

Cure palliative nel paziente anziano terminale

V. VENTURIERO*, P. TARSITANI*, R. LIPEROTTI*, F. ARDITO*, P. CARBONIN*, R. BERNABEI*, G. GAMBASSI**

* Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Centro di Medicina per l'Invecchiamento, Università Cattolica del «Sacro Cuore» di Roma;

** Center for Gerontology and Health Care Research, Department of Community Health, Brown University School of Medicine, Providence, RI, USA

Premessa

Nell'accezione tradizionale, una linea guida corrisponde al sistematico riordino delle «migliori» evidenze scientifiche in modo che queste possano costituire un modo standardizzato di affrontare un problema. A questo scopo, nella comunità scientifica il «peso» delle evidenze è stato oggettivato in tre livelli: dati generati da trial clinici randomizzati (tipo A); dati generati da studi non randomizzati (tipo B); e, in assenza di dati disponibili, consenso degli esperti (tipo C). Sull'onda dell'entusiasmo generato dalla promulgazione dei concetti della Evidence-based Medicine, gli ultimi anni hanno visto la pubblicazione di numerose linee guida che hanno coperto molti dei campi della medicina moderna. Per una serie di motivi (numerosità degli studi, importanza epidemiologica delle condizioni, interessi farmaceutici, etc.), queste sono state eminentemente terapeutiche (solo in casi sporadici diagnostiche) ed hanno interessato prevalentemente condizioni acute ad alta morbilità e mortalità (es. IMA, ictus, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, etc.). Altri ambiti della pratica clinica sono andati completamente trascurati dagli estensori delle linee guida, vuoi per scarso interesse, vuoi per la mancanza delle evidenze. I pazienti anziani sono stati i più dimenticati per un pregiudizio culturale e per l'oggettiva difficoltà di arruolamento in studi caratterizzati da rigidi criteri di esclusione. Per quanto poi si riferisce alle cure palliative, la parola linea guida diventa quasi aleatoria. Il termine cure palliative, infatti, si riferisce ad un immaginario di fallimento della medicina, qualcosa di ormai esterno, ininfluenzabile e quindi di poca soddisfazione. Questo fa sì che non esista alcun dato scientifico su cui basare una stesura di linee guida che non sia su aspetti frammentati, di provenienza da studi piccoli e non controllati, su pazienti prevalentemente neoplastici, quasi sempre in ambiente ospedaliero o specialistico. Quanto poi, a cure palliative ed anziani, il problema non è stato che sfiorato in superficie. Il compito quindi che ci si propone non potrà generare una linea guida con evidenze soppesate in senso tradizionale, si riferirà quasi sempre a studi in cui gli anziani o non erano inclusi, o lo erano solo i meno anziani e più selezionati dei pazienti. Ciononostante, quanto raccolto ed organizzato rappresenta la sintesi più organica e fedele di quanto oggi disponibile sull'argomento.

Cure palliative: definizione e finalità

Con l'invecchiamento della popolazione generale ed il prolungamento della sopravvivenza nelle malattie croniche si sono delineate delle nuove categorie di pazienti. Questi, in considerazione della ridotta aspettativa di vita, non necessitano di interventi diagnostici ad alta tecnologia, ma richiedono un'assistenza infermieristica od interventi riabilitativi volti al mantenimento di una qualità di vita accettabile. Questo approccio nella sua accezione di «assistenza globale per persone le cui condizioni non rispondono a interventi di cura» viene definito con il termine di cure palliative, e l'anziano fragile¹ ne rappresenta spesso il tipico paziente.

Dal loro esordio negli anni sessanta nel Regno Unito, le cure palliative si sono estese in tutto il mondo occidentale, acquistando più recentemente le caratteristiche di una vera e propria disciplina specialistica². Quaranta anni dopo le «enunciazioni di principio», tuttavia, il modello di assistenza sanitaria privilegia ancora la struttura ospedaliera per «pazienti acuti» nel cui ambito le esigenze psicologiche, spirituali, più propriamente «umane» del paziente affetto da malattie croniche in fase avanzata, trovano poco spazio. La medicina palliativa, invece, richiede modelli assistenziali alternativi, che prevedano l'implementazione di specifici servizi sul territorio, dall'assistenza domiciliare all'*hospice*, integrati con gli ospedali per acuti in un *continuum* di assistenza. Il passaggio da paziente in ospedale a «ospite» in una idonea struttura assistenziale però, risulta ancora estremamente difficile, sia da un punto di vista meramente culturale e filosofico, che organizzativo. I dati dello studio SUPPORT confermano come, persino negli Stati Uniti, gli ospedali vengano ancora considerati luoghi dove morire e molti pazienti continuano ad essere sottoposti ad esami e trattamenti invasivi anche a poche ore dalla morte^{3,4}.

Diversi gruppi di esperti hanno proposto ipotesi di sistematizzazione dell'assistenza nelle fasi terminali della vita⁵⁻⁷, ma l'evidente contrapposizione tra l'esigenza di *sanare* e quella di *sedare dolorem*, l'estrema soggettività di valori e prospettive, la forte componente emotiva e spirituale, rendono alcune definizioni e strategie assistenziali difficilmente oggettivabili⁸. Ne risulta che una elaborazione di linee-guida sulle cure palliative non ne può affrontare in modo definitivo l'aspetto teorico, né tantomeno può sostituirsi al clinico nel meccanismo decisionale della pratica medica. Tuttavia, istanze eti-

Tab. I. Peculiarità della medicina palliativa.

- Si rivolge a categorie di pazienti, con limitata aspettativa di vita, maggior carico assistenziale e ridotte richieste terapeutiche e diagnostiche
- È finalizzata all'ottimizzazione della qualità di vita
- Prevede l'implementazione di modelli assistenziali basati sulla coordinazione tra ospedale per acuti e servizi specifici nel territorio come l'*hospice* o l'assistenza domiciliare
- Richiede l'integrazione dei criteri delle linee-guida con la valutazione soggettiva del medico

che e di politica sanitaria ormai improrogabili alimentano l'esigenza di indicare alcuni punti fermi nel processo di identificazione, valutazione e gestione dei malati terminali.

Identificazione dei pazienti «terminali»

Sviluppatesi nel contesto assistenziale della malattia oncologica avanzata, le cure palliative sono state in seguito estese all'AIDS o ad altre malattie croniche come lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale, l'insufficienza epatica, le broncopneumopatie croniche ostruttive e le sindromi neurologiche degenerative. Terminale viene inteso comunemente il paziente con aspettativa di vita non superiore a sei mesi, ma l'identificazione in termini così rigidi si è dimostrata difficile da attuare, in particolare nel caso di diagnosi non correlate al cancro^{9 10}.

Per ovviare a questa grave limitazione, il National Hospice Organization¹¹ negli Stati Uniti, ha proposto dei criteri di eleggibilità per il ricovero in *hospice*, basati su dati anamnestici, clinici e laboratoristici che sono stati successivamente utilizzati per l'identificazione dei pazienti terminali. Tuttavia, il tentativo di validazione clinica di tali criteri in pazienti con malattie croniche avanzate non neoplastiche, ha dimostrato la loro inattendibilità predittiva¹². In particolare, è stata evidenziata una scarsa sensibilità nell'identificazione di soggetti con prognosi inferiore a sei mesi, con conseguente

esclusione dall'inserimento in *hospice* della maggioranza dei pazienti terminali. D'altro canto, la valutazione affidata al semplice giudizio del medico, ugualmente non si è rivelata un efficace metodo prognostico tra i pazienti terminali. Viganò e Coll., per esempio, hanno dimostrato che i medici tendono a sovrastimare la sopravvivenza dei loro pazienti neoplastici, ritardandone l'accesso alle cure palliative¹³.

La considerazione che ne deriva è quella di una reale difficoltà a determinare con ragionevole attendibilità la prognosi a breve-medio termine in pazienti affetti da patologie croniche in fase terminale. L'accuratezza predittiva di terminalità risulta ancor più difficile nei pazienti anziani, il «target privilegiato» delle cure palliative. Infatti, la complessità di questi pazienti, caratterizzati da polipatologia, politerapia, e deficit funzionali, riduce la capacità predittiva di criteri clinici rigidi¹⁴.

Quindi, una corretta valutazione prognostica del paziente terminale, specie se anziano, non sembra poter prescindere dall'applicazione di un giudizio soggettivo «informato», basato cioè su una adeguata formazione specialistica; tale valutazione deve essere onnicomprensiva, nel senso della considerazione sistematica di tutti i «domini» influenzati dalla malattia e supportata dall'adozione di indicatori clinici oggettivi, ottenuti con l'impiego di scale validate. È evidente che si tratta di un processo complesso, che deve inoltre poter osservare l'evoluzione delle condizioni del paziente e la risposta ai trattamenti, avvalendosi di varie figure coinvolte nell'assistenza¹⁵.

Tab. II. Principi per la corretta valutazione prognostica del malato terminale.

- Adeguata formazione sulle problematiche della medicina palliativa
- Adozione della valutazione multidimensionale, supportata dall'utilizzo di scale validate
- Osservazione longitudinale effettuata da un team assistenziale multidisciplinare

Valutazione multidimensionale

Un approccio basato sulla valutazione della singola malattia è inadeguato nel paziente anziano. Lo stato di salute globale, risultato di molteplici malattie croniche associate e delle loro implicazioni sulla funzione fisica,

psichica e sociale, deve essere il principale indicatore delle condizioni del paziente e misura della capacità di adattamento all'ambiente. La valutazione delle singole aree problematiche è la premessa per la definizione del grado di fragilità e del giudizio prognostico. L'approccio multidimensionale sfrutta indicatori e scale di valu-

Tab. III. Principali aree della valutazione multidimensionale.

<i>Salute fisica</i> Problemi attivi Indicatori di gravità della malattia <i>Funzione fisica</i> ADL e IADL Equilibrio e andatura Livello di esercizio fisico	<i>Benessere psicosociale</i> Stato cognitivo Tono dell'umore <i>Funzione sociale/Ambiente domestico</i> Supporto formale e informale Sicurezza dell'ambiente domestico
---	--

ADL = Activities of Daily Living; IADL = Instrumental Activities of Daily Living.

tazione, e garantisce una migliore gestione e una più efficiente assistenza grazie alla collaborazione di diverse figure professionali in un team multidisciplinare¹⁶.

Su un piano teorico, l'oncologia e la medicina palliativa rappresentano gli ambiti specialistici che più necessitano di questo approccio, ma seppur è un'esigenza riconosciuta nella pratica clinica, al momento ci sono limitate esperienze¹⁷⁻¹⁹ e non esistono studi controllati in proposito.

Il concetto di qualità della vita: cosa è e come misurarla

Per la crescente attenzione rivolta alle aspettative e alle preferenze dei pazienti, il termine qualità di vita è divenuto molto popolare. Tuttavia, per la sua complessa natura «multidimensionale», viene spesso usato in senso vago senza una precisa definizione²⁰.

Nella determinazione della qualità di vita è necessario associare ad una componente oggettiva che comprenda la valutazione dello stato fisico, funzionale, sociale e del supporto informale, una seconda componente assolutamente soggettiva che riguarda la sfera emozionale e quindi, la propria percezione dello stato di salute e la soddisfazione per le cure ricevute²¹. Fattori tradizionalmente non considerati indici dello stato di salute, come l'adeguatezza del supporto sociale, la sicurezza economica, le condizioni ambientali, influenzano la percezione della condizione fisica e della qualità di vita rendendone inadeguata la misurazione con le comuni scale²². Ne è derivata una molteplicità di strumenti proposti per la misura della qualità di vita²³⁻²⁵.

Altri metodi valutativi includono la misura di alcune singole aree come il dolore o l'ansia o scale individualizzate in cui i pazienti stessi definiscono e quantificano gli aspetti più importanti della propria qualità di vita²⁶.

Tab. IV.

Scale	Tipo di valutazione
Generiche - Sickness Impact Profile - SF-36	Benessere fisico, mentale e sociale
Patologie specifiche - Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) - Quality of Life Index (QLI)	Salute fisica, capacità funzionale, sfera sociale, familiare, psicologica e grado di soddisfazione per le cure in pazienti neoplastici

Valutazione e gestione delle aree problematiche

SINTOMI

Il controllo dei sintomi rappresenta l'*outcome* prioritario delle cure palliative. Differenti patologie in fase avanzata condividono sintomi, che seppur riconducibili a meccanismi fisiopatologici diversi, convergono in sindromi cliniche comuni, tali per cui è possibile formulare dei protocolli diagnostico-terapeutici uniformi di cure palliative²⁷.

Anzitutto, si deve verificare l'entità del sintomo in termini quantitativi integrando dati soggettivi con misure indirette derivate dall'osservazione clinica. Tuttavia, poiché qualità di vita non è semplice espressione dell'entità del sintomo, l'obiettivo della valutazione deve essere la qualità di vita globale come percepita dal paziente²⁸⁻³⁰. Successivamente, prima del trattamento dei sintomi, se ne devono rimuovere eventuali cause scatenanti reversibili. La più idonea pianificazione dei trattamenti poi deve prevedere una periodica rivalutazione dei sintomi e delle terapie al fine di evitare trattamenti inefficaci o non necessari²⁷.

