

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEI SINTOMI NEL MALATO ONCOLOGICO

**Per una precoce integrazione delle cure
oncologiche e palliative (Cure Simultanee)**

A cura di **Leonardo Trentin**

per il Tavolo di Lavoro
"Continuità di Cura in Oncologia"
dei Centri accreditati

Coordinatore **Vittorina Zagonel**

Seconda edizione 2014

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEI SINTOMI NEL MALATO ONCOLOGICO

**Per una precoce integrazione delle cure
oncologiche e palliative (Cure Simultanee)**

A cura di **Leonardo Trentin**

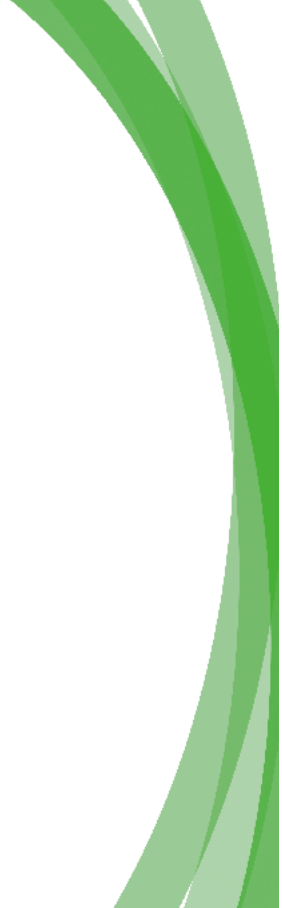
per il Tavolo di Lavoro
"Continuità di Cura in Oncologia"
dei Centri Accreditati

Coordinatore **Vittorina Zagonel**

Seconda edizione 2014

AUTORI

<i>Guido Biasco</i>	<i>Istituto Seragnoli, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna</i>
<i>Chiara Brogla</i>	<i>S.C. Oncologia Medica, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo di Pavia</i>
<i>Daniela Cattaneo</i>	<i>Oncologia Medica, Istituto Europeo di Oncologia di Milano</i>
<i>Luigi Cavanna</i>	<i>U.O. Oncologia Medica, Ospedale di Piacenza Azienda USL</i>
<i>Domenico Corsi</i>	<i>U.O. Oncologia, Ospedale Fatebenefratelli – Isola Tiberina di Roma</i>
<i>Paola Ermacora</i>	<i>Dipartimento Oncologia, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia di Udine</i>
<i>Luisa Fioretto</i>	<i>Dipartimento Oncologico, AUSL 10, Ospedale S. Maria Annunziata di Bagno a Ripoli (FI)</i>
<i>Diego Fornasari</i>	<i>Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano</i>
<i>Vittorio Franciosi</i>	<i>U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma</i>
<i>Guglielmo Fumi</i>	<i>S.C. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Maria di Terni</i>
<i>Gaetano Lanzetta</i>	<i>Unità Funzionale di Oncologia, INI Grottaferrata di Roma</i>
<i>Roberto Magarotto</i>	<i>Oncologia, Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria di Negrar (VR)</i>
<i>Paolo Marchetti</i>	<i>U.O.C. Oncologia Medica, Ospedale Sant'Andrea di Roma</i>
<i>Elena Massa</i>	<i>Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari</i>
<i>Cataldo Mastromauro</i>	<i>U.O. Oncologia, Ospedale SS. Giovanni e Paolo di Venezia</i>
<i>Barbara Melotti</i>	<i>U.O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi</i>
<i>Fausto Meriggi</i>	<i>U.O. Oncologia Medica, Istituto Ospedaliero Fondazione Poliambulanza di Brescia</i>
<i>Ida Pavese</i>	<i>Ambulatorio Oncologico, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli di Roma</i>
<i>Maria Simona Pino</i>	<i>Oncologia, Azienda Ospedaliera S. Maria Annunziata di Bagno a Ripoli (FI)</i>
<i>Mario Roselli</i>	<i>U.O.S.D. Oncologia Medica, Policlinico Universitario Tor Vergata & San Raffaele Hospices di Roma</i>
<i>Antonio Russo</i>	<i>U.O.C. Oncologia Medica, A.O.U. Policlinico di Palermo</i>
<i>Rosa Rita Silva</i>	<i>U.O.C. Oncologia Medica, Ospedale E. Profili di Fabriano (AN)</i>
<i>Giuseppe Tonini</i>	<i>U.O.C. Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico di Roma</i>
<i>Leonardo Trentin</i>	<i>U.O.C. Terapia del Dolore e Cure Palliative, Istituto Oncologico Veneto di Padova</i>
<i>Giovanni Ucci</i>	<i>U.O.C. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera di Lodi</i>
<i>Matteo Vergati</i>	<i>Oncologia Medica, Policlinico Universitario Tor Vergata & San Raffaele Hospices di Roma</i>



PREFAZIONE

La valutazione e il trattamento dei sintomi causati dal cancro devono far parte del bagaglio professionale dell'oncologo medico. Infatti le cure sintomatiche e palliative migliorano la qualità della vita e la performance dei risultati terapeutici se inserite precocemente insieme alle terapie antitumorali. Non si tratta pertanto solo di garantire, in una fase avanzata di malattia, la continuità delle cure, ma di inserire le terapie per il controllo dei sintomi in contemporanea alle terapie antitumorali.

Le Cure Simultanee, nuovo paradigma di cura per i malati oncologici, richiedono un cambiamento culturale ed organizzativo necessario per condividere scopi, valori e programmazione a livello di unità operative, gruppi multidisciplinari, dipartimenti oncologici e servizi territoriali. In particolare i pazienti che giungono alla prima visita in fase metastatica di malattia richiedono dei percorsi ad hoc per l'identificazione ed il trattamento dei loro bisogni. Questa nuova consapevolezza di prendersi cura del malato e non solo di curare il cancro, amplifica gli spazi umani e operativi dell'oncologo medico che rimane il garante del percorso del paziente e delle risposte ai suoi bisogni. Negli ultimi anni un numero sempre maggiore di oncologi italiani ha posto l'attenzione al controllo dei sintomi dei malati, e ne è prova la partecipazione ai corsi promossi da AIOM e la notevole sensibilità riscontrata all'iniziativa promossa insieme alla LILT che ha raccolto in pochi mesi oltre 2500 questionari di pazienti sul rilievo del dolore. Il pocket che proponiamo vuole essere un piccolo strumento di facile consultazione che fornisce gli strumenti più idonei e validati per il rilievo dei sintomi ed i conseguenti trattamenti oggi disponibili.

Vittorina Zagonel, Coordinatore Tavolo di Lavoro AIOM "Continuità di cura in oncologia"; Membro ESMO Palliative Care Group

INDICE

Introduzione	1
--------------	---

1 Inquadramento patologia 3

A chi offrire le Cure Simultanee	4
Raccomandazioni AIOM 2013 sulle Cure Simultanee in Oncologia	5
Inquadramento del paziente	9

2 Terapia 11

Principi di terapia	12
Interazioni tra farmaci	13
Comunicazione	16

3 Sintomi 19

Ansia	20
Astenia associata al cancro	21
Delirio	22
Depressione	24
Diarrea (non correlata alla chemioterapia)	25
Dispnea	27

Dolore	29
Emesi (non correlata ai trattamenti antitumorali)	33
Iperensione endocranica	34
Malnutrizione e cachessia	35
Mucosite (non correlata alla chemioterapia)	36
Occlusione intestinale	37
Prurito	39
Sedazione palliativa	40
Singhiozzo	42
Sonnolenza	43
Stipsi	44
Sudorazione	45
Tosse	46
Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi	47
Xerostomia	49

4 Strumenti di misurazione 51

5 Bibliografia 77

INTRODUZIONE

I pazienti oncologici presentano uno o più sintomi legati alla malattia che, indipendentemente dalla gravità, influenzano negativamente la loro qualità di vita. Spesso alcuni sintomi non sono riconosciuti o vengono sottovalutati dall'oncologo. È necessario utilizzare strumenti validati per il rilievo e la misurazione della loro intensità, prima e durante la terapia antitumorale, e trattarli in modo ottimale.

Le schede vengono proposte per dare un rapido aiuto nel rilievo e trattamento dei sintomi con l'obiettivo di ottimizzare la qualità della vita dei malati oncologici in ogni fase della malattia e garantire la continuità assistenziale attraverso l'integrazione precoce, nel percorso di cura oncologica, delle Cure Palliative.

Esse sono rivolte all'oncologo, ma si prestano ad essere condivise col Medico di Medicina Generale e/o il medico palliativista per contribuire a realizzare il "continuum" di cura del paziente nei vari setting assistenziali (ambulatorio, day-hospital o degenza dell'U.O. di Oncologia, altre U.O. ospedaliere, hospices e Cure Palliative domiciliari) e nelle varie fasi evolutive della malattia.

Il pocket, volutamente tascabile, si presta ad un uso quotidiano (in ambulatorio, reparto o a domicilio). Lo schema di trattazione dei singoli sintomi prevede la proposta, in maniera sintetica, delle modalità di valutazione del paziente, degli esami diagnostici basilari, del trattamento e, talvolta, consigli di nursing.

Ovviamente le proposte andranno adattate e applicate a seconda del setting assistenziale (ambulatorio, day-hospital, reparto ospedaliero per acuti, hospice o domicilio), delle condizioni cliniche e dell'aspettativa di vita del singolo paziente.

Sono stati volutamente omessi i nomi commerciali e le prestazioni terapeutiche a pagamento e/o difficili da realizzare. Anche i farmaci off-label sono stati, tendenzialmente, omessi; ad eccezione di quelle situazioni orfane di alternative terapeutiche; in questi casi viene specificato che si tratta di indicazione off-label. Sono stati volutamente omessi i sintomi indesiderati dei trattamenti antitumorali (chemioterapia, terapie biologiche, radioterapia) in quanto, pur rientrando nella logica delle Cure Simultanee, sono da sempre gestiti dall'oncologo medico e dal radioterapista e inoltre sono oggetto di linee guida specifiche da parte di AIOM, alle quali rimandiamo.



1. Inquadramento patologia

<u>A chi offrire le Cure Simultanee</u>	<u>4</u>
<u>Raccomandazioni AIOM 2013 sulle Cure Simultanee in Oncologia</u>	<u>5</u>
<u>Inquadramento del paziente</u>	<u>9</u>

Per Cure Palliative intendiamo qualunque forma di trattamento che ha come obiettivo il controllo dei sintomi, correlati prevalentemente al tumore, nell'ottica di migliorare la qualità della vita ed il supporto al malato ed ai suoi familiari.

Le più recenti linee guida ASCO, in accordo a quanto già da tempo proposto da ESMO ed AIOM, alla luce dei dati recenti suggeriscono di considerare precocemente l'integrazione delle Cure Palliative nel percorso del trattamento antitumorale per tutti i pazienti con malattia metastatica e/o con presenza di importanti sintomi correlati alla malattia.

I pazienti anziani (età ≥ 70 anni) sono di per sè una popolazione a maggior bisogno di Cure Palliative, per la frequente coesistenza di comorbidità e disabilità e necessitano di essere valutati attraverso una valutazione multiparametrica dello stato di salute globale.

