare tale condizione.

Completata la visita il geriatra compila la valutazione e invia nuovamente il paziente al DH di Ematologia. La valutazione deve essere inclusa nella cartella clinica ed inserita negli elementi di discussione al momento della decisione terapeutica riguardo al singolo paziente.

Durante la valutazione geriatrica viene indagata l'anamnesi, compresa quella sociale e farmacologica, e viene eseguito l'esame obiettivo. La valutazione geriatrica consiste in una valutazione multidimensionale integrata da scale e test volta ad approfondire le abilità funzionali, cognitive, il tono dell'umore, la comorbidità e lo stato nutrizionale.

Le scale somministrate sono le seguenti scale:

- Basic Activity of Daily Living (BADL),
- Instrumental Activity of Daily Living (IADL),

- Cumulative Illness Rating Score (CIRS-G),
- Charlson Comorbidity Index (CCI),
- Mini Mental State Examination (MMSE),
- Test dell'orologio,
- Center for Epidemiologic Study Depression (CES D),
- Body Mass Index (BMI),
- Mini Nutritional Assessment (MNA),
- Physical Activity Scale for the Elderly (PASE).

Viene inoltre misurata la velocità del cammino lungo 5 metri, la forza, tramite dinamometro manuale e viene eseguita l'impedenziometria e la valutazione della composizione corporea.

I test eseguiti sono inoltre utilizzati per classificare i pazienti in:

- "fit" robusto,
- "pre frail" pre fragili
- o "frail" fragile secondo i criteri di Fried.

Alla fine della consulenza viene prodotta una relazione riassuntiva con i punteggi ottenuti e con il giudizio sulla presenza di fragilità o meno e sulla eventuale presenza di una forma di demenza e della sua gravità.

È prevista una riunione settimanale tra geriatri ed ematologi per la discussione congiunta dei casi studiati risultati "frail" o "pre frail".

In presenza di fattori modificabili che hanno determinato la condizione di "fragilità" (p.e. stati carenziali, parziale compenso di circolo o metabolico migliorabile con l'ottimizzazione delle terapie mediche) il paziente viene rivalutato dopo essere sottoposto ad un piano assistenziale di preabilitazione volto al miglioramento delle condizioni di salute.

A seconda del giudizio finale di robustezza o fragilità il paziente sarà indirizzato dall'ematologo al trattamento ritenuto più appropriato.

7. INDICATORI

Numero di pazienti sottoposti a valutazione di screening tramite scheda G8.

Numero di pazienti inviati a valutazione geriatrica.

Numero di pazienti "fragili" o "pre fragili".

Numero di pazienti sottoposti al percorso di "preabilitazione".

Numero di pazienti sottoposti a terapia.

Numero di pazienti sottoposto a palliazione.

Percentuale di pazienti definiti "fit" che hanno interrotto terapia per tossicità e/o progressione.

Percentuale di pazienti definiti "pre frail" che hanno interrotto terapia per tossicità e/o progressione

Procedura per la valutazione della condizione di "fragilità" nel paziente anziano affetto da neoplasia maligna ematologica.	0 DSP-SS-NRM PRO 02	Rev. 0 del 18.02.2021	Pag. 6 di 8
---	------------------------	--------------------------	-------------

8. REVISIONE

La revisione della procedura dovrà essere attuata a cadenza biennale e/o in concomitanza di emissione di nuove indicazioni istituzionali, nazionali e/o regionali e a cambiamenti organizzativi e gestionali nell'ambito dell'azienda.

9. RIFERIMENTI

9.1 RIFERIMENTI INTERNI

Master Plan Aziendale, Progetto 38 "Percorsi Oncologici", bersaglio 13: "Implementazione di un progetto pilota per la paziente anziana affetta da neoplasia mammaria sulla base della Valutazione Multidimensionale Geriatrica"

9.2 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1 Ries EM et al. "SEER Cancer Statistics Review: 1975-2000". National Cancer Institute, Bethesda.
- 2 Hutchins LF et al. "Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials". N Engl J Med. 1999;341(27):2061.
- 3 Yee KW et al. "Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier?" J Clin Oncol. 2003;21(8):1618.
- 4 Hurria A et al. "Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older". Crit Rev Oncol Hematol. 2003;46(2):121.
- 5 Mattioli R. AIOM. "Linee Guida Tumori nell'Anziano". Edizione 2017.
- 6 Ferrat E, et al. "Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study". J Clin Oncol. 2017;35(7):766-777.
- 7 Fried LP et al. "Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype". J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56: M146-56.
- 8 Hoster et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008;111(2):558-565.
- 9 Zallio F. et al. "Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi". Br J Haematol. 2016 Mar;172(6):879-88.
- 10 Gobbi PG et al. "Hodgkin lymphoma". Crit Rev Oncol Hematol 2013; 85: 216-237.
- 11 Evens AM et al. "The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496". Br J Hematol 2013; 161: 76-86.
- 12 Hallek M. et al. "Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial". Lancet. 2010; 376: 1164-74.
- 13 Goede V. et al. "Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions" N Engl J Med 2014; 370:1101-1110.

14 Palumbo A. et al. "Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report". Blood 2015; 125 (13): 2068–2074).

15 Engelhardt, M. et al. "Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores". Haematologica 2016; 101 (9): 1110–9).

16 Ferrara F. et al. "Consensus-based definition of unfit to intensive and non intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making" Leukemia 2013;27:997-9.

17 Linee guida AIOM Tumori nell'anziano. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Anziano.pdf

9.3 RIFERIMENTI NORMATIVI

Linee Guida Tumori dell'anziano 2019. Associazione Italiana Oncologia Medica

Procedura per la valutazione della condizione di "fragilità" nel paziente anziano affetto da neoplasia maligna ematologica.	0 DSP-SS-NRM PRO 02	Rev. 0 del 18.02.2021	Pag. 8 di 8
---	------------------------	--------------------------	-------------