Tab. V. Principi di gestione dei sintomi in pazienti terminali.

- Organizzare un team assistenziale multidisciplinare
- Effettuare una valutazione quantitativa del sintomo
- Monitorare l'autopercezione della qualità di vita da parte del paziente
- Ricercare cause reversibili del sintomo
- Adottare un approccio *problem solving* evitando interventi non necessari
- Rivalutare regolarmente sintomi e terapie

I) DOLORE

Il sintomo dolore caratterizza in particolare il malato neoplastico, pur essendo presente in diverse condizioni morbose in fase terminale³¹. Secondo alcune stime, il 15% dei pazienti con malattia non metastatizzata presenta dolore già alla diagnosi, l'incidenza aumenta al 74% nel caso di malattia metastatizzata, mentre circa il 90% dei pazienti prova dolore nella fase terminale³². Particolarmente controversa è sempre stata la considerazione secondo la quale nell'anziano sarebbe aumentata la soglia dolorifica e con essa la tol-

leranza al dolore. Oggi è noto che la percezione superficiale non è particolarmente influenzata dal processo di invecchiamento mentre il dolore cronico legato a malattie muscolo-scheletriche e cardiovascolari tende ad aumentare con l'età ed il numero di patologie croniche³³.

EZIOLOGIA

Il dolore può essere classificato in somatico, viscerale o neuropatico in base alla sede di origine ed alle caratteristiche.

Tab. VI.

	Origine	Caratteristiche
<i>Dolore somatico</i>	Lesioni a carico di strutture cutanee, muscolari, osteoarticolari	Lancinante, sordo, ben localizzato
<i>Dolore viscerale</i>	Distensione, compressione, stiramento di visceri toraco-addominali	Profondo, oppressivo, crampiforme, mal localizzato, talvolta riferito
<i>Dolore neuropatico</i>	Processi patologici del sistema nervoso centrale o dei nervi periferici	Urente o puntorio, mal localizzato

Per garantire, inoltre, un approccio corretto alla gestione del dolore è opportuno distinguere tra dolore cronico, con durata superiore a 3 mesi ed intensità propor-

zionale alla crescita tumorale, e dolore acuto e/o intercorrente^{34 35}.

Tab. VII.

Dolore cronico	Dolore acuto
Infiltrazione o distensione tessuti e visceri	Procedure diagnostiche invasive (puntura lombare, biopsia osteo-midollare, paracentesi, toracentesi)
Sindromi paraneoplastiche	Procedure chirurgiche (pleurodesi, nefrostomia, embolizzazione)
Mono/polineuropatie periferiche	Chemioterapia (dolore da infusione, cefalea da terapia intratecale, mucosite orofaringea, neuropatia periferica, angina indotta dal 5-fluorouracile)
Plessopatie, radicolopatie	Ormonoterapia (ginecomastia dolorosa)
Compressioni del midollo spinale	Immunoterapia (artralgia da interferon o interleuchina)
Chemio/radioterapia	Terapia radiante (mucosite, entero-colite post-attinica)

VALUTAZIONE

La valutazione del dolore si articola in quattro fasi ³⁶:

a) Anamnesi

Deve individuare le sue seguenti informazioni relative al dolore

- Intensità e caratteristiche
- Insorgenza e pattern temporale
- Localizzazione
- Fattori aggravanti e allevianti
- Efficacia di eventuali trattamenti precedenti

Il metodo valutativo più comune prevede l'utilizzo di scale numeriche e categoriche, mimiche e visuoanalogue, più sensibili se autosomministrate ³⁷. Alcune scale come la Brief Pain Inventory ³⁸ e la McGill Pain Questionnaire ³⁹ consentono una valutazione multidimensionale del dolore.

Nel paziente anziano la valutazione del dolore può essere più difficoltosa per la coesistenza di deterioramento cognitivo. Tuttavia, mentre è vero che pazienti deteriorati tendono a lamentarsi del dolore meno di quanto non facciano pazienti cognitivamente integri, essi mantengono lo stesso livello di attendibilità nel riferire il dolore. In questi casi è importante valutare le espressioni non verbali del paziente come per esempio la mimica facciale, ed utilizzare particolari scale costituite da simboli che consentono una facile stima dell'intensità del dolore ⁴⁰.

b) Esame obiettivo

L'esame fisico deve prevedere una valutazione complessiva alla ricerca di eventuali sedi di dolore evocabile e una particolare attenzione all'obiettività neurologica.

c) Valutazione psicosociale

Deve valutare i seguenti aspetti correlati al dolore

- Comprensione della malattia da parte del paziente e dei caregivers
- Cambiamenti dell'umore occorsi come conseguenza del dolore
- Reazione del paziente di fronte al dolore.

Questi fattori notoriamente influenzano la percezione dello stimolo doloroso ed il *suffering*, vale a dire la risposta individuale allo stesso stimolo, determinando il cosiddetto «dolore totale». Inoltre, aspetti psicologici e reattivi quali la paura, l'ansia, e la depressione sono importanti ed influenzano anche la risposta alla terapia ⁴¹.

d) Esami strumentali

Il quadro valutativo deve essere completato dalla programmazione di un iter diagnostico strumentale che, avvalorando il sospetto clinico, individui la eziologia del dolore cronico ed eventuali cause di dolore acuto.

TRATTAMENTO

Linee guida terapeutiche sono state proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ⁴², e la loro efficacia clinica (controllo del dolore in almeno il 90% dei pazienti) è stata confermata da numerosi studi prospettici e randomizzati ⁴³⁻⁴⁷. Ciò nonostante, una percentuale si-

gnificativa di pazienti neoplastici riceve trattamenti analgesici inadeguati nel tipo di farmaco, di via di somministrazione e dose giornaliera, risultando inefficaci nel controllo del dolore ^{33 48}.

Accanto all'approccio farmacologico si devono adottare strategie alternative che si avvalgano di trattamenti fisici, terapie cognitivo-comportamentali e di un supporto psico-sociale ³⁶. In una minoranza di pazienti possono essere utilizzate tecniche invasive quali il blocco neuronale, la radio/chemioterapia o la chirurgia a scopo palliativo ⁴⁹.

a) Misure generali

- Esercizio fisico
- Riposizionamento in caso di pazienti allettati

Terapie fisiche

- Stimolazione cutanea, stimolazione termica
- Massaggi, pressioni, vibrazioni
- Stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS)
- Agopuntura

Terapie cognitivo-comportamentali

- Rilassamento
- Psicoterapia
- Gruppi di supporto ed assistenza spirituale

b) Farmaci

Nella scelta della strategia farmacologica più appropriata è necessario far riferimento a delle regole pratiche che costituiscono un vero e proprio decalogo ³⁶:

- scegliere l'analgesico più indicato iniziando sempre con i farmaci più maneggevoli
- prescrivere la dose appropriata iniziando con la dose minima efficace
- scegliere la via di somministrazione meno invasiva iniziando sempre per os
- somministrare il farmaco ad intervalli opportuni e regolari
- prevenire il dolore persistente e trattare quello intercorrente
- aumentare il dosaggio se necessario
- prevenire e trattare gli eventuali effetti collaterali
- utilizzare farmaci adiuvanti in aggiunta alla terapia analgesica

– rivalutare costantemente l'efficacia della terapia.

L'OMS ^{42 50} ha stabilito un approccio graduale partendo dai FANS (1° Livello), passando successivamente a oppioidi deboli (2° Livello) ed infine a oppioidi forti (3° Livello).

1° Livello: FANS

Farmaci maneggevoli, economici, facilmente disponibili, agiscono inibendo la ciclossigenasi, enzima che regola la produzione di prostaglandine. La scoperta di due enzimi, uno costitutivo (COX 1) ed uno inducibile nel corso di processi infiammatori (COX 2), ha permesso la sintesi di sostanze selettive per la COX 2 dotate di minori effetti collaterali, specie gastrici ⁵¹. Il Meloxicam è un inibitore selettivo ⁵² mentre la Nimesulide ha il miglior rapporto COX 1 / COX 2 ⁵³⁻⁵⁵.

I dosaggi suggeriti sono derivati da studi su pazienti con patologie infiammatorie e non terminali.

Tab. VIII.	
Farmaco	Dose suggerita (in 24 ore)
<i>Paracetamolo</i>	2-4 g
<i>Acido Acetilsalicilico</i>	0,5-2 g
<i>Ibuprofene</i>	0,6-1,8 g
<i>Naprossene</i>	0,5-1,25 g
<i>Ketoprofene</i>	50-150 mg
<i>Ketorolac</i>	10-40 mg os, 120 mg im/iv

2° Livello: Oppioidi Deboli

Sono utilizzati in associazione a farmaci del 1° livello (es. paracetamolo), o ad adiuvanti.

Tab. IX.	
Farmaco	Dose suggerita (in 24 ore)
<i>Codeina</i>	60-240 mg
<i>Buprenorfina</i>	0,2- 0,6 mg
<i>Meperidina</i>	600-1200 mg
<i>Tramadol (56)</i>	200-400 mg

3° Livello: Oppioidi Forti

Indicati per tutti i pazienti neoplastici con dolore di grado moderato-severo⁵⁷, recentemente il loro uso è stato esteso anche a patologie non maligne⁵⁸. La morfina è ritenuta il farmaco di scelta, ma può essere necessario l'uso sequenziale dei diversi oppioidi⁵⁹.

All'inizio, è preferibile scegliere la somministrazione orale o sublinguale, ma alcune sostanze sono disponibili anche in preparazioni rettali. Il rilascio transdermico, oggi limitato al Fentanyl, dovrebbe essere riservato ai pazienti stabilizzati con oppiacei per via orale⁶⁰. L'uti-

lizzo per via endovenosa è necessario solo in caso di incapacità a deglutire o per la comparsa di effetti collaterali intrattabili, mentre la somministrazione intramuscolare deve essere evitata per reazioni dolorose locali. In una piccola percentuale di casi si ricorre al rilascio per via epidurale⁶¹.

Gli anziani hanno un fabbisogno ridotto del 25% rispetto agli adulti, per una ridotta clearance, pertanto, si consigliano dosi basse di preparati a rilascio immediato, ed aumenti graduali⁶².

Tab. X.	
Farmaco	Dose suggerita (in 24 ore)
<i>Morfina</i>	60-1200 mg os, 60 mg via parenterale
<i>Fentanyl</i>	Cerotto transdermico 25-100 mg ogni 3 giorni
<i>Metadone</i>	15-60 mg

Nella pratica clinica risulta utile il riferimento al concetto di equianalgesia riferita all'effetto ottenibile con

la somministrazione intramuscolare di 10 mg di morfina.

Tab. XI.		
Farmaco	Dose (mg)	
	Im	Os
<i>Morfina</i>	10	30
<i>Codeina</i>	130	200
<i>Metadone* (63)</i>	1-3	2-6
<i>Meperidina</i>	75	300
<i>Fentanyl transdermico**</i>	100 microg/h = 2-4 mg/h morfina iv	

* = La potenza del metadone potrebbe essere sovrastimata; ** = Dato empirico.

Nel corso della terapia con oppiacei si devono prevenire e trattare gli effetti collaterali:

Tab. XII.	
Stipsi	Lassativi Naloxone ⁶⁴
Sedazione	– Considerare la rapida comparsa di tolleranza – Ridurre la dose e/o aumentare la frequenza di somministrazione – Sostituire con altri oppioidi – Stimolanti del SNC: Caffaina, Dextroanfetamina ⁶⁵ , Metilfenidato ⁶⁶
Nausea e Vomito	– Antiemetici: Metoclopramide, Antagonisti 5-HT3 recettori ⁶⁷ – Neurolettici: Aloperidolo, Clorpromazina ⁶⁷
Depressione respiratoria	– Naloxone ⁶⁸

Farmaci adiuvanti analgesici

Questi farmaci possono essere associati agli analgesici di ciascuno dei tre livelli ^{69 70}.

Tab. XIII.	
Farmaco	Effetto
<i>Corticosteroidi</i> ⁷¹	Analgesico – Antiedemigeno – Antiemetico/incremento dell'appetito – Miglioramento del tono dell'umore
<i>Antidepressivi</i> ⁷² Amitriptilina Fluoxetina	– Analgesico (dolore neuropatico) – Potenziamiento dell'effetto degli oppiacei – Miglioramento del tono dell'umore
<i>Anticonvulsivanti</i> ^{73 74} Carbamazepina, Valproato, Clonazepam, Gabapentina	Modulazione della soglia del dolore Analgesico (dolore neuropatico)
<i>Neurolettici</i> ⁷⁵ Metotrimeprazina, Aloperidolo	– Analgesico/ansiolitico – Antiemetico
<i>Difosfonati</i> ⁷⁶	– Analgesico (metastasi ossee)

II) DISTURBI GASTROINTESTINALI

– NAUSEA E VOMITO

Costituiscono sintomi comuni nei pazienti affetti da neoplasie avanzate con prevalenza negli anziani pari al 50-60% ⁷⁷. Tuttavia anche in altre condizioni patologiche non neoplastiche, come ad esempio lo scompenso cardiaco in fase avanzata, tali sintomi influiscono negativamente sulla qualità di vita ⁷⁸.