È necessario identificare percorsi assistenziali ed organizzativi integrati e utilizzare test multidimensionali validati per i pazienti in fase metastatica, per rilevare e rispondere a tutti i sintomi e bisogni assistenziali.

La scelta di effettuare la chemioterapia nei pazienti in fase metastatica deve avvenire all'interno di un percorso condiviso con il paziente, in cui la relazione di cura costituisce il primo atto terapeutico. In tale approccio è necessario che l'oncologo e il paziente affrontino insieme il tema della prognosi e delle terapie antitumorali in modo franco e realistico, in un bilancio onesto tra potenziale efficacia e tossicità attesa, evitando speranze irrealistiche. In generale, nei pazienti con tumori solidi e malattia metastatica, non è indicato proporre trattamenti chemioterapici qualora siano presenti le seguenti caratteristiche: PS ECOG 3-4, progressione a precedente trattamento evidence-based, ineleggibilità in trial clinico, mancanza di evidenza che supporti l'utilizzo di un ulteriore trattamento antitumorale.

Oggi questo atteggiamento oltre che essere il più idoneo per garantire al paziente la migliore qualità della vita, costituisce un imperativo categorico al fine di evitare terapie inutili e permettere un maggior margine di utilizzo dei farmaci a pazienti che possono trarne un beneficio reale.

V. Franciosi, D. Cattaneo, G. Ucci

Per **Cure Simultanee**, in Oncologia, si intende una modalità di presa in carico e cura della malattia avanzata atta ad associare, in modo sistematico, alle terapie antitumorali anche le Cure Palliative, ottenendo non solo un beneficio su tutti i parametri di qualità della vita, ma in qualche caso, anche un prolungamento della sopravvivenza.

Aspetti etici, culturali e relazionali della malattia oncologica e implicazioni per la comunicazione al paziente

- a. Nel corso della presa in carico del paziente con tumore metastatico inguaribile, va data al paziente l'informazione sulla diagnosi e sulla non-guaribilità del tumore. Ciò richiede adeguate strategie di comunicazione, le quali devono essere acquisite dall'oncologo medico nel suo percorso formativo, al fine di saper affrontare con il paziente in modo realistico gli obiettivi di cura e la prognosi della malattia. All'oncologo medico è inoltre richiesto di saper gestire la comunicazione con i familiari che intendono impedire che venga data adeguata informazione al paziente.
- b. Al fine di poter decidere in modo consapevole, il malato affetto da tumore deve essere informato in modo realistico sulla prognosi e sui risultati attesi dalle terapie antitumorali che gli vengono proposte. Deve altresì essere informato sulle altre eventuali opzioni terapeutiche ed assistenziali disponibili, in accordo con la filosofia della "cura centrata sul paziente".
- c. Nel periodo durante il quale il paziente è in trattamento antitumorale, è auspicabile verificare se desidera esprimere dichiarazioni riguardo il fine vita. Ciò per evitare nella fase più avanzata trattamenti/procedure invasivi non desiderati, e per garantire di ricevere l'assenso per una adeguata assistenza.
- d. Nei pazienti con tumore in progressione o non responsivo dopo le appropriate terapie, per i quali una ulteriore linea di chemioterapia non può ottenere un beneficio clinico, si ritiene non opportuno utilizzare la chemioterapia al solo scopo di dare "speranza" al paziente e/o ai familiari.
- e. Qualora il paziente adeguatamente informato, richieda comunque un ulteriore trattamento antitumorale attivo, è raccomandato proporgli, quando disponibile, la partecipazione a studi clinici sperimentali.

La formazione dell'oncologo medico in medicina palliativa

- a. All'oncologo medico è richiesta una formazione specifica in medicina palliativa che deve far parte integrante del suo percorso formativo. È necessario che la medicina palliativa trovi spazio significativo all'interno dei Corsi di Laurea in Medicina e in Scienze Infermieristiche e nelle Scuole di Specializzazione, master Universitari, dottorati di ricerca. La formazione deve garantire l'acquisizione di una visione olistica del paziente e di un percorso relazionale e valoriale che garantisca adeguate competenze per il rilievo precoce e la gestione dei sintomi fisici e psicologici, e dei bisogni sociali e spirituali del paziente oncologico e della sua famiglia.
- b. L'oncologo medico deve essere in grado di identificare i pazienti che necessitano di un approccio di Cure Simultanee sin dalle fasi precoci della malattia; di prevenire, riconoscere, misurare e trattare tutti i sintomi correlati al tumore; di valutare l'efficacia dei trattamenti messi in atto per il controllo dei sintomi; di valutare l'evoluzione prognostica del cancro; di sapere comunicare la diagnosi, la prognosi e le finalità realistiche dei trattamenti antitumorali e delle cure messe in atto.

La ricerca finalizzata all'integrazione tra le terapie oncologiche e le Cure Palliative

- a. All'oncologo medico è richiesto di attivare e partecipare a studi clinici che promuovano le Cure Simultanee. I requisiti necessari per effettuare tali studi sono la disponibilità di un medico Palliativista (o medico Oncologo dedicato alle Cure Palliative), di un infermiere dedicato alle Cure Palliative, di un Case Manager e di uno Psicologo.
- b. La ricerca in Cure Simultanee ha come obiettivo primario la qualità della vita del paziente. La qualità della vita rimane un obiettivo imprescindibile in tutti gli studi per pazienti con tumore in fase metastatica, anche quando l'obiettivo primario è la sopravvivenza. La valutazione dei costi può costituire un obiettivo secondario in alcuni di questi studi.
- c. I settori di ricerca ritenuti prioritari da sviluppare riguardano: gli aspetti comunicativi e relazionali; la terapia dei sintomi; il miglioramento della qualità della vita, l'integrazione tra le terapie oncologiche e le Cure Palliative. In particolare sono prioritari gli studi che portino a definire in modo più rigoroso il concetto di "beneficio clinico" (oggi non soddisfacente) per ogni singolo tipo di tumore, e di "qualità della vita", che intercetti appieno il vissuto e lo stato psico-fisico del paziente.

- d. Non si ravvedono problemi etici o psicologici nel proporre e richiedere il consenso dei pazienti a partecipare a studi clinici in Cure Simultanee. Particolare attenzione va posta agli studi sul trattamento dei sintomi, nei quali il braccio di controllo con il solo placebo, viste le scarse evidenze scientifiche nel settore, può costituire lo standard.

I modelli organizzativo-gestionali per la realizzazione delle Cure Simultanee

- a. È diritto del malato oncologico in fase avanzata di malattia avere accesso, oltre che alle terapie antitumorali anche alle Cure Palliative per il controllo dei sintomi fisici, psichici, spirituali e delle problematiche sociali, precocemente nel decorso della sua malattia.
- b. In base alle attuali evidenze scientifiche, si ritiene che il paziente in fase metastatica possa beneficiare delle Cure Simultanee realizzate attraverso un inserimento precoce, in corso di trattamento attivo, delle Cure Palliative.
- c. Le Cure Simultanee devono essere garantite dalla U.O. di Oncologia Medica attraverso l'offerta dei seguenti requisiti irrinunciabili: presenza di personale sanitario dedicato (medico, infermiere, psicologo, etc) con esperienza documentata e capacità di gestire i sintomi; utilizzo routinario di strumenti di valutazione per la misurazione dei sintomi (ECOG-PS, termometro del distress, NRS, VAS, VGM, ESAS), e di scale prognostiche (ad esempio PaP-score). L'U.O. di Oncologia Medica deve inoltre definire protocolli per l'identificazione dei pazienti che necessitano di Cure Simultanee, stabilire percorsi ad hoc e utilizzare protocolli e procedure per il controllo dei sintomi.
- d. Nelle U.O. di Oncologia Medica è auspicabile la presenza di una competenza diffusa in tema di Cure Palliative e la presenza di uno oncologo medico esperto in Cure Palliative, che svolga un ruolo di interfaccia con il servizio/unità di Cure Palliative (ove presente nell'Ospedale o nel territorio di appartenenza).
- e. Le Cure Simultanee si realizzano attraverso l'integrazione multidisciplinare ove l'oncologo medico è affiancato dal medico palliativista (ove disponibile), dallo psicologo, in un'ottica di condivisione delle competenze e conoscenze per individuare, nelle varie fasi della malattia, il setting di cura più appropriato per il singolo paziente. L'equipe multidisciplinare deve condividere i criteri per la selezione dei pazienti che necessitano di un percorso di Cure Simultanee, gli strumenti per il rilievo dei sintomi e della prognosi, le modalità e i tempi di attuazione delle Cure Simultanee, le quali devono essere adeguate al contesto locale, per garantire una gestione efficace delle risorse disponibili.

- f. Viceversa, nell'equipe di Rete di Cure Palliative territoriale, al fine di garantire la continuità assistenziale, in attuazione alla legge 38, è necessario identificare una figura (medica e una infermieristica), preposta per interfacciarsi in modo sistematico e definito (attraverso riunioni periodiche), con l'U.O. di Oncologia medica che ha assistito il paziente nelle diverse fasi della malattia neoplastica, per la condivisione del piano di cura personalizzato e la presa in carico del paziente.
- g. Tra le reti di Cure Palliative e i dipartimenti oncologici/reti oncologiche devono essere individuate e standardizzate modalità di collaborazione per la presa in carico e la gestione condivisa del paziente oncologico in fase metastatica. L'attività multidisciplinare nella quale è coinvolto sia l'oncologo medico che il medico palliativista per garantire ai pazienti le Cure Simultanee, deve essere adeguatamente valutata come carico di lavoro e conseguente tariffazione economica.
- h. Dovranno essere individuati indicatori di processo e di risultato per valutare l'appropriatezza dei percorsi, sia in termini di gestione delle risorse, che in termini di efficacia del modello di Cure Simultanee.
- i. Le risorse derivanti dalla razionalizzazione dei percorsi di cura condivisi per il malato oncologico, devono essere reinvestite per la realizzazione e la diffusione delle Cure Simultanee in oncologia.

Anamnesi (fisiologica, familiare, lavorativa, patologica remota e prossima) **ed esame obiettivo.**

Valutazione precoce del setting assistenziale (Ambulatorio, Day Hospital, Degenza, Hospice, Assistenza Domiciliare) più appropriato in rapporto alle condizioni cliniche, tipo e intensità del sintomo, comorbidità (vedi CIRS), aspettativa di vita, presenza e caratteristiche del caregiver (rapporto di parentela, scolarità, compliance, disponibilità di tempo, etc).

***Premessa:** per quanto riguarda gli strumenti di misurazione, abbiamo indicato e descritto al termine del testo gli strumenti di valutazione e di misurazione dei sintomi più ampiamente rinvenuti in letteratura; la nostra raccomandazione è di individuare per ogni situazione ed ogni setting lo strumento per noi più adeguato, approfondirlo, acquistarne dimestichezza ed utilizzarlo costantemente, senza sovrapporre più strumenti.*



2. Terapia

Principi di terapia	12
Interazioni tra farmaci	13
Comunicazione	16

1. La terapia sintomatica deve essere considerata ed attuata precocemente durante l'evoluzione della malattia oncologica secondo i principi delle Cure Simultanee.
2. La terapia sintomatica deve essere preceduta da una corretta diagnosi perché non sempre i sintomi sono causati dal tumore.
3. La presenza e l'intensità dei sintomi va rilevata utilizzando strumenti validati.
4. Va definito lo stato di autonomia del paziente.
5. Stabilire con il malato una relazione di cura, informandolo della diagnosi, e di ciò che causa il sintomo. Informare i familiari a seconda di ciò che desidera il malato.
6. Formulare la prognosi, utilizzando i metodi validati.
7. Comunicare la prognosi al paziente e, se lo desidera coinvolgendo i familiari, nei modi e tempi che il singolo caso suggerisce.
8. Valutare con il malato e, se lo desidera coinvolgendo i familiari, le diverse opzioni di trattamento.
9. Considerare che non sempre i farmaci sono l'unica possibile terapia di un sintomo.
10. Per la maggior parte dei sintomi, è meglio prescrivere i farmaci per uso regolare, piuttosto che "al bisogno".
11. Istruire con chiarezza il malato e la famiglia sulle modalità di assunzione dei farmaci (dosaggi, frequenza, orari, effetti indesiderati).
12. Rivalutare frequentemente i sintomi e modificare di conseguenza la terapia.
13. Coinvolgere e informare sempre Il medico di medicina generale sulla scelta dei trattamenti e sugli esiti degli esami.

D. Fornasari

Le interazioni tra farmaci, cioè le influenze che un farmaco può esercitare sull'efficacia o sulla tossicità di un altro farmaco co-somministrato, costituiscono una causa estremamente importante di reazione avversa, rendendosi frequentemente responsabili del ritiro di un farmaco dal mercato o delle severe restrizioni al suo uso.

Le interazioni tra farmaci vengono classificate in interazioni di tipo farmacodinamico o farmacocinetico.

Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni farmacodinamiche sono classificate in interazioni dirette o indirette. Nelle interazioni dirette i due farmaci agiscono sul medesimo bersaglio molecolare, per esempio un recettore di membrana, mentre nelle interazioni indirette i due farmaci, pur agendo su bersagli diversi, interferiscono con la medesima funzione fisiologica (interazione funzionale). Il risultato farmacologico dell'interazione farmacodinamica può essere di tipo agonistico, con la somma degli effetti dei singoli farmaci e la comparsa di tossicità, o di tipo antagonistico, con un farmaco che funge da killer, diminuendo o annullando la risposta farmacologica al secondo farmaco, che diventa la vittima dell'interazione, con conseguente fallimento terapeutico.

Interazioni farmacocinetiche

Le interazioni farmacocinetiche si realizzano ogniqualvolta un farmaco killer interferisce con l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di un farmaco vittima, aumentandone o diminuendone la concentrazione plasmatica, e quindi verosimilmente la quantità a livello del bersaglio terapeutico, favorendo così l'insorgenza di reazioni avverse o fallimenti terapeutici.

Interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico

La maggior parte delle interazioni tra farmaci coinvolge i processi di metabolizzazione. I farmaci, come tutti gli xenobiotici, subiscono un metabolismo prevalentemente, ma non esclusivamente epatico, che ha lo scopo di renderli maggiormente idrosolubili e quindi più facilmente eliminabili, prevalentemente per via renale e meno frequentemente per via biliare. Non bisogna tuttavia dimenticare che altri organi possiedono importanti attività metaboliche, con particolare riferimento all'intestino, ma anche al rene, polmone e cervello. In maniera schematica, è possibile distinguere due diversi tipi di reazioni responsabili della metabolizzazione dei farmaci: le reazioni di fase I, dette anche reazioni di funzionalizzazione, che hanno il compito principale di rendere chimicamente più reattivi i farmaci, e le reazioni di fase II, dette reazioni di coniugazione, che attraverso l'aggiunta di molecole quali l'acido glucuronico trasformano il farmaco in una molecola effettivamente più idrosolubile. Tuttavia, non sempre i farmaci subiscono entrambe le fasi di metabolizzazione: in alcuni casi essi subiscono esclusivamente un metabolismo di fase I o di fase II, o vengono metabolizzati da più di un enzima di fase I. La metabolizzazione spesso coincide con l'inattivazione farmacologica della molecola, con produzione di metaboliti inattivi, ma talvolta i metaboliti possono essere ancora attivi o più attivi della molecola parentale. In altri casi i farmaci vengono introdotti come profarmaci funzionalmente inattivi e i loro metaboliti, frequentemente generati dagli stessi enzimi coinvolti nell'inattivazione di altri farmaci, costituiscono le molecole attive farmacologicamente.

Il 75% dei farmaci attualmente in uso viene metabolizzato, mentre il 25% viene eliminato immodificato per via renale. Il 75% dei farmaci metabolizzati subisce un metabolismo di fase I, che è largamente controllato dai membri della superfamiglia del CYP450. I membri di questa famiglia sono circa una settantina, ma soltanto una diecina di essi è impegnato nel metabolismo dei farmaci. Tra questi, il CYP3A4 metabolizza circa il 30% dei farmaci attualmente in uso. Le interazioni farmacologiche su base metabolica possono essere di due tipi: inibizione o induzione. Nell'inibizione, il farmaco killer inibisce l'enzima responsabile del metabolismo del farmaco vittima, con accumulo di quest'ultimo. L'inibizione può essere reversibile o irreversibile. Nel caso dell'inibizione reversibile gioca un ruolo importante la dose di farmaco killer somministrata, e la conseguente concentrazione plasmatica massima ottenuta (C_{max}) e la sua costante di inibizione (K_i). Empiricamente si stima che un rapporto C_{max}/K_i superiore a 1 sia predittivo di una interazione molto probabile, tra 1 e 0,1 di una interazione possibile, inferiore a 0,1 di una interazione improbabile.

Più complessa è l'analisi delle inibizioni irreversibili, o quasi-irreversibili, nelle quali è il metabolita del farmaco killer a inibire l'enzima, che sempre richiedono la sintesi di nuovo enzima per superare il blocco metabolico. Per quanto riguarda l'induzione si tratta di un fenomeno di regolazione trascrizionale di espressione del citocromo: esistono alcuni farmaci che attraverso un meccanismo genetico sono in grado di aumentare la trascrizione del gene codificante per l'enzima, determinando un'aumentata sintesi del medesimo. L'aumentata quantità di enzima provoca un aumento del metabolismo del farmaco vittima e generalmente un possibile fallimento terapeutico. Al contrario, se il farmaco vittima è un pro-farmaco, la sua aumentata conversione a farmaco attivo è responsabile di effetti avversi. Tra i diversi sistemi enzimatici responsabili del metabolismo dei farmaci, il sistema del CYP450 è maggiormente sensibile ai fenomeni di inibizione ed induzione ed è pertanto più frequentemente coinvolto nelle interazioni tra farmaci su base farmacocinetico-metabolica. In particolare, il CYP3A4 è spesso coinvolto in queste interazioni, poiché metabolizza il 30% dei farmaci in commercio e può essere inibito da circa 70 farmaci e indotto da più di 40.

Farmaci oppiacei e interazioni farmacologiche

I farmaci oppiacei costituiscono la classe di molecole di riferimento del secondo e del terzo gradino della scala dell'OMS per il trattamento del dolore da cancro. Il paziente affetto da neoplasia è spesso un paziente politrattato, nel quale l'interazione tra farmaci è molto probabile. Quando tali interazioni coinvolgono le vie metaboliche degli oppiacei, ne possono scaturire fallimenti terapeutici o reazioni avverse, con ricomparsa o esacerbazione del dolore, o potenziamento o ricomparsa dei classici effetti avversi propri degli oppiacei (nausea, vomito, stipsi, sonnolenza, confusione mentale, etc).

G. Biasco

Premesse

La comunicazione è un processo dinamico con connotati diversi anche in base al momento della storia naturale della malattia neoplastica. Il rapporto asimmetrico medico-paziente/famiglia, le differenze culturali, l'uso delle parole e degli atteggiamenti, la comunicazione verbale e non-verbale, il vissuto del paziente, il contesto e lo stato sociale, la consapevolezza della malattia, ma anche il fattore tempo, percepito, vissuto, concesso, sono tra le molte variabili che rendono la comunicazione una fase della cura in oncologia non facilmente inquadrabile in percorsi standardizzati.

La comunicazione assume particolare rilevanza nelle fasi avanzate della malattia neoplastica e costituisce la componente umanistica forse più rilevante nell'ambito della medicina palliativa.

In questa nota vengono affrontati solo alcuni principi generali della comunicazione, limitando il campo alla comunicazione tra curante e curato, e tralasciando quello della comunicazione all'interno della équipe di cura, area che richiede un approccio diverso, come pure il dibattito sull'insegnamento a comunicare.

Modelli di comunicazione

Esistono diversi modelli di comunicazione ma le modalità di valutazione, non codificate, non consentono di definire se esista un modello migliore in termini di efficacia e di diffusione. Con tali premesse la proposta di uno schema utilizzabile nella pratica clinica è sicuramente riduttivo, però alcuni elementi possono essere utilizzati come spunto di riflessione applicabile in un percorso operativo.

Approccio iniziale

Il primo incontro considera la eterogeneità delle informazioni ricevute dal paziente e dalla famiglia. L'approccio si snoda cercando di definire il punto di partenza del dialogo. Sapere cosa il paziente sa appare necessario per potere costruire la comunicazione, pulendo il campo da equivoci prodromici al processo comunicativo stesso.

Articolazione della comunicazione

Mettere insieme comunicazione simpatetica, empatia, informazione asettica. L'articolazione in tre parti integrate, sequenziali, ripetitive devono essere aggiornate con la evoluzione clinica.

La prima fase può essere empatica, cioè cercare di entrare nel paziente per provare le sue sensazioni. La fase successiva può essere simpatetica, in cui si cerca di caricare su se stessi l'effetto della situazione, cercando di limitare il più possibile le sensazioni del proprio vissuto e della propria cultura. La terza fase è quella della comunicazione che a questo punto è modulata dalla esplorazione empatica appena attuata. In questa fase la comunicazione della cattiva notizia deve essere accompagnata dalla trasmissione di vicinanza con il malato e la famiglia, e dalla definizione della strategia di cura.

Mantenere la speranza

Tenere l'etica della comunicazione sulla diagnosi e sulla prognosi. Essenziale fare sentire che si rimane sempre vicino al paziente e alla famiglia. Anche nel momento del passaggio alle Cure Palliative specialistiche. Stare con il malato può essere un modo per mantenere la speranza.

Con i piccoli passi esposti si può raggiungere e mantenere quella *candid communication* auspicata da tutti per raggiungere condivisioni di scelte cliniche, razionali, sostenibili sul piano emozionale e utili per affrontare anche la fase del lutto.