VALUTAZIONE

In genere, la nausea e il vomito hanno molteplici cause, in quanto sia la malattia di base che la terapia e gli eventi morbosi collaterali possono contribuire alla loro comparsa. Al fine di pianificare l'intervento è necessaria un'attenta *anamnesi* e *l'esame clinico*, completato da *analisi biochimiche*.

TRATTAMENTO

a) Misure generali

- Sospendere i farmaci potenzialmente responsabili
- Salvaguardare le abitudini alimentari del paziente
- Consigliare l'assunzione di pasti piccoli e frequenti

b) Trattamento farmacologico

A causa dell'eziologia multifattoriale, l'utilizzo di più farmaci antiemetici può risultare indicato. La via di somministrazione orale è preferibile nei pazienti con nausea, ma in caso di vomito sono consigliabili preparati per via iniettiva o, meglio per infusione sottocutanea continua. Non esiste al momento un'evidenza scientifica in grado di convalidare tutte le opzioni terapeutiche riportate che almeno in parte, invece, derivano dall'esperienza clinica ⁷⁹⁻⁸³.

Causa	Farmaco
Farmaci non chemioterapici	– Metoclopramide, aloperidolo
Farmaci chemioterapici	– Antagonisti dei 5-HT ₃ recettori, desametasone ⁸⁴
Irritazione gastrica	– Antiacidi, antiH ₂ , inibitori della pompa protonica
Ipercalcemia	– Reidratazione (+ furosemide), difosfonati, calcitonina
Insufficienza renale	– Aloperidolo, metotrimeprazina
Occlusione intestinale inoperabile ^{85 86}	– Octeotride, metoclopramide, desametasone, ioscina
Iperensione endocranica	– Steroidi, ciclizina
Disturbi vestibolari	– Ciclizina, ioscina idrobromide

<i>Procinetici</i>		<i>Analoghi della Somatostatina</i>	
Metoclopramide	30-80 mg	Octeotide	300-600 mg
Cisapride	20-40 mg		
<i>Antistaminici</i>		<i>Benzodiazepine</i>	
Ciclizina	75-150 mg	Lorazepam	2-8 mg
<i>Antagonisti Recettori 5-HT₃</i>		<i>Corticosteroidi</i>	
Ondansetron	8-24 mg	Desametasone	8-20 mg
<i>Anticolinergici</i>		<i>Neurolettici</i>	
Ioscina idrobromide	60-300 mg	Aloperidolo	1,5-10 mg
<i>Antagonisti recettori H₂</i>			
Ranitidina	150-300 mg		

– STIPSI

Il 50% dei pazienti in terapia palliativa riferisce stipsi; la percentuale è più alta tra i neoplastici⁸⁷.

VALUTAZIONE

L'anamnesi deve valutare la frequenza e consistenza

delle feci, la eventuale concomitanza di nausea, vomito, dolore addominale, e la dieta e l'attività fisica. L'esame obiettivo dell'addome deve includere l'esplorazione del retto o di una eventuale stomia, e, in casi la radiografia diretta^{88 89}.

Farmaci	Disabilità	Cause legate alla malattia	Patologie accessorie
Oppioidi	Scarsa attività fisica/allettamento	Masse addominali/pelviche	Emorroidi
Antiemetici	Malnutrizione/disidratazione	Ipercalcemia	Ragadi anali
Anticolinergici	Stato confusionale	Sindromi neurologiche	Disendocrinopatie
Antinfiammatori	Incapacità a raggiungere il bagno	Depressione	
Sali di alluminio			

TRATTAMENTO

a) Misure generali⁹⁰

- Sospendere i farmaci potenzialmente responsabili
- Favorire l'attività fisica e l'idratazione

- Dieta ricca di scorie in pazienti non a rischio di occlusione
- Facilitare il raggiungimento della toilette
- Evacuazione manuale, con somministrazione di sedativi o analgesici, se fecaloma in ampolla.

b) Trattamento farmacologico⁹¹

La scelta dipende dalla causa della stipsi, dalle caratteristiche delle feci e dalla tolleranza del paziente. La somministrazione orale è sempre preferibile, mentre

quella per via rettale deve essere limitata solo in casi quali la presenza di fecaloma. Non esiste al momento un'evidenza scientifica in grado di individuare le opzioni terapeutiche più efficaci.

Lassativi ammorbidenti		Lassativi stimolanti la peristalsi	
<i>Osmotici</i>		<i>Antraceni</i>	
Lattulosio	15-60 ml	Senna	0,5-2,0 g
<i>Surfactanti</i>		<i>Polifenolici</i>	
Sodio docusato	300 mg	Bysacodil	5-10 mg
<i>Salini</i>			
Sali di magnesio	2-4 g		
<i>Lubrificanti</i>			
Paraffina	15 ml		

– DIARREA

La diarrea è un sintomo meno comune della stipsi, tuttavia in alcune categorie di pazienti può costituire un

sintomo particolarmente debilitante per la perdita di liquidi ed elettroliti e per gli aspetti psicologici correlati^{87 92}.

Iatrogene	Cause legate alla malattia	Condizioni concomitanti
<i>Farmaci</i>	Neoplasie gastro-intestinali	Infezioni
Lassativi	Fistole	Malattie infiammatorie intestinali
Antibiotici	Carcinoidi	Disendocrinopatie
Antiacidi	Occlusione intestinale	Dieta
Procinetici	Insufficienza pancreatica	
Digitale		
Chinidina		
Beta-stimolanti		
Chemioterapici		
Radioterapia		
Chirurgia gastro-intestinale		

TRATTAMENTO**a) Misure generali**

- Sospendere i farmaci potenzialmente responsabili
- Mantenere un adeguato apporto idroelettrolitico

b) Trattamento farmacologico

Causa	Farmaco
Cause non specificate	– Loperamide, codeina ⁹³
Enterocoliti	– Antibiotici, antiparassitari
Chemioterapia	– Octreotide ⁹⁴
Radioterapia	– Sucralfato, colestiramina, aspirina ^{93 95-97}
Malassorbimento di grassi	– Pancreatina
Carcinoide	– Ciproptadina ⁹⁸
Sindrome da intestino corto	– Octreotide ⁹⁹

III) PROBLEMI DEL CAVO ORALE

Tra i pazienti terminali, i neoplastici sottoposti a chemioterapia presentano in alta percentuale alterazioni della mucosa del cavo orale. Queste condizioni si asso-

ciano frequentemente a sintomi dolorosi, modificazioni del gusto, processi infettivi, disturbi della deglutizione, e spesso costringono il paziente a ridurre l'assunzione di cibo e di liquidi ¹⁰⁰.

PRINCIPALI CAUSE:

Tab. XX.

- Disidratazione (febbre, anoressia, vomito, diarrea)
- Farmaci (anticolinergici, antidepressivi, antiemetici, diuretici, oppioidi, citotossici, aerosol)
- Radioterapia loco-regionale
- Stomatiti

TRATTAMENTO

a) Misure generali e trattamento topico ^{101 102}

- Umidificare l'ambiente
- Garantire una accurata igiene del cavo orale
- Evitare cibi acidi e piccanti
- Garantire un'adeguata idratazione (es. succhi di frutta freddi, acqua tonica)
- Umidificare spesso la bocca anche utilizzando spray (mucina) ¹⁰³
- Applicare pomate grasse sulle labbra per prevenire ulcerazioni
- Se ulcere orali, sospensioni di sucralfato ¹⁰⁴, anestetici locali ¹⁰⁵, antidolorifici topici o sistemici ^{106 107}
- In caso di infezioni (candidiasi) utilizzare sospensioni di antimicotici (nistatina, fluconazolo), da proseguire almeno 2 settimane dopo la scomparsa della sintomatologia ¹⁰⁸.

IV) DISTURBI RESPIRATORI

- DISPNEA

Si riscontra in oltre 70% dei pazienti con cancro ¹⁰⁹ ma è il sintomo dominante in altre condizioni terminali non neoplastiche come lo scompenso cardiaco, le broncopneumopatie o alcune sindromi neurologiche, ed ha un notevole impatto sulla qualità della vita.

VALUTAZIONE

Esistono diversi strumenti validati per la valutazione della dispnea basale o da sforzo, in misure numeriche o categoriche ^{110 111}. Tuttavia, l'utilizzo di queste scale in pazienti terminali è spesso difficile e ha dato luogo a risultati contrastanti ¹¹². Diversi fattori infatti possono influire sulla percezione della dispnea e sulla sua gravità: l'attività fisica, fattori psicologici e ambientali, la condizione respiratoria preesistente. Pertanto, la valutazione della dispnea in questi pazienti deve considerare principalmente l'impatto di questo sintomo sulla qualità di vita ¹¹³.

La raccolta di una storia clinica dettagliata, l'esame obiettivo e l'esecuzione di appropriati esami diagno-

stici devono essere volti alla ricerca di cause eventualmente reversibili. Sebbene talvolta non siano riconoscibili cause specifiche, generalmente l'eziologia della dispnea è multifattoriale, legata alla presenza di patologie concomitanti in grado di influire sulla funzione respiratoria ed eventuali condizioni acute intercorrenti (embolia polmonare, infezioni, insufficienza ventricolare sinistra, anemizzazione). In presenza di malnutrizione e cachessia, la ridotta performance dei muscoli respiratori può rappresentare una importante causa di dispnea in assenza di patologie polmonari e/o cardiache ¹¹⁴.

TRATTAMENTO

a) Misure generali ^{115 116}

- Modificazioni nello stile di vita e nell'attività fisica
- Posture nel letto
- Tecniche di rilassamento
- Ridurre il lavoro respiratorio (es. inspirare col naso, espirare a labbra socchiuse)
- Incoraggiare il paziente, riducendo la componente di ansia

b) Trattamento farmacologico

L'eventuale riscontro di cause responsabili della comparsa o dell'aggravamento della dispnea deve essere seguito dal trattamento mirato.

L'utilizzo degli oppioidi nel trattamento sintomatico risulta di sicura efficacia, sebbene il meccanismo d'azione non sia noto. La via somministrazione dipende dalle caratteristiche del paziente, essendo stata dimostrata buona efficacia anche per la via inalatoria. L'ossigenoterapia è fondamentale solo nei pazienti con componente ostruttiva e ipossia accertata. Non esiste una indicazione definitiva all'uso delle benzodiazepine per ridurre la percezione della dispnea. La laserterapia e le tecniche di stenting sono riservate ai casi di sintomatologia acuta nelle forme maligne ostruenti.

- TOSSE

Costituisce un sintomo frequente e difficile da controllare ^{80 127}. Può influire negativamente sulla qualità di vi-

Tab. XXI.

Condizione	Trattamento	Dose suggerita (24 ore)
Qualsiasi (in assenza di broncospasmo)	<i>Oppioidi</i> Morfina ¹¹⁷⁻¹²¹ Fentanyl ¹²²	30 mg in dosi refratte per os non stabilito
Ipossia, Ipertensione polmonare Broncospasmo	<i>Ossigenoterapia</i> ¹²³ <i>Beta2-stimolanti</i> Albuterolo <i>Cortisonici</i> Prednisone	Continua o intermittente 10 mg per via inalatoria 60 mg per os
Linfangite carcinomatosa Ansia *	Prednisone <i>Benzodiazepine</i> Lorazepam Diazepam	60 mg per os 0,5-2 mg per os 5 mg per os

* = Al momento non sussiste sufficiente evidenza in letteratura ¹²⁴.

Tab. XXII. Misure invasive nel trattamento della dispnea.

Versamento pleurico	- Drenaggio pleurico, pleurodesi
Ostruzione endo-bronchiale	- Shunt pleuro-peritoneale - Laserterapia ¹²⁵ - Crioterapia - Posizionamento di stent ¹²⁶

ta, inducendo dolori toraco-addominali, vomito, insonnia ed ansia.

VALUTAZIONE

Esistono diversi tipi di tosse e diverse cause possono coesistere nello stesso paziente. La presenza di secrezioni rimovibili ne condiziona il trattamento sintomatico, ed i farmaci antitussigeni sono limitati generalmente ai pazienti con tosse non produttiva.

TRATTAMENTO

a) Misure generali

se il paziente è in grado di espettorare

- fisioterapia (drenaggi posturali, coppettazioni)
- ossigenoterapia

- inalazione di vapore
- non utilizzare farmaci inibenti la tosse
se il paziente non è in grado di espettorare
- posizionamento a letto
- broncoaspirazione

b) Terapia farmacologica

Tra tutti, gli oppioidi sono dotati di maggiore efficacia ^{128 129}. La somministrazione orale di mucolitici o la nebulizzazione di soluzione fisiologica possono essere utili ma devono essere evitati se c'è difficoltà nell'espettorazione. In caso di insuccesso, la nebulizzazione di anestetici locali può risultare efficace, ma, a volte, è complicata dalla comparsa di broncospasmo ¹³⁰. L'uso di antibiotici è giustificato se una patologia infettiva causa un peggioramento della sintomatologia.

Tab. XXIII.

Farmaco	Dose suggerita (24 ore)
<i>Oppioidi e loro derivati</i>	
Codeina	60-120 mg
Destrometorfano	60 mg
Morfina	30 mg
<i>Anestetici locali nebulizzati</i>	
Lignocaina (soluzione 2%)	20 ml
Bupivacaina (soluzione 0,25%)	15 ml
<i>Mucolitici</i>	
Metilcisteina	300-600 mg

V) PIAGHE DA DECUBITO

Sono una condizione morbosa frequente tra i pazienti

terminali, in grado di influire in maniera significativa sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza ¹³¹.