3. Sintomi

Ansia	20
Astenia associata a cancro	21
Delirio	22
Depressione	24
Diarrea (non correlata alla chemioterapia)	25
Dispnea	27
Dolore	29
Emesi (non correlata alla chemioterapia)	33
Iperensione endocranica	34
Malnutrizione e cachessia	35
Mucosite (non correlata alla chemioterapia)	36
Occlusione intestinale	37
Prurito	39
Sedazione palliativa	40
Singhiozzo	42
Sonnolenza	43
Stipsi	44
Sudorazione	45
Tosse	46
Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi	47
Xerostomia	49

Valutazione	Intensità, interferenza con il sonno e le attività quotidiane.
Eziologia	<u>Eziologia</u> : reattiva, secondaria a metastasi cerebrali, iatrogena, uso di farmaci (corticosteroidi, chemioterapici, antiipertensivi, etc), alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia, ipercalcemia) ed endocrine; associazione con la depressione. Il Tamoxifene controindica l'associazione con SSRI.
Misurazione	<u>Strumenti di misurazione basale e settimanale</u> : ESAS, NRS/VRS Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
Accertamenti diagnostici	Emocromo, elettroliti, funzionalità tiroidea.
Provvedimenti terapeutici	Terapia delle cause e degli altri eventuali sintomi concomitanti <u>Prima linea</u> : benzodiazepine (la durata non superiore alle 8-12 settimane somministrando la dose più alta alla sera): - <i>lorazepam</i> 1 mg/die per os fino a 1-2 mg 2/3 volte/die oppure - <i>alprazolam</i> 0,25 a 0,50 mg 2/3 volte/die fino ad un massimo di 4 mg totali/die. <u>Seconda linea</u> : aggiungere Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: - <i>citalopram</i> 10 mg/die per os fino a 30-60 mg/die oppure - <i>escitalopram</i> 5-10 mg/die per os fino a 20 mg/die oppure - <i>sertralina</i> 25 mg/die per os fino a 200 mg/die (incrementi di 50 mg ad intervalli di tempo maggiori ad una settimana). Controindicato l'uso concomitante di Tamoxifene e SSRI. <u>Terapia non farmacologica</u> : dove è possibile proporre incontri con uno psicologo, di auto-mutuo aiuto e tecniche di rilassamento.
Assistenza infermieristica	Mettere il malato a proprio agio; informare paziente e, se possibile, la famiglia sulle cause, caratteristiche e possibilità terapeutiche dello stato d'ansia; incoraggiare la comunicazione col medico e con i membri della famiglia.

Valutazione	Sensazione persistente, soggettiva di stanchezza fisica, emotiva e/o cognitiva o di esaurimento riconducibile al cancro o al trattamento del cancro che non è proporzionale all'attività recente e che interferisce con le proprie abitudini di vita. Intensità, sintomi e cause concomitanti, PS, aspettativa di vita.
Eziologia	Ricercare le cause potenzialmente reversibili dell'astenia secondaria: anemia, depressione, disturbi del sonno, dolore cronico, disidratazione e alterazioni elettrolitiche, alterazioni nutrizionali, nausea, vomito, diarrea, infezioni, insufficienza cardiovascolare, epatica, renale, digerente, respiratoria, malattie neurologiche, disordini endocrini, inattività; farmaci (analgesici oppioidi, beta-bloccanti, benzodiazepine, etc).
Misurazione	<u>Strumenti</u> : ESAS, rivalutata ad intervalli regolari ed ogni qualvolta sia clinicamente indicato.
Accertamenti diagnostici	Emocromo, sideremia, calcemia (in associazione ad albuminemia), magnesemia, fosfatemia, funzionalità renale, epatica e tiroidea.
Provvedimenti terapeutici	Non esiste un trattamento farmacologico dell'astenia primaria e i farmaci proponibili (esempio metilfenidato, modafinil) sono off-label. Il Desametasone al dosaggio di 4 mg per os due volte al dì è stato in grado di ridurre l'astenia in modo statisticamente significativo rispetto al placebo. Risultati analoghi si sono ottenuti con la somministrazione del Ginseng americano, con l'agopuntura e con la promozione di una moderata attività fisica (esempio massofisioterapia, yoga, tecniche di rilassamento muscolare). <u>Astenia secondaria</u>: trattamento causale.
Assistenza infermieristica	Mettere il malato a proprio agio; informare il paziente e, se possibile, la famiglia sulle cause, caratteristiche e possibilità terapeutiche dell'astenia; incoraggiare la comunicazione col medico e con i membri della famiglia.

Valutazione	Disturbo della coscienza e dell'attenzione, cambiamento nel livello cognitivo (disorientamento, disturbo della memoria recente, disturbi del linguaggio) e/o disturbo di percezione. Può presentarsi anche con disturbi del sonno, disinteresse, ipersensibilità all'ambiente circostante. <u>Valutazione dello stato di coscienza e di eventuali alterazioni cognitive:</u> esordio acuto ed andamento fluttuante. Può essere reversibile, di tipo ipo-attivo o iper-attivo. <u>Diagnosi differenziale:</u> demenza, depressione.
Eziologia	Fattori predisponenti Età avanzata, deficit cognitivo, gravità/severità di malattia, deficit multisensoriale, disabilità in ADL, sesso maschile, depressione, alcolismo, malnutrizione. Fattori precipitanti <u>Disturbi metabolici:</u> ipercalcemia, iponatriemia, ipernatriemia, ipomagnesiemia, ipoglicemia e disidratazione. Insufficienza epatica, renale, ipossia, astinenza da alcool o benzodiazepine, infezioni, febbre. <u>Farmaci:</u> oppioidi, benzodiazepine, anticolinergici, steroidi, neurolettici, chemioterapici, metoclopramide, antistaminici, cholinici, anticonvulsivanti, antidepressivi. Patologie del SNC: neoplasia cerebrale primitiva, metastasi cerebrali, meningosi, stato epilettico non convulsivo. <u>Patologie ematologiche:</u> CID, anemia. <u>Altri fattori:</u> stipsi, immobilizzazione, dolore non controllato, cateterizzazione urinaria, ritenzione urinaria.
Misurazione	<u>Strumento diagnostico:</u> Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC). <u>Scala non specifica per il delirio, ma per presenza di deficit cognitivo:</u> Mini Mental State Evaluation (MMSE).
Accertamenti diagnostici	Esame neurologico, elettroliti, funzionalità epatica e renale, emocromo, emogasanalisi, TSH, esami per identificare CID, identificazione infezioni (urocoltura, emocolture, Rx torace), EEG, TAC, RMN, rachicentesi. L'esecuzione di questi esami va valutata in base al Performance Status ed al PAP score.

Provvedimenti terapeutici
Trattamento causale

Da oppioidi: riduzione della dose o rotazione del farmaco e/o della via di somministrazione, eventuale idratazione.

Da disidratazione: infusione continua di liquidi in misura variabile a seconda delle condizioni cardiovascolari, della presenza di edemi e delle condizioni generali.

Da metastasi cerebrali: terapia antiedemigena.

Trattamento di infezioni, dolore, ipossia, ritenzione urinaria (posizionamento catetere vescicale), occlusione intestinale; interrompere i trattamenti non necessari, ripristino squilibri metabolici.

Terapia sintomatica

Fase acuta: *aloperidolo* 0,5-10 mg anche ogni 1-4 ore (im, non superare il dosaggio di 60 mg/die).

Fase di mantenimento: 0,5-1 mg per 3 v/die fino a 2-3 mg per 3 v/die oppure consulenza psichiatrica per terapia con *risperidone*.

Agitazione acuta/paziente aggressivo: *aloperidolo* 5 mg im ogni 8 ore e *lorazepam* 1 mg ev ogni 1-2 ore.

Ultime fasi di vita: *aloperidolo* come da schema precedente, non eccedere nell'idratazione (non oltre 1000 ml/die).

Vie di somministrazione: im, sc.

Eventuale sedazione palliativa.

Aloperidolo non indicato in delirium tremens ed encefalopatia epatica (indicare *benzodiazepine* ad adeguati dosaggi, così come nell'astinenza da alcool).

Antipsicotici: non sono più efficaci di *aloperidolo*, ma è stata riscontrata una minor incidenza di sintomi extrapiramidali; *olanzapina*: 5 mg/die (range 2,5-15 mg/die, per os/im), *risperidone* 0,25-1 mg/die (fino 2 mg/die, per os), *quetiapina* 25 mg/die (range: 50-100 mg per 2 volte/die, per os).

Assistenza infermieristica

Mantenere un ambiente rilassante; adeguata illuminazione, assicurare presenza di orologio e calendario, occhiali ed apparecchi acustici, evitare forti stimolazioni visive, acustiche, tattili. Rimozione, se non tollerati, di cateteri vescicali o pompe per infusione ev. Minimizzare/eliminare le procedure che possono disturbare il sonno notturno o alterare il ritmo sonno/veglia (es ridurre il monitoraggio dei parametri vitali o la somministrazione notturna di farmaci). Evitare spostamenti di stanza, del letto, limitare le visite, le conversazioni simultanee. Possibilmente assicurare continuità dello staff assistenziale. Informazione a familiari e staff.

Valutazione	Intensità, interferenza con il sonno e le attività quotidiane, sintomi concomitanti.
Eziologia	Essenziale; secondaria (alterazioni endocrine, ipokaliemia, ipercalcemia, metastasi cerebrali), uso di farmaci (corticosteroidi, chemioterapici, antiipertensivi, etc).
Misurazione	<u>Strumenti di misurazione basale e settimanale:</u> ESAS, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
Accertamenti diagnostici	Elettroliti, emocromo; funzionalità tiroidea.
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale <u>Prima linea SSRI:</u> <i>citalopram</i> iniziando da 10 mg/die per os fino a 30-60 mg/die oppure <i>escitalopram</i> iniziando da 5-10 mg/die per os fino a 20 mg/die oppure <i>sertralina</i> iniziando da 25 mg/die per os fino ad un massimo di 200 mg/die (con incrementi di 50 mg in 50 mg ad intervalli di tempo non inferiori ad una settimana) oppure <i>mirtazapina</i> (se concomitano ansia e disturbi del sonno) iniziando con 15 mg per os/die fino a 45 mg/die alla sera). <u>Seconda linea:</u> <i>venlafaxina</i> iniziando con 75 mg per os/die in 2 somministrazioni fino a 150 mg/die (dose massima 300 mg/die) oppure <i>duloxetina</i> 60 mg/die per os in unica somministrazione (evitare la sospensione brusca) oppure <i>trazodone</i> iniziando con 75 mg/die per os fino a 150 mg/die suddivisi in 2-3 dosi (dose massima 300 mg/die).
Assistenza infermieristica	Mettere il paziente a proprio agio; informare il paziente e, se possibile, la famiglia sulle cause, caratteristiche e possibilità terapeutiche dello stato depressivo; incoraggiare la comunicazione col medico e con i componenti la famiglia e segnalare che l'effetto antidepressivo si manifesta in genere entro 2-4 settimane dall'inizio della terapia.

Valutazione	Insorgenza e durata della diarrea, numero e caratteristiche delle scariche diarroiche, presenza di sintomi concomitanti (febbre, vertigini, dolori addominali, nausea, vomito, rettorragia, disidratazione). Stato nutrizionale e profilo dietetico. Anamnesi farmacologica.
Eziologia	Farmaci (lassativi, antibiotici, antiacidi, antidepressivi SSRI). Malattie concomitanti (colon irritabile, malattie infiammatorie dell'intestino). Malassorbimento (neoplasie del pancreas, ostruzioni biliari, fistole, sindrome dell'intestino corto). Ostruzione intestinale (fecalomi, carcinosi peritoneale). Infezioni. Tumori neuroendocrini (carcinoide, VIPoma). Sindromi paraneoplastiche (epatocarcinoma, microcitoma, timoma). Enterite cronica post-attinica. Nutrizione enterale.
Misurazione	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versioni 3.0 e 4.02 (pazienti stomizzati).
Accertamenti diagnostici	Emocromo, elettroliti, funzionalità epatica, albumina, funzionalità renale; coprocultura.