Tab. XXIV. Fattori di rischio.	
<i>Aumentano il rischio di compressione</i>	<i>Interferiscono con ossigenazione e riparazione tessuti</i>
Stato comatoso	Ipotensione
Paralisi motoria	Ipossia
Rigidità extrapiramidale	Anemia
Sindrome ipocinetica	Ipotermia
Demenza	Ipoprotidemia/Disvitaminosi
Esiti di traumatismi	Squilibri idrosalinari
Presenza di apparecchi gessati	Diabete
Mezzi di contenzione	Lesioni da raggi

VALUTAZIONE

Per la prevenzione delle piaghe da decubito è utile la valutazione di alcuni parametri quali le condizioni generali del paziente, lo stato mentale, lo stato nutrizionale, la mobilità, l'eventuale incontinenza. Tramite la scala di Norton o scale equivalenti è possibile valutare l'entità del rischio di comparsa di una lesione da decubito ¹³².

TRATTAMENTO**a) Misure generali**

- Accurata ispezione quotidiana della cute, specie in corrispondenza delle prominenze ossee
- Corretta postura del paziente per evitare i danni della immobilizzazione e posizioni viziate
- Periodico scarico delle zone cutanee sottoposte a

pressione

- Evitare ogni attrito o sfregamento cutaneo per non rimuovere gli strati superficiali della pelle
- Correggere l'incontinenza urinaria e/o fecale
- Assicurare un adeguato apporto calorico per via orale o parenterale ¹³³
- Uso di superfici d'appoggio statiche/dinamiche per distribuire il carico pressorio sulla superficie cutanea: materasso ad aria o acqua, a pressione alternante, ad aria fluidizzata ¹³⁴⁻¹³⁶.

b) Trattamento farmacologico

La terapia locale prevede la rimozione del tessuto necrotico, la detersione della piaga, il favorire la cicatrizzazione dell'ulcera, e la cura di eventuali infezioni batteriche sovrapposte ¹³⁷.

Tab. XXV. Trattamento locale delle ulcere da decubito.	
Stadio 1	<i>(arrossamento o rottura dell'epidermide)</i> – Attuazione delle misure preventive – Applicazione di bendaggi trasparenti, gas-permeabili, in poliuretano da sostituire ogni 5 giorni
Stadio 2	<i>(fino allo strato muscolare)</i> – Toilette chirurgica di eventuale escara necrotica – Detersione con soluzione fisiologica o ringer lattato, o sostanze proteolitiche se necrosi superficiale – Bendaggi occlusivi a base di idrocolloidi, oppure bendaggi trasparenti permeabili ai vapori umidi – In presenza di infezione, medicazione con sostanze antisettiche (H ₂ O ₂ , iodopovidone)
Stadio 3-4	<i>(coinvolgimento sino all'osso sottostante)</i> – Toilette chirurgica di eventuale escara necrotica – Detersione con soluzione fisiologica o ringer lattato – Medicazione con impacco in tutti gli interstizi e i tramiti fistolosi della piaga, realizzato con sostanze assorbenti (alginati, idrocolloidi) in presenza di secrezioni dense, o con garze sterili imbevute di soluzione fisiologica – In presenza di infezione, medicazione con sostanze antisettiche

V) SINDROMI EDEMIGENE

Il linfedema rappresenta una condizione di frequente riscontro nei soggetti affetti da neoplasie avanzate, in

particolare dopo trattamenti radioterapici o linfoadenectomie. In corso di malattie non neoplastiche come lo scompenso cardiaco, peraltro, l'edema – di natura idro-

statica - è uno dei segni cardine. Tuttavia, l'edema spesso non riconosce un'unica causa ma si instaura per la sovrapposizione di diverse condizioni.

TRATTAMENTO ¹³⁸⁻¹⁴¹

- Assicurare un adeguato apporto proteico in caso di edema discrasico
- Ridurre l'apporto di liquidi e sale in caso di edema cardiogeno
- Evitare l'immobilizzazione e l'assunzione di posture scorrette
- Prevenire i traumi
- Bendaggi o drenaggio in caso di linfedema, se non vi sono ostacoli al deflusso
- Impiegare diuretici (furosemide, spironolattone), e antibiotici in caso di sovrapposizioni infettive

VI) ANORESSIA, CACHESSIA

La sindrome anoressia-cachessia è un quadro clinico complesso, caratterizzato dal progressivo deteriorarsi dei tessuti corporei (sia massa magra che grassa), non proporzionale al ridotto apporto nutrizionale. Sebbene tale terminologia sia stata usata in passato per indicare la fase terminale delle patologie neoplastiche, attual-

mente si estende a tutte le patologie croniche in fase avanzata ¹⁴². L'anoressia di per sé contribuisce allo sviluppo della cachessia ma non ne costituisce la causa principale che sembra invece attribuibile all'azione di citochine rilasciate dal sistema immunitario in risposta alla patologia di base (TNF-alpha, interleuchine 1 e 6) ^{143 144}.

VALUTAZIONE

La *storia clinica*, la presenza di marcato dimagrimento e l'*esame obiettivo* sono in genere sufficienti all'inquadramento diagnostico. L'uso di misure antropometriche od alcuni esami ematochimici (es. albumina plasmatica), pur non essendo necessari per la diagnosi di cachessia, possono risultare utili nel monitoraggio delle condizioni generali e dell'efficacia dei trattamenti.

TRATTAMENTO

La supplementazione nutrizionale per via enterale o parenterale non si è dimostrata in grado di migliorare la sintomatologia né l'evoluzione clinica di pazienti cachettici in diversi studi clinici ¹⁴⁵. Invece, alcune classi di farmaci risultano efficaci nel controllo di diversi sintomi.

Classe	Effetti	Farmaci	Dose (24 ore)
<i>Glucocorticoidi</i> ^{146 147}	Migliorano astenia, anoressia e tono dell'umore	<i>Desametasone</i>	6 mg
<i>Progestinici</i> ^{148 149}	Aumentano appetito e deposito di grassi, riducono l'astenia	<i>Prednisolone</i>	40 mg
<i>Procinetici</i> ¹⁵⁰	Riducono nausea e senso di sazietà precoce	<i>Megestrol acetato</i>	480 mg
<i>Cannabinoidi</i> *	Aumentano appetito, riducono nausea	<i>Medrossiprogesterone</i>	500 mg
<i>Anabolizzanti</i> ¹⁵¹	Con un adeguato apporto nutrizionale, aumentano la massa magra	<i>Metoclopramide</i>	40 mg
		<i>Cisapride</i>	40 mg
		<i>Marjuana</i>	Non stabilita
		<i>Danazolo, Nandrolone, GH</i>	Non stabilita

* = Non esiste al momento una adeguata evidenza scientifica riguardo l'impiego di tali farmaci.

VI) SINTOMI NEUROPSICHIATRICI

Durante la fase terminale di malattie croniche, molti pazienti sviluppano alterazioni del tono dell'umore. Le reazioni psicologiche successive alla diagnosi di terminalità si risolvono in alcune settimane attraverso il supporto fornito dai familiari e dal personale di assistenza. Tuttavia il 10-20% dei pazienti sviluppa disfunzioni neuro-psichiatriche che comprendono alterazioni cognitive-comportamentali e disturbi affettivi ¹⁵⁴. L'identificazione di tali problematiche è spesso ostacolato dalla patologia di base, la terapia farmacologica, la presenza di problemi psico-sociali preesistenti, e dalla sovrapposizione di eventi morbosi intercorrenti ¹⁵⁵. Tuttavia, la valutazione e l'adeguato trattamento dei sintomi neuropsichiatrici è parte fondamentale delle cure palliative ^{156 157}.

- DEPRESSIONE E ANSIA

La depressione come vera e propria entità nosografica non è da considerarsi una risposta normale alla diagnosi di malattia terminale. La prevalenza nel paziente neoplastico è stimata attorno al 20-25% contro un tasso del 6% nella popolazione generale ¹⁵⁸. L'ansia come disturbo formale si colloca al secondo posto tra i disturbi psichiatrici con una prevalenza del 4%, anche se come singolo sintomo è riportato dalla maggior parte dei pazienti. Il rischio di suicidio risulta notevolmente aumentato tra i malati in fase terminale, in particolare tra i neoplastici, nei quali viene registrato un rischio da 2 a 10 volte superiore il resto della popolazione ^{159 160}. Per quanto attiene al paziente neoplastico anziano, alcuni studi sembrerebbero evidenziare una minore incidenza di disturbi dell'umore ¹⁶¹.

VALUTAZIONE

La presenza di disturbi psicologici e somatici quali anoressia, perdita di peso, astenia, disturbi del sonno può spesso venire erroneamente attribuita alla malattia di base.

L'oggettivazione di segni e sintomi può essere realizzata con scale di valutazione, all'interno di un colloquio psichiatrico articolato (Geriatric Depression Scale, Beck Depression Inventory, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale, Hamilton Rating Scale) ¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Queste scale, sebbene utili ai fini del monitoraggio dei sintomi e della risposta al trattamento, non costituiscono uno strumento diagnostico alternativo ai criteri del DSM IV ¹⁶⁵.

TRATTAMENTO

Il trattamento si articola nell'approccio psicoterapeutico e farmacologico, a seconda della severità e della tipologia dei sintomi. In considerazione dell'enorme carico emotivo e delle difficoltà pratiche che caratterizzano gli ultimi mesi di vita dei pazienti terminali, un trattamento combinato parrebbe preferibile, seppure l'efficacia di tale associazione, accertata in pazienti depressi non affetti da altre patologie croniche, non è stata adeguatamente studiata in soggetti neoplastici ¹⁶⁶.

a) Misure Generali ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

- Rimuovere o attenuare l'impatto di possibili cause reversibili di stress-psicofisico (dolore o altri sintomi fisici, problemi di tipo socio-assistenziale)
- Assicurare un atteggiamento di empatia di tutto lo staff assistenziale
- Psicoterapia individuale o di gruppo

b) Terapia Farmacologica

Numerosi studi in pazienti giovani con cancro hanno dimostrato l'efficacia degli antidepressivi triciclici e degli SSRI nel migliorare i sintomi e la qualità di vita ¹⁷⁰⁻¹⁷⁷, mentre non sono disponibili dati che si riferiscano ai pazienti anziani.

In generale, l'uso dei farmaci antidepressivi e ansiolitici nell'anziano deve rispettare dei principi fondamentali:

- Prescrivere farmaci con emivita breve
- Utilizzare dosaggi iniziali più bassi rispetto a quelli indicati per i giovani
- Evitare i farmaci con potente effetto anticolinergico
- Rivalutare periodicamente dosi e eventuali reazioni avverse

Tra i farmaci antidepressivi sono da prediligere quelli di ultima generazione, in particolare gli SSRI.

Antidepressivi	Farmaci	Dosaggio (24 ore)
SSRI	Fluoxetina Citalopram	20 mg
Triciclici	Trimipramina Desipramina	10-150 mg 10-150 mg
Atipici	Mianserina	

Nel trattamento dell'ansia nell'anziano non esistono dati controllati, conseguentemente le indicazioni sono

estrapolate da trial eseguiti su pazienti giovani ¹⁷⁸⁻¹⁸¹.

Ansiolitici e sedativi	Farmaci	Dosaggio (24 ore)
Benzodiazepine	Alprazolam Lorazepam Midazolam	0,75-2 mg 3-mg 5 mg per via parenterale
Neurolettici	Aloperidolo Risperidone	5-20 mg 2-16 mg

– STATO CONFUSIONALE

Lo stato confusionale o *delirium* rappresenta una tra le più frequenti complicanze nei pazienti affetti da pato-

logie croniche in fase avanzata, specie tra i malati neoplastici ¹⁸². La sua eziologia risulta spesso multifattoriale ^{183 184}, ma il trattamento di un eventuale sovrado-

saggio di farmaci psicoattivi, disidratazione, o infezione acuta ¹⁸⁵ spesso ne induce la regressione.

VALUTAZIONE

Per poter formulare una diagnosi di stato confusionale è necessario che vengano soddisfatti i criteri del DSM IV ¹⁶⁵, ma l'impiego di alcune scale di valutazione quali il Mini Mental State Examination ¹⁸⁶ può risultare utile per effettuare uno screening dei disturbi cognitivi.

TRATTAMENTO

a) Misure Generali ¹⁸⁷

- Tecniche di orientamento temporo-spaziale (uso di calendari, conversare su eventi di attualità)
- Cura dell'igiene del sonno (silenzio, bevande calde, tecniche di rilassamento)
- Mobilizzazione
- Correzione dei deficit visivi e uditivi
- Idratazione (incoraggiamento alla assunzione di liquidi)

b) Terapia Farmacologica ¹⁸⁸⁻¹⁹⁰

- Rimuovere cause reversibili
- In presenza di sintomi produttivi si possono utilizzare farmaci antipsicotici (es. aloperidolo) per ridurre l'effetto dell'allucinazione sull'ideazione del paziente e contemporaneamente sedarlo.
- Iniziare con bassi dosaggi del farmaco (0.5 mg al giorno) e aumentare gradualmente la dose.