Provvedimenti terapeutici

Pazienti a basso rischio di complicanze (diarrea G1-G2):

Counseling alimentare e terapia farmacologica.

- Primo step: *loperamide* dose iniziale 4 mg dopo la prima scarica aggiungendo 2 mg dopo ogni episodio di diarrea fino ad un massimo di 16 mg/die.
- Secondo step: in caso di mancata risposta dopo 24 ore: fare coprocultura e associare antibioticotterapia con fluorochinoloni
- Terzo step: in caso di mancata risposta dopo altre 24 ore: sospendere *loperamide*, cominciare terapia idroelettrolitica e *octreotide* 0,1-0,2 mg s.c. ogni 8 ore oppure 0,6 mg in infusione continua e.v./s.c. per 24 ore (uso off-label).

Pazienti ad alto rischio di complicanze [(diarrea G3-G4 e diarrea G1-G2 associata a sintomi concomitanti (nausea/vomito $\geq$ G2, febbre, disidratazione) o a presenza di comorbidità (insufficienza epatica, insufficienza renale cronica, diabete, cardiopatie, etc)].

- Primo step: terapia idroelettrolitica associata ad antibioticotterapia con fluorochinoloni e.v. e *octreotide* 0,1-0,2 mg s.c. ogni 8 ore oppure 0.6 mg in infusione continua e.v./s.c. di 24 h (uso off-label).
- Secondo step: in caso di risposta insoddisfacente: *octreotide* 0,9 mg in infusione continua e.v./s.c. di 24 h (uso off-label).
- Terzo step: in caso di risposta insoddisfacente: aggiungere *atropina* 2 mg sc ogni 4/6 ore oppure *atropina* 2 mg sc in infusione continua per 24 ore (da evitare nei pazienti cardiopatici o con glaucoma).

La diarrea dei carcinoidi, di altri tumori neuroendocrini e da immunodeficienza beneficia di un trattamento con *octreotide* a lento rilascio o con *lanreotide*. In alternativa alla *loperamide* possono essere utilizzati altri oppioidi come la *codeina* o la *morfin*a che presentano il vantaggio di migliorare il tono dello sfintere anale.

Assistenza infermieristica

Counseling nutrizionale del paziente e dei familiari: evitare tutti i prodotti contenenti lattosio, alcool e integratori ad elevata osmolarità, evitare cibi grassi, fritti o speziati, frutta fresca e verdura, pane di grano e cereali, assumere bevande energetiche o brodo, pasti piccoli e frequenti (prediligendo le banane, il riso, succo di mela, toast, pasta in bianco, conserve di pere e pesche).
Counseling igiene regione anale: suggerire utilizzo di salviette detergenti senza alcool utilizzate per i bambini; sincerarsi che la regione anale non sia dolente e non sanguini.

Counseling igiene delle mani del paziente e dei familiari: monitoraggio della frequenza degli episodi e delle caratteristiche della diarrea. Verificare presenza di fecalomi in ampolla.

Valutazione	Intensità (da sforzo ed a riposo), PS, presenza di altri sintomi. La tipologia degli interventi diagnostici e terapeutici deve essere calibrata in funzione all'attesa di vita.
Eziologia	Tumore primitivo o metastatico, versamento pleurico, anemia, infezioni polmonari, embolia polmonare, polmonite attingica, ascite, farmaci. Malattie cardiache e respiratorie riacutizzate o di recente insorgenza.
Misurazione	<u>Strumenti</u> : ESAS, PAP SCORE.
Accertamenti diagnostici	Emocromo, SpO2 con pulso-ossimetro, Rx torace o TC; emogasanalisi.
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale <u>BPCO</u> : trattamento antibiotico, steroideo, broncodilatatore. <u>Versamento pleurico/ascitico/pericardico</u> : procedure terapeutiche di drenaggio. <u>Linfangite carcinomatosa</u> : steroidi ad alte dosi e.v.. <u>Ostruzione bronchiale neoplastica</u> : brachiterapia endobronchiale, disostruzione con laser, stenting, radioterapia. <u>Sindrome della vena cava superiore</u> : radioterapia, stent. <u>Trattamento anemia</u> . Terapia sintomatica <u>Dispnea acuta</u> : in pazienti "opiod naïve" titolare con <i>morfina</i> a pronto rilascio 5 mg per os ogni 6-8 ore per individuare la dose efficace. In paziente già in trattamento analgesico con <i>morfina</i> somministrare formulazione a pronto rilascio 1/6 della dose giornaliera al bisogno (intervalli di circa 6-8 ore), aumentando così del 30% circa la dose giornaliera. Se in terapia con altro oppioide si aggiunga <i>morfina</i> a pronto rilascio equivalente sino al 30% della dose quotidiana di oppioide. Se è presente ipossia (SO2<90%): ossigenoterapia (occhiali nasali, iniziando con 2 l/min, ventimask e non-rebreathing mask in successione in base alla efficacia) (obiettivo: mantenere la SpO2 > 90%). Se è presente agitazione o stato ansioso: <i>diazepam</i> 5-10 mg/h per os fino ad ottenere l'effetto desiderato e poi ogni 8 ore; oppure <i>lorazepam</i> 0,5-1 mg/h per os fino ad ottenere l'effetto desiderato e poi ogni 6 ore

Provvedimenti terapeutici	Terapia sintomatica <u>Paziente a fine vita:</u> <i>morfina</i> s.c. come da schema precedente. <u>In caso di secrezioni:</u> aspirazione cauta per evitare fastidio. Iniziare il trattamento farmacologico il più precocemente possibile: <i>butilbromuro</i> di <i>scopolamina</i> (off-label) 20 mg dose di partenza (e al bisogno) e.v./s.c. (sino a 120 mg in infusione continua nelle 24h). In alternativa <i>atropina</i> 400 µg, dose di partenza (e al bisogno) s.c. (sino a 1,2 mg/2 mg in infusione continua delle 24 ore). Ridurre al minimo la somministrazione di liquidi (<500-1000 ml/die). Se il sintomo è resistente ai trattamenti e insopportabile, valutare, insieme al paziente e ai familiari, l'opportunità della sedazione palliativa (vedi capitolo sulla "sedazione palliativa").
Assistenza infermieristica	Posture adeguate (ortopnoica, laterale, ecc), ginnastica respiratoria, rilassamento, ridurre sino ad escludere attività affaticanti, creare adeguata umidificazione, ventilazione e illuminazione.

Valutazione	Stadio e sede di malattia, PS (Karnofsky, ECOG), fattori psicosociali, attesa di vita (PAP Score). Sede e irradiazione del dolore. Qualità: dolore nocicettivo (somatico o viscerale), neuropatico e misto, dolore episodico intenso (Breakthrough cancer Pain). Timing: comparsa, durata (acuto, persistente, cronico), andamento (continuo, intermittente, incidentale). Intensità attuale e nelle 24 ore precedenti alla valutazione. Fattori che alleviano, aggravano o scatenano il dolore. Interferenza con le attività quotidiane e con il sonno. Precedenti ed attuali terapie analgesiche: farmaci, dosaggi, modalità di somministrazione, risposta ottenuta. Patologie concomitanti e loro trattamenti farmacologici
Eziologia	a) dolore correlato al cancro (60-80%) • infiltrazione, distensione e compressione di strutture somatiche, viscerali nervose e vascolari; • sindromi paraneoplastiche. b) dolore correlato al trattamento (10-30%) • effetto chimico; • effetto fisico; • effetto deafferentativo. c) dolore indipendente dal cancro (3-10%)
Misurazione	Intensità ed effetti del trattamento (sollievo) nelle 24 ore precedenti. Rilevare l'intensità inizialmente almeno 2 volte al giorno e successivamente almeno 1 volta al giorno. <u>Scale unidimensionali:</u> ESAS, VAS (Scale Analogiche Visive), NRS (Scale Numeriche da 0 a 10), VRS (Scale Verbali a 6 livelli), Scala di Bieri (espressioni facciali riservata ai bambini < 5 anni).
Accertamenti diagnostici	Esami di laboratorio per valutare la funzionalità epatica e renale.

**Provvedimenti
terapeutici**



NRS = Numerical Rating Scale: 0 = nessun dolore, 10 = dolore grave

Titolazione e trattamento con oppioidi

L'oppioide viene scelto in base alle caratteristiche del dolore, alla funzionalità renale ed alla compliance del paziente; va monitorata l'intensità del dolore e programmata una profilassi per gli effetti collaterali G-I.

Paziente con funzionalità renale nei limiti: qualsiasi oppioide a pronto e lento rilascio.

Paziente con funzionalità renale alterata: preferibilmente escludere la somministrazione di codeina e morfina per la presenza di metaboliti analgesicamente attivi; consigliabile buprenorfina per l'eliminazione epatica.

**Provvedimenti
terapeutici****Titolazione e trattamento con oppioidi**Paziente oppioidi-naïve (pronto rilascio)

- Somministrare dose *morfino-equivalente* a 10 mg ogni 4-6 ore per os;
- qualora impossibile accesso per os o enterale o necessaria rapida; insorgenza dell'analgesia, somministrare 2 mg ogni 5 min e.v. sino a raggiunta analgesia o comparsa effetti collaterali;
- qualora impossibile anche accesso e.v., somministrare 5 mg ogni 30 min s.c. sino a raggiunta analgesia o comparsa effetti collaterali.

Per ottenere la dose giornaliera parenterale di oppioidi moltiplicare per 6 la dose efficace per controllare il dolore per quattro ore.

Paziente oppioidi-naïve (lento rilascio)

- Somministrare per os una dose *morfino-equivalente* a 20-40 mg al dì, con posologia adeguata all'oppioide scelto.

Paziente non oppioidi-naïve

- Somministrare una dose *morfino-equivalente* dell'oppioide in corso di assunzione, incrementata del 25% circa.

Le formulazioni transdermiche possono essere un'alternativa a quelle orali oltre che in caso d'impossibilità ad assumere farmaci per os, nei pazienti non autosufficienti, politrattati o che esprimono una specifica preferenza.

Dose di soccorso

In caso di dolore acuto in paziente in terapia antalgica, se il paziente è in trattamento con morfina usare morfina orale a pronto rilascio corrispondente al 20% della dose totale di morfina assunta nelle ultime 24 ore. Se il paziente è in trattamento con altro oppioide a rilascio controllato, il dosaggio delle 24 ore dell'oppioide in corso va convertito nell'equivalente dose di *morfina*.

Quindi, il 20% dell'equivalente in *morfina* sarà somministrato in forma di morfina orale a pronto rilascio.

Si segnala che:

- il tapentadolo, analgesico centrale che sinergizza l'attività μ -agonista e noradrenergica, è efficace sul dolore nocicettivo e/o neuropatico con minori effetti collaterali μ -dipendenti (per esempio gastrointestinali) e tolleranza;
- la combinazione ossicodone/naloxone viene proposta per la riduzione della stipsi;
- secondo le indicazioni dell'European Association of Palliative Care, l'utilizzo del metadone va riservato a medici esperti.

Definizione	Esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata/elevata, che insorge sia spontaneamente che a seguito di un fattore scatenante, in pazienti trattati con oppioidi forti a orari fissi e “rescue dose”, e con dolore di base controllato.	
Valutazione	Intensità, frequenza e durata degli episodi; tipo di dolore (nocicettivo, somatico o viscerale, neuropatico, misto); fattori scatenanti; terapia antalgica pregressa e in corso.	
Tipologia e fattori correlati	PREVEDIBILE	DOLORE EPISODICO INTENSO INCIDENTE VOLONTARIO: correlato al movimento INVOLONTARIO: correlato a movimenti riflessi PROCEDURALE: correlato ad interventi terapeutici
	NON PREVEDIBILE	DOLORE EPISODICO INTENSO SPONTANEO Non correlato ad alcuna azione identificabile
Provvedimenti Terapeutici	• Rapid Onset Opioids (ROO) <i>Fentanyl</i> orosolubile (OTFC, buccale, sub-linguale) 100-200 µg o intranasale (soluzione acquosa, pectinato) iniziando con 50-100 µg in una narice; per poter iniziare la terapia con i ROO i pazienti devono già assumere oppioidi forti ad un dosaggio <i>morfino-equivalente</i> di almeno 60 mg al dí. • Morfina e.v. (pazienti ricoverati) a 1/6 della dose giornaliera equivalente di oppioide. <u>Prevenzione del BTcP</u> Se prevedibile (da movimenti programmabili come igiene, spostamenti per i pasti, andare in bagno, andare a fare esami): 30’ prima dell’azione prevista somministrare morfina orale a pronto rilascio, e.v. a 1/6 della dose giornaliera degli oppioidi in corso.	
Assistenza Infermieristica	È compito sia del medico, sia dell’infermiere rilevare e riportare la valutazione del dolore e la terapia analgesica nel diario clinico e nella grafica dei parametri vitali del paziente (L. 38/2010).	

Valutazione	Intensità, fattori scatenanti, presenza e frequenza degli episodi di vomito, andamento temporale (persistente, episodico), durata, sintomi concomitanti, aspettativa di vita.
Eziologia	Stipsi, occlusione intestinale, ipertensione endocranica (metastasi cerebrali, carcinosi meningeo, neoplasie primitive), metastasi epatiche, squashed stomach sindrome, ascite, squilibri elettrolitici (iponatriemia, ipercalcemia, insufficienza renale), farmaci, sindrome vestibolare, ansia.
Misurazione	<u>Strumenti</u> : ESAS, PAP Score.
Accertamenti diagnostici	RX diretto dell'addome (solo se si sospetta un'occlusione), elettroliti ematici e funzionalità renale, EGDS (da valutare in base al PS e all'aspettativa di vita).
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale <u>Da oppioidi</u>: ruotare (non sospendere) i farmaci o la via di somministrazione e terapia sintomatica se nausea NRS>3. L'emesi va prevenuta nei pazienti in trattamento con oppioidi iniziando la terapia (<i>metoclopramide</i> 10 mg per os mezz'ora prima dei pasti) contemporaneamente alla terapia con oppioidi. <u>Da stipsi</u>: clistere evacuativo, profilassi con lassativi. <u>Da alterazioni metaboliche</u>: correggere. <u>Da ipertensione endocranica</u>: steroidi, mannitolo. Terapia sintomatica Se nausea NRS 1-3: solo consigli alimentari. <u>Prima linea</u>: nausea NRS 4-6 (con o senza episodi di vomito): consigli alimentari, <i>metoclopramide</i> 10 mg i.m., ripetibile. NRS ≥ 7 (con o senza episodi di vomito): consigli alimentari, <i>metoclopramide</i> 20 mg i.m./e.v. lenta ripetibile ogni 4-6 ore, infusione continua 20-120 mg in 24 ore. <u>Seconda linea</u>: consigli alimentari e <i>levosulpiride</i> 25 mg i.m./e.v. 1-3 volte/die. <u>Terza linea</u>: consigli alimentari e aloperidolo 5 mg i.m. (evitare ev per rischio aritmia). In caso di nausea persistente considerare anche: <i>prochlorperazina</i>, 5-HT3 antagonisti (es. <i>ondansetron</i>), agenti anticolinergici (es. <i>scopolamina</i>), <i>desametasone</i>, <i>lorazepam</i> (in caso di componente ansiogena). In caso di alimentazione impossibile impostare, se appropriato, una terapia di supporto idro-elettrolitica e calorica per via parenterale.
Assistenza Infermieristica	Monitorare l'andamento del sintomo e, se appropriato, fornire suggerimenti alimentari.

Valutazione	Presenza e intensità di cefalea, nausea, vomito, sonnolenza, alterazioni dello stato cognitivo, afasia, atassia, etc); prognosi.
Eziologia	Neoplasia primitiva o secondaria.
Misurazione	<u>Strumenti di misurazione dei sintomi correlati:</u> ESAS, PAP-score.
Accertamenti diagnostici	Consulenza neurologica, valutazione radioterapica, se indicata. RMN Encefalo (in caso di sintomi neurologici in assenza di diagnosi di metastasi cerebrali o tumore primitivo dell'encefalo), SpO2, emogasanalisi, emocromo, elettroliti, indici di funzionalità renale ed epatica.
Provvedimenti terapeutici	<i>Desametasone</i> iniziando con 8-16 mg/die e.v./i.m. in 1-2 somministrazioni fino alla dose massima di 24-36 mg/die e.v.; in caso di risposta, dopo 7 giorni di trattamento ridurre la dose gradualmente fino alla dose minima efficace o alla sospensione graduale del farmaco. Trattamenti adiuvanti <i>mannitolo</i> 18% 125-250 ml 3-4 v/die e.v. per un periodo limitato. La terapia antiedemigena è raccomandata in tutti i pazienti sottoposti a radioterapia encefalica e deve essere iniziata almeno 24-48 ore prima della radioterapia.
Assistenza infermieristica	Provvedere alla mobilizzazione continua del paziente in coma per evitare decubiti, mantenere un adeguato apporto di liquidi, una diuresi ed un alvo regolare, una alimentazione per via enterale o parenterale se presenti deficit dei nervi cranici.

Valutazione	Screening nutrizionale periodico da effettuarsi durante tutto il periodo di presa in carico del paziente, peso attuale, calo ponderale negli ultimi 6, 3, 1 mesi, BMI, verificare se problemi di masticazione, aspettativa di vita.
Eziologia	Neoplasia, stadiazione, localizzazione delle metastasi, comorbidità, trattamenti causali e di supporto (chemioterapia, radioterapia, farmaci biologici, endocrinoterapia, terapie antalgiche), stato psichico del paziente.
Misurazione	<u>Strumenti</u> : MNA, PS, PAP-Score, BMI.
Accertamenti diagnostici	Proteine totali, prealbuminemia, albuminemia, creatinina, emocromo, transferrina, PCR. Pre-cachessia: sopravvivenza attesa >6-9 mesi • Perdita di peso <5 %, anoressia e cambiamento del metabolismo. Counseling alimentare, controllo dei sintomi concomitanti, somministrazione di integratori nutrizionali, somministrazione di Megestrol acetato (MA, 320-640 mg/die) o Medrossiprogesterone acetato (MPA, 500-1000 mg/die). Cachessia: sopravvivenza attesa 3-9 mesi • Perdita di peso >5% o MBI <20% o sarcopenia e perdita di peso >2% spesso ridotto introito calorico, infiammazione sistemica. Supporto nutrizionale/dietetico, somministrazione di MA/MPA, somministrazione di antiinfiammatori, terapia dei sintomi concomitanti, trattamento disease-oriented, allo scopo di ridurre l'ipercatabolismo associato alla neoplasia. Cachessia refrattaria: sopravvivenza attesa < 3 mesi • Grado variabile di cachessia, aumentato metabolismo e scarsa risposta alle terapie antineoplastiche, basso PS. La nutrizione Entrale/Parenterale è indicata solo se l'attesa di vita è primariamente condizionata dalla malnutrizione più che dalla malattia, attesa di vita >3 mesi; la malnutrizione determina le condizioni cliniche senza significativa sintomatologia associata, oppure questa è ben controllata, KPS >50.
Assistenza infermieristica	Counseling nutrizionale del paziente e dei familiari sulle preferenze alimentari e come aumentare, se appropriato, l'apporto di calorie/proteine; mettere il paziente nelle condizioni di esprimere l'importanza attribuita al cibo. Controllo dei sintomi concomitanti, educazione alimentare, supporto psicologico a paziente e familiari.

MUCOSITE (non correlata alla chemioterapia) ^(61, 62)

Valutazione	Grado di gravità, sede, presenza e intensità del dolore, stato nutrizionale, presenza di xerostomia, igiene del cavo orale e presenza di leucopenia e/o neutropenia.
Eziologia	Candidasi orale, herpes simplex, presenza di patologie concomitanti (diabete) o farmaci aggravanti (es. steroidi).
Misurazione	<u>Strumenti di misurazione del dolore al cavo orale:</u> NRS/VRS.
Accertamenti diagnostici	Emocromo, funzionalità renale con elettroliti sierici, esame colturale per miceti.
Provvedimenti terapeutici	Prevenzione: igiene orale e sciacqui con collutorio e bicarbonato di Na, educazione alimentare del paziente e dei familiari. Terapia sintomatica in caso di dolore: <i>Benzidamina</i> collutorio 10 ml 3-4 v/die, associata a crioterapia (tenere in bocca cubetti di ghiaccio o un ghiacciolo prima del pasto) e anestetici per uso topico come <i>lidocaina viscosa</i> (prodotto galenico). Terapia sistemica con oppioidi deboli (codeina, tramadolo) o oppioidi forti a rilascio prolungato (la morfina è la prima scelta) a orari fissi; al bisogno morfina a rapida azione). Se il paziente non è in grado di alimentarsi e la prognosi è compatibile: nutrizione parenterale. In caso di sovrainfezione fungina (documentata con esame colturale) o in pazienti ad alto rischio: <u>Prima scelta:</u> nelle forme più lievi <i>nistatina</i> soluzione orale 4-6 ml 4 v/die fino a 48 ore dopo la guarigione oppure <i>fluconazolo</i> iniziando con 50-100 mg/die per os fino a 200-400 mg/die e.v. nelle forme più gravi. <u>Seconda scelta:</u> <i>itraconazolo</i> iniziando con 100-200 mg 2 v/die fino a 200 mg e.v. 2 v/die per i primi 2 giorni e poi 200 mg/die.
Assistenza infermieristica	Educare all'igiene orale post alimentazione, corretta alimentazione con idratazione, monitoraggio dello stato delle mucose, rilevazione della sintomatologia.