VIII) ASTENIA

Viene definita come la «totale mancanza di energia con ridotta capacità di lavoro fisico o mentale che non migliora con il riposo» ¹⁹¹. La presenza di astenia viene riferita da più del 90% dei pazienti neoplastici, in particolare se sottoposti a trattamento chemio-radioterapico e talvolta anche a numerosi mesi di distanza dalla sospensione del trattamento, soprattutto se associata a cachessia ¹⁹². Il suo impatto sulla qualità di vita può essere paragonabile a quello del dolore ¹⁹¹. Tuttavia tale sintomo nell'anziano non sempre è correlato alla neoplasia ma può derivare da condizioni psico-fisiche ad essa concomitanti ¹⁹³. L'astenia può infatti costituire un quadro sindromico multidimensionale, caratterizzato da componenti fisiche, psicologiche e funzionali.

VALUTAZIONE

La difficoltà posta dalla sua definizione ne complica la valutazione e il trattamento ^{191 194}. Scale unidimensionali verbali (assente, media, moderata, severa) o numeriche (da 0 a 10) sono utili per monitorizzare le variazioni nel tempo della severità del sintomo ¹⁹⁵. La Multidimensional Fatigue Index ¹⁹⁶, una scala validata su pazienti neoplastici e non, rappresenta il primo tentativo di misurare in modo oggettivo tale sintomo. La Brief Fatigue Inventory ¹⁹⁷, invece, è stata realizzata per una più rapida valutazione quantitativa del sintomo. Una misurazione dell'astenia è inserita anche in strumenti di valutazione per pazienti neoplastici quali la Functional Assessment of Cancer Therapy quality of life index ¹⁹⁸.

Questionari multidimensionali validati forniscono un'alternativa più sofisticata per la pratica clinica e nei setting di ricerca ^{199 200}.

TRATTAMENTO

Le strategie di trattamento dell'astenia prevedono la correzione delle potenziali cause sottostanti, misure non farmacologiche e un approccio farmacologico per il quale al momento non sussiste un'evidenza supportata da trial clinici controllati ¹⁹⁴.

a) Misure Generali ²⁰¹⁻²⁰⁵

- Assicurare una continua mobilizzazione del paziente anche mediante l'impiego di ausili
- Portare eventuali modifiche ambientali adeguate al livello di attività svolta
- Coinvolgere il paziente in programmi di terapia fisica e occupazionale

b) Trattamento delle condizioni sottostanti ²⁰⁶⁻²¹¹

- Farmaci ad azione centrale
- Disturbi del sonno
- Anemia
- Alterazioni metaboliche
- Depressione

c) Terapia farmacologica

- I farmaci sono utili prevalentemente nel trattamento dell'astenia da farmaci specie da oppioidi.
- Destroamfetamina (5 mg/die) oppure Metilfenidato (10 mg/die) per bocca ^{212 213}
 - Desametazone (4 a 8 mg al giorno) ^{214 215}

Il supporto «informale»

Il sistema di supporto informale si fonda sull'individuazione di un *caregiver* primario, svolto nella maggioranza dei casi da familiari o da amici, che rappresenta la persona più importante per il paziente, ed il principale interlocutore per il team multidisciplinare ²¹⁶.

L'individuazione dei bisogni del *caregiver* comprende, nel rispetto assoluto della volontà del paziente, una adeguata informazione circa la diagnosi, la storia naturale e la prognosi della malattia. Questo è indispensabile per assicurare la qualità dell'assistenza, per aiutare il paziente ad affrontare scelte di carattere medico, sociale e personale, per alleviare paure immotivate ed attenuare l'ansia che deriva dall'incertezza. L'educazione all'assistenza del paziente si struttura in una serie di istruzioni pratiche che includono ogni aspetto della vita domiciliare, dall'assistenza nelle attività del vivere quotidiano, alla cura della persona, alla gestione dei farmaci ^{217 218}.

Il *caregiver* viene investito di un onere psicologico, fisico, sociale ed economico tale per cui ne possono essere disturbati psicologici di diversa entità di tipo depressivo, sindromi ansiose, disturbi del sonno e calo ponderale ²¹⁹. I *caregiver* più anziani, per la loro maggiore «fragilità» hanno un rischio aumentato di morbidità e mortalità ²²⁰. Ciò richiede che il team identifichi

Tab. XXIX. Bisogni del caregiver informale.

Formazione

- Tipo di patologia
- Informazione sulla prognosi a breve termine
- Eziologia e gestione dei sintomi
- Educazione all'assistenza
- Informazione sulla disponibilità della rete dei servizi

Supporto durante la malattia

- Domiciliare (attività domestiche del vivere quotidiano)
- Psicosociale
- Economico
- Spirituale

Supporto durante il lutto

- Psicologico
- Sociale

i caregiver ad alto «rischio psico-sociale» e che pianifichi un intervento di supporto psicologico. Il piano di supporto al caregiver deve completarsi con un piano di

assistenza durante la fase del lutto perché tale esperienza è associata ad alto rischio di malattia depressiva e ad un'alta mortalità²²¹⁻²²⁵.

Tab. XXX. Fattori di rischio per lutto «complicato».

Fattori predisponenti

- Relazione di dipendenza o ambivalenza con il paziente
- Eventi luttuosi passati
- Pregressi disturbi psichiatrici, in particolare depressione
- Scarsa autostima

Fattori che intervengono al momento della morte

- Morte improvvisa e inaspettata
- Scarsa preparazione
- Sesso maschile
- Età
- Assistenza della persona deceduta per almeno sei mesi
- Mancanza di supporto spirituale

Fattori che intervengono dopo la morte

- Mancanza di supporto sociale
- Assenza di nuovi interessi e relazioni sociali
- Stress derivante da altre cause

Approccio alla «buona morte»

I) COMUNICAZIONE MEDICO-PAZIENTE

Una comunicazione aperta ed esaustiva è l'elemento fondamentale per garantire dignità e qualità di vita al malato terminale. Tale processo è influenzato da fattori di ordine culturale, religioso, psicologico che possono indurre scelte ed atteggiamenti differenti nei due interlocutori. Nella cultura anglosassone prevale il ricorso all'informazione del paziente riguardo alla sua reale prognosi²²⁶, anche in considerazione di risvolti pratici (consenso informato, direttive mediche avanzate, ge-

stioni del patrimonio). Tuttavia, è frequente per il medico interagire con pazienti che si dimostrano impreparati ad accettare una diagnosi di malattia evolutiva e fatale. Il primo passo, quindi, dovrebbe consistere nell'approfondire le componenti psicologica, sociale e culturale del paziente per individuarne le reali esigenze ed aspettative, rendendosi disponibile ad ogni eventuale chiarimento sulla malattia e la sua prognosi. Tale approccio richiede una formazione del medico sulle tematiche psicologiche connesse al morire e sulle tecniche di comunicazione²²⁷⁻²³². Questa, infatti, si compone di segnali verbali e non che stabiliscono lo stato di empatia necessario al rapporto terapeutico.

Tab. XXXI. Comunicazione medico-paziente.

- Valutare l'opportunità della comunicazione di una prognosi a termine ed il *setting* più idoneo
- Dimostrare la propria disponibilità ad ascoltare attraverso espressioni verbali e non verbali
- Determinare la consapevolezza del paziente con domande che consentano risposte ampie e indirette
- Rassicurare il paziente sulla disponibilità a fornire chiarimenti e nuovi momenti di contatto

Accertato il livello di consapevolezza del paziente e il suo desiderio di essere informato, compito del medico è aiutarlo a comprendere l'ineluttabile evoluzione della malattia, valorizzando gli elementi propri della cultura, della sensibilità e della spiritualità della persona. In questa fase, l'eventuale coinvolgimento di figure di supporto religioso, l'avvicinamento ad attività volte ad una visione finalistica della morte può risultare di conforto per il paziente ²³³.

L'attività medico-assistenziale deve sempre accompagnarsi all'informazione del paziente circa le prospettive di ogni atto della cura, al fine di ottenere un adeguato *feed-back* ²³⁴.

II) COMUNICAZIONE MEDICO-FAMILIARI

Il ruolo svolto dai familiari e dalle persone più care al paziente risulta particolarmente rilevante dal momento che essi subiscono un intenso coinvolgimento emotivo che spesso si protrae nel periodo successivo alla morte. Inoltre, il familiare che assiste il morente si trova a dover assumere responsabilità di ordine legale e morale, dovendo decidere per il paziente in merito a strategie diagnostiche, e all'eventuale sospensione di misure terapeutiche. Il medico ha il dovere di fornire informazioni precise sulla malattia, lo stato funzionale e sulla reale prognosi, in modo da rendere più facile ed efficace la pianificazione assistenziale. Il coinvolgimento di figure di supporto, assistenti sociali, psicologi, religiosi, deve essere coordinato dal medico curante ²³⁵.

Tab. XXXII. Comunicazione medico-familiari.

- Fornire ai familiari nella maniera più semplice e precisa, le informazioni sulla malattia e la prognosi
- Offrire disponibilità a coadiuvare il processo decisionale, nel rispetto delle peculiarità culturali e religiose
- Coordinare un team di supporto psicologico e sociale, che prosegua la sua attività anche durante il lutto

Al di là dell'organizzazione dei servizi, manca una reale diffusione dei principi della medicina palliativa tale da favorire la comunicazione tra operatori sanitari, paziente e familiari.

Peraltro, l'argomento è difficilmente valutabile secondo i canoni dell'oggettivizzazione e dell'evidenza scientifica. Uno straordinario tentativo di applicare i principi della comunicazione all'interno della rete di assistenza al malato terminale è stato realizzato negli ultimi anni negli USA dagli investigatori dello studio SUPPORT. I risultati dello studio però sono stati disarmanti. L'implementazione di un sistema di comunicazione tra il paziente e i familiari, il medico di medicina generale e la struttura ospedaliera, non è riuscito a modificare gli *outcomes* riguardanti la «qualità di morte» (dolore, procedure invasive, rispetto delle volontà espresse) ²³⁶.

Ruolo delle cure palliative nella rete integrata dei servizi

È importante che i criteri della medicina palliativa ²³⁷ acquistino rilievo in tutto il decorso del processo patologico, dal momento della diagnosi al decesso, e che non rimangano confinati alla fase terminale. L'attenzione alla qualità di vita globale e il rispetto per le esigenze psico-

logiche e spirituali del paziente deve arrivare a caratterizzare l'assistenza in ospedale così come sul territorio. Questo richiede l'implementazione di servizi specialistici (*hospice*, assistenza e ospedalizzazione a domicilio) e la loro funzionale integrazione con le strutture ospedaliere ^{238 239}.

Questo è un obbligo morale ed un vantaggio sociale perché l'applicazione dei principi della medicina palliativa comporta un aumento dei giorni che il paziente trascorre a domicilio, una riduzione delle ospedalizzazioni, una maggiore soddisfazione da parte del paziente e dei suoi familiari, un migliore controllo dei sintomi, e realizza una riduzione della spesa sanitaria ²⁴⁰⁻²⁴⁴. Il processo formativo di tutte le figure professionali coinvolte nella medicina palliativa ha un ruolo fondamentale nell'assicurare il successo e l'efficacia dell'intervento ²⁴⁵⁻²⁴⁸.