Valutazione	Rilevazione dei sintomi correlati (dolore, nausea, vomito, stipsi). Presenza di ostruzione completa o parziale, reversibile o irreversibile. Aspettativa di vita del paziente.
Eziologia	Ileo meccanico, ileo paralitico, fecalomi, ostruzioni localizzate, alterazioni idroelettrolitiche, utilizzo di farmaci che riducono la peristalsi (es. anticolinergici, oppioidi, anti 5HT3).
Misurazione	<u>Strumenti</u> : ESAS per sintomi correlati e PAP-score per aspettative di vita.
Accertamenti diagnostici	Rx diretta dell'addome, TC addome solo dopo discussione interdisciplinare con il chirurgo per valutare l'indicazione all'intervento, emocromo, elettroliti, funzionalità renale, funzionalità epatica. Discussione collegiale circa l'indicazione a chirurgia, stenting o stomie di scarico; considerare le controindicazioni assolute/relative alla chirurgia.
Provvedimenti terapeutici	Digiuno, liquidi e elettroliti se disidratazione/disionemia, nutrizione parenterale se il paziente ha un programma chirurgico o una aspettativa di vita > 3 mesi. Cura frequente del cavo orale. Lassativi se stato subocclusivo (+/- trattamento per via rettale), escludendo la classe degli stimolanti se sono presenti coliche. Approccio conservativo (antisecretivi/antiemetici/analgesici) <u>Octreotide</u> 0,3 mg/die (3 volte al dì o in infusione continua s.c./e.v.); la dose può essere aumentata fino a 0,6-0,9 mg/die se non si ottiene un buon controllo della sintomatologia. <u>Metoclopramide</u> 30-60 mg s.c./e.v./die (interrompere se aumento del dolore colico). <u>Morfina</u> s.c./ev (identificare con la titolazione la dose analgesica efficace se paziente oppioide naïve o dose equianalgesica se in corso terapia con altro oppioide). In pazienti in trattamento con oppioidi transdermici (fentanile, buprenorfina) considerare rotazione a morfina s.c. in caso di non adeguato controllo della sintomatologia dolorosa. <u>Desametasone</u> 12-16 mg e.v./i.m./die sino a controllo della sintomatologia, dopo 4-7 gg. riconsiderare la dose in base ad andamento clinico.

Provvedimenti terapeutici	In caso di non risposta <u>Se vomito o dolore colico:</u> <i>butilbromuro di scopolamina</i> 20 mg s.c./e.v. ripetibile o in infusione continua iniziando con 40 mg/die fino a 120 mg/die. <u>Se nausea:</u> <i>aloperidolo</i>: da 2 a 5 mg/die infusione s.c.. Se è presente vomito intenso e intrattabile, considerare il sondino naso gastrico come misura temporanea e la PEG detensiva. Sospendere la terapia due giorni dopo il recupero del transito intestinale e il ripristino della nutrizione.
Assistenza infermieristica	Monitorare l'intensità della nausea, del vomito, del dolore e la qualità e quantità delle secrezioni, la frequenza degli episodi di vomito, lo stato di disidratazione.

Valutazione	Intensità, variazioni nell'arco della giornata, interferenza con sonno e attività diurne; presenza di lesioni cutanee o rush e lesioni da grattamento.
Eziologia	Dermatosi, insufficienza renale, insufficienza epatica, anemia, deficit di ferro, disidratazione, diabete, uso di oppioidi, malattie psichiatriche, sindrome paraneoplastica, reazione a farmaci, scabbia, xerosi, colestasi da fenotiazine.
Misurazione	<u>Strumenti</u> : NRS/VRS.
Accertamenti diagnostici	Emocromo, sideremia, funzionalità renale ed epatica.
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale <u>Terapia sintomatica</u> : crema idratante al mentolo 0,25-2% o talco mentolato. <u>Antistaminici orali</u> : <i>difenidramina</i> 25-50 mg ogni 6 ore; oppure <i>idroxizina</i> 25-50 mg ogni 6-8 ore; oppure <i>ciproheptadina</i> 4 mg ogni 6-8 ore; oppure <i>clorfenamina</i> 4 mg per os 3-4 v/die o 10 mg i.m. 1-2 v/die. Se vi è stato ansioso e/o depressivo: <i>diazepam</i> e antidepressivi. Se vi è colestasi o insufficienza renale: <i>colestiramina</i> sospensione orale 4 gr 1-2 v/die.
Assistenza infermieristica	Igiene della cute, idratazione della cute.

Valutazione	Pazienti coscienti con sintomatologia incoercibile e refrattaria al trattamento. Procedura: • Valutazione del caso e conseguente decisione in équipe, condivisa con i familiari e con il paziente. • Conservando “tracciabilità del processo comunicativo” (all'interno di un percorso di condivisione delle decisioni) per una sedazione palliativa.
Misurazione	<u>Scala di Rudkin.</u> Il monitoraggio clinico della sedazione va comunque sempre centrato sul grado di controllo dei sintomi e non sul solo grado di profondità della sedazione.
Provvedimenti terapeutici	Midazolam Dosaggio presenta una elevata interindividualità da 5-1200 mg/die. Mediamente 30-100 mg/die: 1. Fase di induzione della sedazione (o titolazione), in cui si somministrano boli ripetuti (1-5 mg) fino al raggiungimento del livello di sedazione desiderata. Valutare inizialmente ogni 20 minuti il livello di sedazione e in seguito ad intervalli regolari. 2. Fase di mantenimento (circa il 50% del dosaggio orario usato nella fase di titolazione), a mezzo di infusione continua; attuazione di boli aggiuntivi, possibile variare la velocità di infusione. <u>Induzione:</u> Bolo: 2,5-5 mg. <u>Mantenimento:</u> 1-20 mg/h (s.c., e.v.). <u>Al bisogno:</u> boli equivalenti alla dose di mantenimento oraria; aggiustare la dose di mantenimento in relazione ai boli richiesti. A dosaggi superiori a 20 mg/h considerare l'aggiunta di un secondo farmaco o lo switch. Lorazepam <u>Induzione:</u> Bolo: 2-5 mg (0,05 mg/kg), ripetibile (ogni 2 ore). <u>Mantenimento:</u> 0,25-1 mg/h (s.c., e.v.); range usuale: 4-40 mg/die.

Provvedimenti terapeutici	Clorpromazina <u>Induzione:</u> 12,5-50 mg. <u>Mantenimento:</u> 3-5 mg/h e.v. Aloperidolo <u>Induzione:</u> 2-5 mg. <u>Mantenimento:</u> 5-100 mg/24h s.c. <i>Aloperidolo</i> nei casi di delirio, specie in associazione, ma è un blando sedativo e non va usato come monoterapia nella sedazione palliativa. Gli oppiacei non vanno sospesi (pur se non somministrati a scopo sedativo) perchè un adeguato grado di analgesia deve essere previsto in quanto la sedazione può mascherare la comparsa o l'incremento del dolore. Valutare sospensione nutrizione artificiale e sospendere le terapie non finalizzate al controllo dei sintomi. La modalità di somministrazione di midazolam non deve prevedere un apporto significativo di liquidi (per evitare l'ingombro secretorio ed il peggioramento di altri sintomi) e deve permettere la regolazione della velocità di infusione per adeguare la profondità della sedazione al grado di controllo dei sintomi; tale finalità può essere raggiunta agevolmente anche con la infusione continua con via di somministrazione sottocutanea.
Assistenza infermieristica	Cure igieniche, prevenzione delle ulcere da decubito (eventuale posizionamento di catetere vescicale); rivalutare regolarmente lo stato emotivo dei familiari e la comprensione degli eventi, supporto psicologico. Eventuale coinvolgimento dei familiari nelle cure igieniche, invitarli a parlare con il paziente, a toccarlo.

Valutazione	Intensità, durata (cronico se > 48 ore; intrattabile se >1 mese); impatto su umore, sonno, alimentazione, rapporti sociali.
Eziologia	Distensione gastrica, reflusso gastro-esofageo, irritazione del diaframma o del nervo frenico, tumori del SNC, ipocalcemia, iperuricemia, ipocapnia, insufficienza renale, farmaci e in particolare benzodiazepine (midazolam, lormetazepam e lorazepam) e steroidi (desametasone e metilprednisolone), ma anche barbiturici (methohexital), progestinici, antibiotici (azitromicina), fenotiazine (perfenazina), oppioidi e alcol.
Misurazione	<u>Strumenti</u> : NRS/VRS.
Accertamenti diagnostici	Elettroliti, funzionalità renale, uricemia, EGDS (opzionale).
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale Episodico Rimedi empirici (bere acqua e zucchero, succhiare un cubetto di ghiaccio, respirare in una busta, massaggiare con un cotton-fioc il confine tra palato duro e palato molle, etc) o metoclopramide sciroppo 10 ml 3vv/die. Cronico <u>Prima linea</u> : metoclopramide sciroppo 10 ml 3 v/die. <u>Seconda linea</u> : clorpromazina 25-50 mg per os 2-3 v/die. <u>Terza linea</u> : baclofen 10 mg per os 3 v/die fino ad un massimo di 50-75 mg/die) (off-label). Nei pazienti terminali valutare l'eventualità di una sedazione (vedi capitolo "sedazione palliativa").
Assistenza infermieristica	Rilevazione eventuale associazione con ansia, depressione, insonnia, anoressia; educazione alimentare; tecniche di rilassamento se fattibili.

Valutazione	Intensità e modalità di comparsa.
Eziologia	Farmaci (oppioidi, benzodiazepine, neurolettici, antistaminici, chemioterapici, AEDs, etc), patologie concomitanti (insufficienza renale, insufficienza epatica, metastasi cerebrali, ipossia, disidratazione, etc).
Misurazione	<u>Strumenti di misurazione</u> : ESAS, NRS/VRS.
Accertamenti diagnostici	Emocromo, elettroliti, funzionalità renale ed epatica, ammoniemia, SpO2, emogasanalisi, EEG.
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale Idratare il paziente con infusione continua e.v. in 24 ore. Ridurre se possibile i farmaci ad azione sul SNC. Sostituire gli eventuali farmaci che possono dare interazioni farmacologiche. Ridurre la dose di oppioidi del 25% se il dolore risulta ben controllato in caso contrario ruotare il farmaco o la via di somministrazione (non sospendere).

Valutazione	< 3 evacuazioni alla settimana ("passaggio difficoltoso di scarse quantità di feci dure"). Presenza di anoressia; ridotto apporto di acqua e fibre; nutrizione parenterale totale.
Eziologia	Farmaci (oppioidi, antiepilettici, anti 5-ht ₃ , chemioterapici, antiacidi, antidepressivi, neurolettici), immobilizzazione, disidratazione, carcinosi peritoneale, sindrome midollare, disionia (ipokaliemia, ipercalcemia).
Misurazione	<u>Strumenti</u> : Bowel Function Index (BFI), ESAS, Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM) questionnaire.
Accertamenti diagnostici	Anamnesi clinica, dietetica, comportamentale, farmacologica; esame obiettivo, con valutazione del cavo orale, qualità della peristalsi, esplorazione rettale. Eventuale Rx diretta addome.
Provvedimenti terapeutici	Trattare le cause di dolore alla defecazione; agire sui disordini metabolici ed elettrolitici e sulla terapia farmacologica in atto. <u>Prima linea</u> : utilizzo di un'agente ad azione stimolante (es. senna cpr 12 mg, 1-8/die) +/- un agente ad azione osmotica (es. <i>macrogol</i> 1-3 bst/die o <i>lattulosio</i> 15-30 ml/die). <u>Seconda linea</u> : (<3 evacuazioni/wk per 14 giorni, nonostante incremento dei dosaggi): esclusa la presenza di fecalomi e quadri occlusivi, dopo evacuazione indotta da rettoclisi e/o supposte di glicerina, aggiungere un secondo lassativo osmotico (es. <i>magnesio solfato</i>). <u>Terza linea</u> : (solo stipsi indotta da oppioidi in pazienti con malattia avanzata): <i>metilnatrexone</i> 0,15 mg/kg a dì alterni.
Assistenza infermieristica	Stimolare l'incremento di apporto di fibre e liquidi, stimolare la mobilizzazione (non sempre praticabili nei pazienti compromessi, es. nella terminalità); favorire comfort e privacy (es. aiutare il pz a recarsi in bagno per evacuare); Rimozione manuale di fecalomi, eventualmente preceduta da sedazione con <i>midazolam</i> e.v. (ca. 0.7 mg/kg, di solito 5 mg.) Terapia medica dei fecalomi: <i>Macrogol</i> 8 bst al dì (da assumere in 1 litro in circa 6 ore) per massimo di tre giorni.