Appendice

Il panorama sanitario nazionale fino a poco tempo fa non prevedeva alcuna struttura specifica per le cure palliative, e come conseguenza, gli ospedali per acuti hanno costituito il «luogo di morte» per i malati terminali. Un resoconto dell'*Hospice Information Service* del 1998 rivela che, nel nostro Paese, la disponibilità di

Tab. XXXIII. Assistenza/Ospedalizzazione domiciliare.*Caratteristiche strutturali*

- Rimozione di eventuali barriere architettoniche
- Modificazioni ambientali (es. corrimani pareti e scale, dispositivi antiscivolo piatto doccia e vasca bagno)

Dotazioni tecnologiche

- Fornitura di ausili (es. sedia a rotelle, deambulatore, letti articolati, dispositivi antidecubito, per incontinenza)
- Predisposizione per trattamenti invasivi/specialistici (es. terapia infusionale/nutrizionale, ossigeno-terapia)

Requisiti organizzativi

- Adeguata comunicazione tra il medico di medicina generale, il personale di assistenza e i familiari
- Periodiche riunioni del team di assistenza per la coordinazione e la verifica degli interventi
- Dimensione «familiare» dell'assistenza (es. empatia, continuità nell'assistenza, evitare la «medicalizzazione»)
- Riduzione del carico assistenziale dei familiari e adeguato supporto psicologico
- Coinvolgimento di figure di supporto (es. organizzazioni di volontariato, religiosi)

Tab. XXXIV. Hospice.*Caratteristiche strutturali:*

- Camere predisposte ad accogliere un parente
- Ambiente personalizzato secondo le esigenze del paziente
- Soggiorno polivalente
- Luoghi adibiti al culto
- Assenza di barriere architettoniche

Dotazioni tecnologiche

- Arredi adeguati (letti articolati, poltrone regolabili)
- Ausili e presidi
- Apparecchiature mediche idonee alla gestione della terapia

Requisiti organizzativi

- Continuum assistenziale nell'ambito della rete integrata dei servizi
- Team multidisciplinare (medico, infermiere, psicologo, operatore sanitario, assistente sociale, religiosi)
- Periodiche riunioni del team

Tab. XXXV. Ospedale.*Indicazioni all'ospedalizzazione:*

- Condizioni di urgenza richiedenti interventi in ambiente tecnologico
- Manovre invasive/interventi chirurgici a scopo palliativo

Caratteristiche strutturali:

- Modificazioni ambientali (letti articolati e bassi, bagno accessibile e attrezzato, corrimani alle pareti)
- Ausili e presidi

Requisiti organizzativi

- Prevenzione delle complicanze dell'ospedalizzazione (infezioni, decubiti, stato confusionale)
- Management multidisciplinare (es. oncologo, geriatra, anestesista, radioterapista, chirurgo)
- Rivalutazione quotidiana degli *outcome* e dei trattamenti.

posti letto per la medicina palliativa non supera le 100 unità in totale, con una collocazione quasi esclusiva nelle regioni settentrionali. La Legge 450 del 28.12.98 ha introdotto alcune significative variazioni nell'ambito dell'assistenza a pazienti affetti da patologie croniche avanzate, disponendo la realizzazione di almeno una unità di terapia palliativa per ciascuna delle aziende sanitarie su tutto il territorio. L'erogazione di cure palliative è affidata a speciali unità definite Unità Ope-

rativa di Fisiopatologia, Terapia Antalgica e Cure Palliative (TACP) la cui attività deve prevedere la valutazione dei pazienti, consulenza in ospedale e nei servizi territoriali, collaborazione con la medicina generale e con il team di assistenza domiciliare, formazione professionale, e ricerca epidemiologica. In considerazione dell'importanza rivestita dalla formazione professionale degli operatori sanitari chiamati ad operarvi, nel 1999 è stata istituita una Commissione Ministeriale per

le Cure Palliative che ha stabilito le direttive didattiche per le diverse categorie professionali coinvolte. Più recentemente, invece, un Decreto del Consiglio dei Mi-

nistri (20 gennaio 2000) ha definito le caratteristiche e i requisiti minimi delle strutture residenziali per le cure palliative.

Bibliografia

- 1 Cleary JF, Carbone PP.
Palliative Medicine in the elderly.
Cancer 1997;80:1335-1347.
- 2 Hillier R.
Palliative medicine-a new specialty.
Br Med J 1988;297:874-875.
- 3 SUPPORT Project Principal Investigators.
A controlled trial to improve care of seriously ill hospitalized patients: the Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment.
JAMA 1995;174:1591-1598.
- 4 Ahronhein JC, Morrison RS, Baskin SA, Morris J, Meier DE.
Treatment of the dying in the acute care hospital: advanced dementia and metastatic cancer.
Arch Intern Med 1996;156:2094-2100.
- 5 American Board of Internal Medicine.
Caring for the dying: identification and promotion of physician competence: personal narratives.
Philadelphia Pa: ABIM 1996.
- 6 The Foundation for Accountability (FACCT).
End-of-life measures address changing needs.
Accountability Action 1998;1,3:issue. (<http://www.FACCT.org>).
- 7 Teno J.
Executive summary on Toolkit of Instruments to Measure End-of-life care.
Center to improve care of the dying, George Washington University website (<http://www.gwu.edu/cicd/toolkit/TIME>).
- 8 Morrison RS.
The hard task of improving the quality of care at the end-of-life.
Arch Intern Med 2000;160:743-747.
- 9 Lynn J, Harrel F Jr, Cohn F, Wagner D, Connors AF Jr.
Prognoses of seriously ill hospitalized patients on the days before death: implications for patient care and public policy.
New Horiz 1997;5:56-61.
- 10 Christakis NA, Lamont EB.
Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study.
Br Med J 2000;320:469-473.
- 11 Stuart B, Alexander C, Arenella C, et al.
Medical guidelines for determining prognosis in selected non-cancer diseases.
2nd ed. Arlington, Va. National Hospice Organization, 1996.
- 12 Fox E, Landrum-McNiff K, Zhong Z, Dawson NV, Wu AW, Lynn J for the Support Investigators.
Evaluation of prognostic criteria for determining hospice eligibility in patients with advanced lung, heart or liver disease.
JAMA 1999;282:1638-1645.
- 13 Viganò A, Dorgan M, Bruera E, Suarez-Almazor ME.
The relative accuracy of the clinical estimation of the duration of life for patients with end-of-life cancer.
Cancer 1999;86:170-176.
- 14 Bernabei R, Venturiero V, Tarsitani P, Gambassi G.
The comprehensive geriatric assessment: when, where, how.
Crit Rev Oncol Hematol 2000;33:45-56.
- 15 Hearn J, Higginson IJ.
Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review.
Palliat Med 1998;12:317-332.
- 16 Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al.
Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials.
Lancet 1993;342:1032-1036.
- 17 Fratino L, Ferrario L, Redmond K, Audisio RA.
Global health care: the role of geriatrician, general practitioner and oncology nurse.
Crit Rev Oncol Hematol 1998;27:101-109.
- 18 Chen H, Overcash J, Extermann M, et al.
Comprehensive Geriatric Assessment in older cancer patients: impact on overall survival and progression-free survival.
American Geriatric Society, Annual Scientific Meeting, Abstract Book 1999:76.
- 19 Mazzocato C, Stiefeld F, De Jonge P, Levorato A, Ducret S, Huyse FJ.
Comprehensive Assessment of patients in palliative care. A descriptive study utilizing the INTERMED.
J Pain Symptom Manage 2000;19:83-90.
- 20 Gill TM, Feinstein AR.
A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements.
JAMA 1994;272:619-626.
- 21 Naughton MJ, Shumaker SA.
Assessment of health-related quality of life.
In: Furberg CD, DeMets DL, eds. *Fundamentals of clinical trials.* 3rd ed. St Louis: Mosby Press, 1996.
- 22 Osse BHP, Vernooji-Dassen MJFJ, de Vree BPW, et al.
Assessment of the need for palliative care as perceived by individual cancer patients and their families.
Cancer 2000;88:900-911.
- 23 Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS.
The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure.
Med Care 1981;19:787-805.
- 24 Ware JE, Sherbourne CD.
The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection.
Med Care 1992;30:473-483.
- 25 Guyatt GH, Bombardier C, Tugwell PX.
Measuring disease-specific quality of life in clinical trials.
Can Med Assoc J 1986;134:889-895.
- 26 McGee H, Hannah M, O'Boyle CA, Hickey A, O'Malley K, Joyce CRB.
Assessing the quality of life of the individuals: the SEIQOL with a healthy and a gastroenterology unit population.
Psychol Med 1991;21:749-759.
- 27 Singer PA, Martin D, Kelner M.
Quality end-of-life care. Patients' perspectives.
JAMA 1999;281:163-168.
- 28 Emanuel EJ, Emanuel LL.
The promise of a good death.
Lancet 1998;351(suppl 2):21-29.
- 29 Donaldson MS, Field MJ.
Measuring quality at the end-of-life.
Arch Intern Med 1998;158:121-128.
- 30 Covinsky KE, Wu AW, Landefeld CS, Connors AF, Phillips RS, Tsevat J, Dawson NV, Lynn J, Fortinsky RH.
Health status versus quality of life in older patients: does the distinction matter?
Am J Med 1999;106:435-440.
- 31 O'Neill B, Fallon N.
ABC of palliative care: principles of palliative care and pain control.
Br Med J 1997;315:801-804.
- 32 Seale C, Cartwright A.

- The year before death.*
Brookfield, VT: Ashgate Publishing Company, 1994.
- 33 Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al.
Pain and its treatment in outpatients with metastatic disease.
N Engl J Med 1994;330:592-596.
- 34 Loeser JD, Melzack R.
Pain: an overview.
Lancet 1999;353:1607-1609.
- 35 Besson JM.
Pain: the neurobiology of pain.
Lancet 1999;353:1610-1615.
- 36 AGS Clinical Practice Committee.
Management of cancer pain in older patients.
J Am Geriatr Soc 1997;45:1273-1276.
- 37 Jensen MP, Miller L, Fisher LD.
Assessment of pain during medical procedures: a comparison of three scales.
Clin J Pain 1998;14:343-349.
- 38 Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC.
Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases.
Pain 1983;17:197-210.
- 39 Melzack R.
The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods.
Pain 1975;1:277-299.
- 40 Ferrell BA, Ferrell BR, Rivera L.
Pain in cognitively impaired nursing home patients.
Clin Geriatr Med 1996;12:601-613.
- 41 Cassel EJ.
The nature of suffering and the goals of medicine.
N Engl J Med 1982;306:639-645.
- 42 World Health Organization.
Cancer pain relief and palliative care. Technical report series 804.
Geneva: WHO 1990.
- 43 Du Pen SL, Du Pen AR, Palissar N, et al.
Implementing guide lines for cancer pain management: results of randomized control clinical trial.
J Clin Oncol 1999;17:361-370.
- 44 Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA.
Validation of WHO guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study.
Pain 1995;63:65-76.
- 45 Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA.
Validation of WHO guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life.
J Pain Sympt Manage 1991;6:411-422.
- 46 Eisenach JC, Du Pen S, Dubois M, Miguel R, Allin D.
Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain: The Epidural Clonidine Study Group.
Pain 1995;61:391-399.
- 47 Eisenberg E, Car DB, Chalmers TC.
Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis.
Anesth Analg 1995;80:290-295.
- 48 Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al for the SAGE Study Group.
Management of pain in elderly patients with cancer.
JAMA 1998;279:1877-1882.
- 49 Portenoy RK.
Pain syndromes in patients with cancer and HIV/AIDS.
In: Portenoy RK, ed. *Contemporary diagnosis and management of pain in oncologic and AIDS patients.* Newtown, PA: Handbooks in Healthcare 1998.
- 50 Jacox A, Carr DB, Payne R, et al.
Management of cancer pain.
AHCPR publication n 94-0592: clinical practice guideline n 9.
Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service 1994.
- 51 Feldman M, McMahon AT.
Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional non steroidal antiinflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity?
Am Intern Med 2000;132:134-143.
- 52 Noble S, Balfour JA.
Meloxicam.
Drugs 1996;51:424-430.
- 53 Van Ryn J, Pairet M.
Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors.
Inflamm Res 1999;48:247-254.
- 54 Bakhle YS.
Nimesulide and cox-2 inhibitors.
Lancet 1999;354:772.
- 55 Giuliano I, Warner TA.
Ex vivo assay to determine the cyclooxygenase selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs.
Br J Pharmacol 1999;126:1824-1830.
- 56 Lewis KS, Hann NH.
Tramadol: a new centrally acting analgesic.
Am J Health Pharm 1997;54:643-652.
- 57 World Health Organization.
Cancer pain relief: with a guide to opioid availability.
Second Edition. Geneva: WHO 1996.
- 58 Portenoy RK.
Current pharmacotherapy of chronic pain.
J Pain Symptom Manage 2000;19:S16-S20.
- 59 Mercadante S.
Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects.
Cancer 1999;86:1856-1864.
- 60 Ahmedzai S, Brooks D.
Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life.
J Pain Symptom Manage 1997;13:254-261.
- 61 Waldman SD, Leak DW, Kennedy LD, et al.
Intraspinal opioid therapy.
In: Patt RB, ed. *Cancer pain.* Philadelphia: JB Lippincott 1993:285.
- 62 Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, Mitenko PA.
Age related morphine kinetics.
Clin Pharmacol Ther 1993;34:364-368.
- 63 Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al.
Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain. What is the equianalgesic dose ratio?
J Clin Oncol 1998;16:3216-3221.
- 64 Sykes NP.
An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer.
Palliat Med 1996;10:135-144.
- 65 Forrest WH, Braun BW, Braun CR, et al.
Dextroamphetamine with morphine for the treatment of post-operative pain.
N Engl J Med 1977;296:712-715.
- 66 Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al.
A randomized, cross-over evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics.
Support Care Cancer 1995;3:135-138.
- 67 Lichter I.
Nausea and vomiting in patients with cancer.
Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:207-220.
- 68 Manfredi PL, Ribeiro S, Chandler SW, Payne R.
Inappropriate use of naloxone in cancer patients with pain.
J Pain Symptom Manage 1996;11:131-134.
- 69 Portenoy RK.
Adjuvant analgesics in pain management.
In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, ed. *Oxford textbook of*

- palliative medicine*. New York: Oxford University Press 1998:361.
- 70 Cherny NI.
The management of cancer pain.
CA Cancer J Clin 2000;50:70-116.
- 71 Watanabe S, Bruera E.
Corticosteroids as adjuvant analgesics.
J Pain Symptom Manage 1994;9:442-445.
- 72 McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al.
A systematic review of antidepressants in neuropathic pain.
Pain 1996;68:217-227.
- 73 McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al.
Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review.
Br Med J 1995;311:1047-1052.
- 74 Merren MD.
Gabapentin for treatment of pain and tremor: a large case series.
South Med J 1998;91:739-744.
- 75 Patt RB, Proper G, Reddy S.
The neuroleptics as adjuvant analgesics.
J Pain Symptom Manage 1994;9:446-453.
- 76 Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG.
American society of clinical oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer.
J Clin Oncol 2000;18:1378-1391.
- 77 Baines MJ.
ABC of palliative care: nausea, vomiting and intestinal obstruction.
Br Med J 1997;315:1148-1150.
- 78 McCarthy M, Lay M, Addington-Hall JM.
Dying from heart disease.
J R Coll Physicians 1996;30:325-328.
- 79 Twycross R.
Nausea and vomiting in advanced cancer.
Eur J Palliat Care 1998;5:10-15.
- 80 Komurcu S, Nelson KA, Walsh D, et al.
Common symptoms in advanced cancer.
Semin Oncol 2000;27:24-33.
- 81 Andrews PLR, Naylor RJ, Joss RA.
Neuropharmacology of emesis and its relevance to anti-emetic therapy: consensus and controversies.
Supportive Care Cancer 1998;6:197-203.
- 82 Mannix KA.
Palliation of nausea and vomiting.
In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, ed. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. New York, NY: Oxford University Press Inc 1998:489.
- 83 Rousseau P.
Antiemetic therapy in adults with terminal disease: a brief review.
Am J Hosp Palliat Care 1995;12:13-18.
- 84 Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).
Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference.
Ann Oncol 1998;9:811-819.
- 85 Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, Maddaloni S, Simonetti MT.
Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction.
Palliat Med 1993;7:295-299.
- 86 Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, et al.
Role of octreotide, scopolamine, butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes. A prospective randomized trial.
J Pain Symptom Manage 2000;19:23-34.
- 87 Fallon M, O'Neill B.
ABC of palliative care: constipation and diarrhea.
Br Med J 1997;315:1293-1296.
- 88 Bruera E, Suarez-Almazor M, Velasco A, Bertolino M, MacDonald SM, Hanson J.
The assessment of constipation in terminal cancer patients admitted to a palliative care unit: a retrospective review.
J Pain Symptom Manage 1994;9:515-519.
- 89 Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, Choodnovskiy I, Miankr KL.
Constipation: assessment and management in an institutionalized elderly population.
J Am Geriatr Soc 1994;42:947-952.
- 90 Klauser AG, Muller-Lissner SA.
How effective is non laxative treatment of constipation?
Pharmacology 1993;47(Suppl.1):256-260.
- 91 Mancini I, Bruera E.
Constipation in advanced cancer patients.
Support Care Cancer 1998;6:356-364.
- 92 Sykes NP.
Constipation and diarrhea.
In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, ed. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. New York, NY: Oxford University Press Inc 1998:299.
- 93 Ippoliti C.
Antidiarrheal agents for the management of the treatment-related diarrhea in cancer patients.
Am J Health Syst Pharm 1998;55:1573-1580.
- 94 Kornblau S, Benson AB, Catalano R, et al.
Management of cancer treatment-related diarrhea. Issues and therapeutic strategies.
J Pain Symptom Manage 2000;19:118-129.
- 95 Valls A, Pestchen I, Prats C, Pera J, Aragon G, Vidarte M, Algara M.
Multicenter double-blind clinical trial comparing sucralfate vs placebo in diarrhea secondary to pelvic irradiation.
Med Clin 1999;113:681-684.
- 96 Martenson JA, Bollinger JW, Sloan JA, et al.
Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: a north central cancer treatment group phase III double-blind placebo-controlled trial.
J Clin Oncol 2000;18:1239-1245.
- 97 Mennie AT, Dalley V.
Aspirin in radiation-induced diarrhoea.
Lancet 1973;1:1131.
- 98 Moertel CG, Kvols LK, Rubin J.
A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome.
Cancer 1991;67:33-36.
- 99 Lennard-Jones JE.
Review article: practical management of the short bowel.
Aliment Pharmacol Ther 1994;8:563-577.
- 100 Krishnasamj M.
Oral problems in advanced cancer.
Eur J Cancer Care 1995;4:173-177.
- 101 Greenspan D.
Xerostomia: diagnosis and management.
Oncology 1996;10(suppl 3):7-11.
- 102 Holmes S.
Xerostomia: aetiology and management in cancer patients.
Support Care Cancer 1998;6:348-355.
- 103 Sweeney MP, Bagg J, Baxter WW, Aitchison TC.
Clinical trial of a mucin-containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients.
Palliat Med 1997;11:225-232.
- 104 Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dajan D.
Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis.
J Intern Med 1994;236:341-343.
- 105 Padilla M, Clark GT, Merrill RL.
Topical medications for orofacial neuropathic pain: a review.
J Am Dent Assoc 2000;131:184-195.

- 106 Turnbull RS.
Benzylamine Hydrochloride (Tantum) in the management of oral inflammatory conditions.
J Can Dent Assoc 1995;61:127-134.
- 107 Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD.
Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or fentanyl for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation.
Pain 1997;72:333-346.
- 108 Blomgren J, Berggren U, Jontel M.
Fluconazole versus Nystatin in the treatment of oral candidosis.
Acta Odontol Scand 1998;56:202-205.
- 109 Ripamonti C.
Management of dyspnea in advanced cancer patients.
Support Care Cancer 1999;7:233-243.
- 110 Simon PM, Schwartzstein RM, Wiss JW, et al.
Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers.
Am Rev Respir Dis 1989;140:1021-1027.
- 111 Van Der Molen B.
Dyspnea: a study of measurement instruments for the assessments of dyspnea and their application for patients with advanced cancer.
J Adv Nurs 1995;22:948-956.
- 112 Farncombe M.
Dyspnea: assessment and treatment.
Support Care Cancer 1997;5:94-99.
- 113 Mancini I, Body JJ.
Assessment of dyspnea in advanced cancer patients.
Support Care Cancer 1999;7:229-232.
- 114 Ripamonti C, Bruera E.
Dyspnea: pathophysiology and assessment.
J Pain Symptom Manage 1997;13:220-232.
- 115 Corner J, Plant H, A'Hern R, Bailey C.
Non pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer.
Palliat Med 1996;10:299-305.
- 116 LeGrand SB, Walsh D.
Palliative management of dyspnea in advanced cancer.
Curr Opin Oncol 1999;11:250-254.
- 117 Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald RM.
Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients.
J Pain Symptom 1990;5:341-344.
- 118 Bruera E, MacEakern T, Ripamonti C.
Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients.
Ann Intern Med 1993;119:906-907.
- 119 Cohen MH, Anderson AJ, Krasnow SH, et al.
Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea.
South Med J 1991;84:229-234.
- 120 Light RW, Muro JR, Sato RI, Stanbury DW, Fischer CE, Brown SE.
Effects of oral morphine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Am Rev Respir Dis 1989;139:126-133.
- 121 Zeppetella G.
Nebulized morphine in the palliation of dyspnea.
Palliat Med 1997;11:267-275.
- 122 Glass E.
Fentanyl for dyspnea relief.
Oncol Nurs Forum 1998;25:1310.
- 123 Bruera E, De Stoutz N, Velasco-Leiva A, Schoeller T, Hanson J.
Effects of oxygen on dyspnea in hypoxaemic terminal-cancer patients.
Lancet 1993;342:13-14.
- 124 Bruera E, Neuman CM.
Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care.
Can Med Assoc J 1998;158:1717-1726.
- 125 Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, et al.
Diagnosis and Nd-YAG laser treatment of unsuspected malignant tracheal obstruction.
Chest 1988;94:767-771.
- 126 Witt C, Dinges S, Schmidt B, et al.
Temporary tracheobronchial stenting in malignant stenosis.
Eur J Cancer 1997;33:204-208.
- 127 Walsh D, Doona M, Molnar M, Lipnickey V.
Symptom control in advanced cancer: important drugs and routes of administration.
Semin Oncol 2000;27:69-83.
- 128 Dudgeon DJ, Rosenthal S.
Management of dyspnea and cough in patients with cancer.
Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:157-171.
- 129 Irwin RS, Curley FJ, Bennet FM.
Appropriate use of antitussive and protussive. A practical review.
Drugs 1993;46:80-91.
- 130 Karlsson JA.
Airway anaesthesia and the cough reflex.
Bull Eur Physiopathol Respir 1987;23(suppl 10):29-36.
- 131 Walding M, Andrews C.
Preventing and managing pressure sores in palliative care.
Prof Nurs 1995;11:33-34;37-38.
- 132 Norton D, McLaren R, Exton-Smith AN.
An investigation of geriatric nursing problems in hospital.
London: Churchill Livingstone 1962:193.
- 133 Breslow RA, Hallfrish J, Guy DG, et al.
The importance of dietary protein in healing pressure ulcers.
J Am Geriatr Soc 1993;41:357-362.
- 134 Holzapfel SK.
Support surfaces and their use in the prevention and treatment of pressure ulcers.
J ET Nurse 1993;20:251-260.
- 135 Hoffman A, Jeelkerken RK, Wille J, Hamming JJ, Hermans J, Breslau PJ, et al.
Pressure sores and pressure decreasing mattresses: controlled clinical trial.
Lancet 1994;343:568-571.
- 136 Inman KG, Sibbald WJ, Rutledge FS, Clark BJ.
Clinical utility and cost-effectiveness of an air suspension bed in the prevention of pressure ulcers.
JAMA 1993;269:1139-1143.
- 137 U.S. Agency for Health Care Policy and Research.
Pressure ulcers treatment.
Rockville, MD: US Department of Health and Human Services 1994.
- 138 Rockson SG, Miller LT, Senie R, et al.
American Cancer Society Lymphedema Workshop. Workshop III: diagnosis and management of lymphedema.
Cancer 1998;83(Suppl 12):2882-2885.
- 139 Nelson KA, Walsh D, Abdullah O.
Common complications of advanced cancer.
Semin Oncol 2000;27:34-44.
- 140 Mortimer PS.
Therapy approaches for lymphedema.
Angiology 1997;48:87-91.
- 141 Sitzia J.
Outcomes and outcome indicators of lymphedema treatment.
Prog Palliat Care 1997;5:243-246.
- 142 Bruera E.
ABC of palliative care: anorexia, cachexia, and nutrition.
Br Med J 1997;315:1219-1222.
- 143 Body JJ.
The syndrome of anorexia-cachexia.
Curr Opin Oncol 1999;11:255-260.
- 144 Inui A.
Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key?
Cancer Res 1999;59:4493-501.

- ¹⁴⁵ Klein S.
Clinical efficacy of nutritional support in patients with cancer.
Oncology 1993;7:87-92.
- ¹⁴⁶ Del Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M.
Effect of methyl prednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled multicenter study: the Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group.
Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1817-1821.
- ¹⁴⁷ Bruera E, Roca E, Cedaro I, et al.
Action of oral methyl prednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study.
Cancer Treat Rep 1985;69:751-754.
- ¹⁴⁸ Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JR, et al.
Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia-cachexia.
J Clin Oncol 1999;17:3299-3306.
- ¹⁴⁹ Downer S, Joel S, Allbright A, et al.
A double-blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia.
Br J Cancer 1993;67:1102-1105.
- ¹⁵⁰ Nelson KA, Walsh TD.
The use of metoclopramide in anorexia due to the cancer-associated dyspepsia syndrome (CADS).
J Palliat Care 1993;9:14-18.
- ¹⁵¹ Spiers AS, De Vita SF, Allar MJ, et al.
Beneficial effects of an anabolic steroid during cytotoxic chemotherapy for metastatic cancer.
J Med 1981;12:433-445.
- ¹⁵² Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al.
Effects of human growth hormone in men over sixty years old.
N Engl J Med 1990;323:1-6.
- ¹⁵³ Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ.
Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults.
N Engl J Med 1999;341:785-792.
- ¹⁵⁴ Meyers CA.
Neurocognitive dysfunction in cancer patients.
Oncology 2000;14:75-79.
- ¹⁵⁵ Massie MJ, Holland JC.
Depression and the cancer patients.
J Clin Psychiatry 1990;51:12-17.
- ¹⁵⁶ Jacobsen PB, Brietbach W.
Psychosocial aspects of palliative care.
Cancer control 1996;3:214-222.
- ¹⁵⁷ Spiegel D.
Cancer and depression.
Br J Psychiatry 1996;(Suppl 30):109-116.
- ¹⁵⁸ Bottomley A.
Depression in cancer patients: a literature review.
Eur J Cancer Care 1998;7:181-191.
- ¹⁵⁹ Hopwood P, Stephens RJ.
Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality of life data.
J Clin Oncol 2000;18:893.
- ¹⁶⁰ Massie J, Gagnon P, Holland JC.
Depression and suicide in patients with cancer.
J Pain Symptom Manage 1994;9:325-340.
- ¹⁶¹ Harrison J, Maguire P.
Influence of age on psychological adjustment to cancer.
Psycho-oncology 1995;4:33-38.
- ¹⁶² Hickie C, Snowdon J.
Depression scales for the elderly: GDS.
Clin Geront 1987;6:51-53.
- ¹⁶³ Zich JM, Atkisson CC, Greenfiel TK.
Screening for depression in primary care clinics: the CES-D and the BDI.
Int J Psychiatry Med 1990;20:259-277.
- ¹⁶⁴ Hamilton M.
Development of a rating scale for primary depressive illness.
Br J Soc Clin Psychol 1968;6:278-296.
- ¹⁶⁵ American Psychiatric Association.
Diagnostic and statistical manual of mental disorders.
4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- ¹⁶⁶ Twillman RK, Manetto C.
Concurrent psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression and anxiety in cancer patients.
Psycho-oncology 1998;7:285-290.
- ¹⁶⁷ Pirl WF, Roth AJ.
Diagnosis and treatment of depression in cancer patients.
Oncology 1999;13:1293-1301.
- ¹⁶⁸ Spiegel D.
Essentials of psychotherapeutic interventions for cancer patients.
Support Care Cancer 1995;3:252-256.
- ¹⁶⁹ Blake-Mortimer J, Gore-Felton C, Kimerling R, Turner-Cobb JM, Spiegel D.
Improving the quality and quantity of life among patients with cancer: a review of the effectiveness of group psychotherapy.
Eur J Cancer 1999;35:1581-1586.
- ¹⁷⁰ Rifkin A, Reardon G, Siris S, et al.
Trimipramine in physical illness with depression.
J Clin Psychiatry 1985;46:4-8.
- ¹⁷¹ Costa D, Mogos I.
Efficacy and safety of mianserin in treatment of depression of woman with cancer.
Acta Psychiatr Scand 1985;72:85-92.
- ¹⁷² Razavi D, Allilaire JF, Smith M, et al.
The effect of fluoxetine on anxiety and depression symptoms in cancer patients.
Acta Psychiatr Scand 1996;94:205-210.
- ¹⁷³ Poplin MK, Callies AL, MaKenzie TB.
The outcome of antidepressant use in the medically ill.
Arch Gen Psychiatry 1985;42:1160-1163.
- ¹⁷⁴ Holland JC, Romano SJ, Heillingstein JH, Tepner RG, Wilson MG.
A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer.
Psycho-oncology 1998;7:291-300.
- ¹⁷⁵ DeVane CL, Pollok BG.
Pharmacokinetic considerations of antidepressants use in the elderly.
J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl.20):38-44.
- ¹⁷⁶ Oshima A, Higuchi T.
Treatment guidelines for geriatric mood disorders.
Psychiatry Clin Neurosci 1999;53:S55-S59.
- ¹⁷⁷ Livingston MG, Livingston HM.
New antidepressants for old people?
Br Med J 1999;318:1640-1641.
- ¹⁷⁸ Flint AJ.
Anxiety disorders in late life.
Can Fam Physician 1999;45:2672-2679.
- ¹⁷⁹ Burke AL.
Palliative care: an update on «terminal restlessness».
Med J Aust 1997;166:39-42.
- ¹⁸⁰ Enck RE.
The last few days.
Am J Hosp Palliat Care 1992;9:11-13.
- ¹⁸¹ Jacobsson M, Strang P.
Midazolam (Dormicum) in terminal anxiety and agitation. The last choice alternative in palliative care.
Lakartidningen 1999;96:2079-2081.
- ¹⁸² Rummans TA, Evans JM, Krahn LE, Fleming KC.
Delirium in elderly patients: evaluation and management.
Mayo Clin Proc 1995;70:989-998.
- ¹⁸³ Inouye SK, Charpentier PA.

- Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: predictive model and interrelationship with baseline vulnerability.*
JAMA 1996;275:852-857.
- 184 Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME.
A predictive model of delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics.
Ann Intern Med 1993;119:474-481.
- 185 Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Almazor ME, Bruera ED.
Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer. A prospective study.
Arch Intern Med 2000;160:786-794.
- 186 Folstein M, Folstein S, McHugh P.
Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.
J Psychiatr Res 1975;12:189-198.
- 187 Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM.
A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients.
N Engl J Med 1999;340:669-676.
- 188 Weinrich S, Sarna L.
Delirium in the older person with cancer.
Cancer 1994;74(Suppl.7):2079-2091.
- 189 Stiefel F, Holland J.
Delirium in cancer patients.
Int Psychogeriatr 1991;3:333-336.
- 190 Olofsson SM, Weitzner NA, Valentine AD, Baile WF, Meyers CA.
A retrospective study of the psychiatric management and outcomes of delirium in the cancer patient.
Support Care Cancer 1996;4:351-357.
- 191 Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W.
Progress toward guidelines for the management of fatigue.
Oncology 1998;12:369-377.
- 192 Irvine DM, Vincent L, Bubela N et al.
A critical appraisal of the research literature investigating fatigue in the individual with cancer.
Cancer Nurs 1991;14:188-199.
- 193 Chew WM, Birnbaumer DM.
Evaluation of the elderly patient with weakness: an evidence based approach.
Emerg Med Clin North Am 1999;7:265-278.
- 194 Portenoy RK, Itri LM.
Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management.
The Oncologist 1999;4:1-10.
- 195 Piper BF.
The Groopman article reviewed.
Oncology 1998;12:345-346.
- 196 Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC.
The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue.
J Psychosom Res 1995;39:315-325.
- 197 Cleeland CC.
Brief Fatigue Inventory (BFI).
URL: <http://www.qlmed.org/BFI/index.html>.
- 198 Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowsky C, Kaplan E.
Insuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system.
J Pain Sympt Manage 1997;13:63-74.
- 199 Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ et al.
The development of an instrument to measure the subjective dimension of fatigue.
In: Funk SG, Tornquist EM, Champagne MT, et al, eds. *Key Aspects of Comfort. Management of Pain, Fatigue and Nausea.* New York: Springer Publishing Company 1989:199.
- 200 Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, et al.
Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory.
Qual Life Res 1998;7:301-310.
- 201 Winningham ML.
Fatigue.
In: Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M et al, eds. *Cancer Symptom Management.* Boston: Jones and Bartlett 1996:42.
- 202 Yellen SB, Dyonzak JV.
Sleep disturbances.
In: Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M, et al. eds. *Cancer Symptom Management.* Boston: Jones and Bartlett 1996:151.
- 203 Dimeo F, Rumberger BG, Keul J.
Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue.
Med Sci Sports Exercise 1998;30:475-478.
- 204 MacVicar SB, Winningham ML.
Promoting functional capacity of cancer patients.
Cancer Bull 1986;38:235-239.
- 205 Schwartz AL.
Patterns of exercise and fatigue in physically active cancer survivors.
Oncol Nurs Forum 1998;25:485-491.
- 206 Cella D.
Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue.
Semin Oncol 1998;25:43-46.
- 207 Breitbart W.
Identifying patients at risk for, and treatment of major psychiatric complications of cancer.
Support Care Cancer 1995;3:45-60.
- 208 Visser MR, Smets EM.
Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related?
Support Care Cancer 1998;6:101-108.
- 209 Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, et al.
Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients.
Ann Oncol 1997;8:1251-1255.
- 210 Silberstein LE, Kruskall MS, Stehling LC, et al.
Strategies for the review of transfusion practices.
JAMA 1989;262:1993-1997.
- 211 Abels RI, Larholt KM, Drantz KD et al.
Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) for the treatment of the anemia of cancer.
In: Murphy MJ, ed. *Blood Cell Growth Factors: Their Present and Future Use in Hematology and Oncology.* Dayton: AlphaMed Press 1992:121.
- 212 Bruera E, Brenneis C, Paterson AH, et al.
Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer.
J Pain Symptom Manage 1989;4:3-6.
- 213 Katon W, Raskind M.
Treatment of depression in the medically ill elderly with methylphenidate.
Am J Psychiatry 1980;137:963-965.
- 214 Zoorob RJ, Cender D.
A different look at corticosteroids.
Am Fam Physician 1998;58:443-450.
- 215 Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al.
Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response.
J Clin Oncol 1989;7:590-597.
- 216 Bascom PB, Tolle SW.
Care of the family when the patient is dying.
West J Med 1995;163:292-296.
- 217 Powazki RD, Palcisco C, Richardson M, Stagno SJ.
Psychosocial care in advanced patients.

- Semin Oncol 2000;27:101-108.
- ²¹⁸ Nelson JL.
Taking families seriously.
Hastings Center Rep 1992;22:6-12.
- ²¹⁹ Ramirez A, Addington-Hall, Richards M.
ABC of palliative care: the carers.
Br Med J 1998;316:208-211.
- ²²⁰ Schulz R, Beach SR.
Caregiving as a risk factor for mortality. The Caregiver Health Effects Study.
JAMA 1999;282:2215-2219.
- ²²¹ Pruchno RA, Potashnik SL.
Caregiving spouses - physical and mental health in perspectives.
J Am Geriatr Soc 1989;37:697-705.
- ²²² Jones RV, Hansford J, Fiske J.
Death from cancer at home: the carer's perspectives.
Br Med J 1993;306:249-251.
- ²²³ Lev EL, McCorkle R.
Loss, grief, and bereavement in family members of cancer patients.
Semin Oncol Nurs 1998;14:145-151.
- ²²⁴ Kelly B, Edwards P, Synott R, Neil C, Baillie R, Battistutta D.
Predictors of bereavement outcome for family carers of cancer patients.
Psycho-oncol 1999;8:237-249.
- ²²⁵ Sheldon F.
ABC of palliative care: bereavement.
Br Med J 1998;316:456-458.
- ²²⁶ Novack DH, Plumer R, Smith RL, et al.
Changes in physicians' attitudes toward telling the cancer patients.
JAMA 1979;241:897-900.
- ²²⁷ Buckman R, Kason Y.
How to break bad news: a practical protocol for healthcare professionals.
Baltimore, MD, John Hopkins University Press 1993.
- ²²⁸ Freedman B.
Offering truth - One ethical approach to the uniformed cancer patient.
Arch Intern Med 1993;153:572-576.
- ²²⁹ Landro L.
Patient-physician communication: an emerging partnership.
The Oncologist 1999;4:55-58.
- ²³⁰ Ellis PM, Tattersall MH.
How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients?
Ann Med 1999;31:336-341.
- ²³¹ Mossman J, Boudioni M, Slevin ML.
Cancer information: a cost-effective intervention.
Eur J Cancer 1999;35:1587-1591.
- ²³² Quill TE, Coombs Lee B, Nunn S.
Palliative treatments of last resort: choosing the least harmful alternative.
Ann Int Med 2000;132:488-493.
- ²³³ Reed P.
Spirituality and well-being in terminally ill adults.
Res Nurs Health 1987;10:335-344.
- ²³⁴ Wanzer SH, Federman DD, Adelstein SJ, et al.
The physician's responsibility toward hopelessly ill patients.
New Engl J Med 1989;320:844-849.
- ²³⁵ Weitzner MA, Haley WE, Chen H.
The family caregiver of the older cancer patient.
Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:269-281.
- ²³⁶ Lo B.
End-of-life care after termination of Support.
Hastings' Center Rep 1995:65.
- ²³⁷ Cartwright A.
Balance of care for the dying between hospitals and the community: perceptions of general practitioners, hospital consultants, community nurse and relatives.
Br J Gen Pract 1991;41:271-274.
- ²³⁸ Addington-Hall JM, MacDonald LD, C, Anderson HR, Chamberlain J, et al.
Randomized controlled trial of effects of coordinating care for terminally ill cancer patients.
Br Med J 1992;305:1317-1322.
- ²³⁹ Raftery JP, Addington-Hall JM, MacDonald LD, Anderson HR, Bland JM, Chamberlain J, et al.
A randomized controlled trial of the cost-effectiveness of a district co-ordinating service for terminally ill cancer patients.
Palliat Med 1996;10:151-161.
- ²⁴⁰ Kane RL, Klein SJ, Bernstein L, Rothemberg R, Wales J.
Hospice role in alleviating the emotional stress of terminal patients and their families.
Med Care 1985;23:189-197.
- ²⁴¹ Cummings JE, Hughes SL, Weaver FM, et al.
Cost-effectiveness of Veterans Administration hospital-based home care: a randomized clinical trial.
Arch Intern Med 1990;150:1274-1280.
- ²⁴² Hughes SL, Cummings JE, Weaver FM, Manheim L, Braun B, Conrad K.
A randomized trial of the cost effectiveness of VA hospital-based home care for the terminally ill.
Health Serv Res 1992;26:801-817.
- ²⁴³ Molloy DW, Guyatt GH, Russo R, et al.
Systematic implementation of an advanced directive program in nursing homes. A randomized controlled trial.
JAMA 2000;283:1437-1444.
- ²⁴⁴ Hughes SL, Ulasevich A, Weaver F, et al.
Impact of home care on hospital days: a metaanalysis.
Health Serv Res 1997;32:415-432.
- ²⁴⁵ Weissman DE.
Preclinical palliative medicine education at the Medical Oncology Department of Wisconsin.
J Cancer Educ 1993;8:191-195.
- ²⁴⁶ Von Gunten CF, Von Roenn JH, Weitzman S.
Housestaff training in cancer pain education.
J Cancer Educ 1994;9:230-234.
- ²⁴⁷ Meier DE, Morrison RS, Cassel CK.
Improving palliative care.
Ann Intern Med 1997;127:225-230.
- ²⁴⁸ Hanson LC, Tulskey JA, Danis M.
Can clinical interventions change care at the end of life?
Ann Intern Med 1997;126:381-388.

■ Corrispondenza: Giovanni Gambassi, Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Centro di Medicina per l'Invecchiamento Università Cattolica del «Sacro Cuore», largo Agostino Gemelli 8, 00168 Rome, Italy - Tel. 06 3051165 o 06 30154341 - Fax 06 305 1911 - E-mail: giovanni_gambassi@rm.unicatt.it