Valutazione	Sede (locale o generalizzata), intensità, caratteristiche temporali, influenza sulla socialità e il riposo notturno, sintomi concomitanti (dolore e ansia).
Eziologia	Alterazioni del sistema nervoso vegetativo, febbre, oppioidi, tamoxifene, steroidi, tumori neuroendocrini, etc).
Misurazione	<u>Strumenti</u> : NRS/VRS.
Accertamenti diagnostici	Funzionalità tiroidea, controllo glicemico, temperatura corporea e pressione arteriosa.
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale Ridurre la dose di oppioidi se possibile o ruotare la via di somministrazione o il farmaco. Non esiste una terapia farmacologica standard e tutti farmaci sintomatici sono off-label (esempio <i>gabapentin</i>).
Assistenza infermieristica	Controllare frequenza ed estensione della sudorazione, assicurare detersione della cute, evitare sovrainfezioni cutanee batteriche e micotiche.

Valutazione	Intensità, caratteristiche (secca, produttiva), influenza sul sonno e sulle attività quotidiane.
Eziologia	Neoplasia, flogosi, asma/broncospasmo, fistola esofago/tracheale, terapia con ACE inibitori). Il trattamento con aloperidolo può ridurre l'efficacia di alcuni antitussigeni.
Misurazione	<u>Strumenti</u> : NRS/VRS,
Accertamenti diagnostici	Emocromo, Rx torace, esame colturale dell'espettorato.
Provvedimenti terapeutici	Trattamento causale <u>Tosse produttiva</u> <i>Bromexina</i> soluzione orale 8 ml 3 v/die oppure <i>ambroxolo</i> soluzione inalatoria 2/3 ml 1-2 v/die; (attenzione all'eccessiva produzione di secrezioni che può indurre dispnea). Evitare i farmaci che sopprimono la tosse (possibile una somministrazione serale per facilitare il sonno). Pazienti in fase terminale o incapaci di espettorare: sopprimere la tosse e ridurre le secrezioni con <i>morfin</i>a s.c./e.v. (vedi capitolo "dispnea") associata a <i>butilbromuro di scopolamina</i> (off-label) 20 mg i.m./e.v. ogni 4 ore oppure in infusione continua e.v.. <u>Tosse secca</u> In paziente non in trattamento con oppioidi: <i>diidrocodeina</i> 20-30 mg ogni 6 ore (20-30 gocce). In paziente in trattamento oppioidi forti: somministrare <i>morfin</i>a s.c. 1/6 della dose equianalgescica giornaliera. In paziente non in trattamento con oppioidi forti: <i>morfin</i>a 2,5-5 mg s.c. ogni 4 ore (<i>morfin</i>a 5-10 mg per os ogni 4 ore). Dose aggiuntiva: <i>morfin</i>a 2,5-5 mg s.c.. Se è presente agitazione o stato ansioso: <i>diazepam</i> 5-10 mg/h per os fino ad ottenere l'effetto desiderato e poi ogni 8 ore; oppure <i>lorazepam</i> 0,5-1 mg/h per os fino ad ottenere l'effetto desiderato e poi ogni 6 ore. Paziente in fase terminale: <i>morfin</i>a s.c. come da schema precedente. Se il sintomo è resistente ai trattamenti e insopportabile, valutare, insieme al paziente e ai familiari, anche la possibilità della sedazione palliativa (vedi capitolo sulla "sedazione palliativa").
Assistenza infermieristica	Umidificare l'ambiente, se possibile e percorribile, ginnastica respiratoria e posturale, con mobilizzazione adeguata.

Prevenzione del TEV	<u>Circostanze a rischio</u> Degenza in reparto medico, intervento di chirurgia maggiore addominale o pelvica, chemioterapia. <u>Misure di prevenzione:</u> • Degenza in reparto medico: <i>eparina</i> a basso p.m. a dosi profilattiche (con almeno un controllo piastrinico dopo 5 giorni); in alternativa <i>fondaparinux</i> 2,5 mg/die (senza controllo piastrinico). Durata 10-14 giorni. In presenza di controindicazioni: calze elastiche antitrombo. • Chirurgia maggiore addominale o pelvica: come sopra per la durata di 4 settimane. • Chemioterapia: <i>eparina</i> a basso p.m. a dosi profilattiche per tutta la durata della chemioterapia in pazienti con score di Khorana di almeno 3. In pazienti con score 1-2 valutare beneficio/rischio.
Terapia del TEV (includente la TVP da catetere venoso centrale)	<u>Controindicazione alla terapia antitrombotica</u> Posizionamento di filtro cavale rimovibile. <u>Non controindicazione</u> • Terapia trombolitica (Alteplase 100 mg in infusione e.v. in 2 ore) in caso di embolia polmonare (EP) con grave compromissione cardiocircolatoria. • Eparina a basso p.m. a dosaggio terapeutico pieno (con almeno un controllo piastrinico dopo 5 giorni) per tre settimane, seguita da un dosaggio oscillante tra 2/3 e 3/4 di quello iniziale per 3-6 mesi in soggetti con TVP e/o EP con situazione cardiocircolatoria stabile. Non c'è generalmente indicazione né per i dicumarolici né (attualmente) per i nuovi farmaci anticoagulanti.
Durata del trattamento	Da valutare caso per caso. Prosecuzione oltre i primi 3-6 mesi se il cancro è persistentemente attivo.

Casi particolari

- Resistenza alla terapia eparinica, aumentarne del 25% il dosaggio o ripristinare il dosaggio terapeutico iniziale se la recidiva è avvenuta dopo le prime tre settimane.
- Conta piastrinica < 50.000/mmc, usare dosaggi sub-terapeutici (50%) di eparina a basso peso molecolare in associazione con trasfusioni piastriniche; in caso di conta piastrinica < 25.000/mmc, astenersi da prescrizioni terapeutiche e posizionare filtro cavale inferiore.
- Insufficienza renale grave (clearance creatinina < 30 ml/min), impiegare eparina non frazionata e.v. a dosaggi tali da mantenere l'APTT tra 60 e 100 secondi (con controllo assiduo della conta piastrinica), ed a seguire terapia dicumarolica con INR tra 2 e 3.

Valutazione	Intensità, insorgenza, coesistenza di mucosite, ulcere, micosi orale, dolore, interferenza con l'alimentazione, presenza di disgeusia.
Eziologia	Patologie concomitanti, disidratazione, farmaci (oppioidi e/o anticolinergici), chemioterapia, radioterapia, chirurgia.
Misurazione	<u>Strumenti</u> : NRS/VRS.
Accertamenti diagnostici	Glicemia, indici di funzionalità renale ed epatica, indici biochimici dello stato nutrizionale.
Provvedimenti terapeutici	Prevenzione Igiene orale ed educazione del paziente. Terapia sintomatica Quando è possibile, sospendere o ridurre i farmaci che possono causare la xerostomia. Utilizzare saliva artificiale o collutori con <i>carbossimetilcellulosa</i> , <i>lattoferrina</i> , <i>lisozimi</i> . <i>Pilocarpina</i> (off-label) (collirio 4%) 4-6 mg (2-3 gocce) per o.s. ogni 6 ore.
Assistenza infermieristica	Igiene orale e consigli per l'educazione alimentare.



4. Strumenti di misurazione

Gli strumenti di valutazione ed i parametri rilevati vanno inseriti nella cartella clinica del paziente

1. Indice di Comorbidità (CIRS)	52
2. Karnofsky Performance Status (K-PS)	53
3. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)	54
4. Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL)	55
5. Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	56
6. Termometro del distress	57
7. Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS)	58
8. Numerical Rating Scale (NRS)	59
9. Verbal Rating Scale (VRS)	60
10. Douleur neuropathique en 4 questions (DN4)	61
11. Palliative Prognostic Score (D-PaP score)	62
12. Mini-Nutritional Assessment (MNA) screening	63
13. Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)	64
14. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	65
15. Scala di Rudkin (RS)	67
16. Mini Mental State Examination (MMSE)	68
17. Bowel Function Index	70
18. Khorana score-Predictive Model for Chemotherapy-Associated VTE	71
19. Tavola dei rapporti di conversione equianalgescica proposta tra morfina orale e altri oppioidi forti	72
20. Tabella farmaci inibitori irreversibili del CYP3A4	73
21. Tabella farmaci induttori dell'espressione/attività del CYP3A4	74
22. Tabella principali vie metaboliche degli oppiacei maggiormente in uso	75

1. INDICE DI COMORBIDITÀ (CIRS) ⁽⁸⁸⁾

COGNOME _____	NOME _____	Età _____	Data _____
1 Patologie cardiache (solo cuore)		0 1 2 3 4	
2 Patologia vascolare (sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico)		0 1 2 3 4	
3 Apparato ematopoietico		0 1 2 3 4	
4 Patologie respiratorie (polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe)		0 1 2 3 4	
5 O.O.N.G.L. (occhio, orecchio, naso, gola, laringe)		0 1 2 3 4	
6 Apparato GI superiore (esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas)		0 1 2 3 4	
7 Apparato GI inferiore (intestino, ernie)		0 1 2 3 4	
8 Patologie epatiche (solo fegato)		0 1 2 3 4	
9 Patologie renali (solo rene)		0 1 2 3 4	
10 Altre patologie genito-urinarie (ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali)		0 1 2 3 4	
11 Sistema muscolo-scheletro-cute (muscoli, scheletro, tegumenti)		0 1 2 3 4	
12 Patologie sistema nervoso (sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza)		0 1 2 3 4	
13 Patologie endocrino-metaboliche (include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici)		0 1 2 3 4	
14 Patologie psichiatrico-comportamentali (include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi)		0 1 2 3 4	

0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = grave, 4 = molto grave

Indice di severità: _____

Indice di comorbidità: _____

0 = assente: nessuna compromissione d'organo/sistema. **1 = lieve:** la compromissione d'organo/sistema non interferisce con la normale attività; il trattamento può essere richiesto oppure no; la prognosi è eccellente (esempi possono essere abrasioni cutanee, ernie, emorroidi). **2 = moderato:** la compromissione d'organo/sistema interferisce con la normale attività; il trattamento è necessario; la prognosi è buona (esempi possono essere coelitiasi, diabete o fratture). **3 = grave:** la compromissione d'organo/sistema produce disabilità; il trattamento è indilazionabile; la prognosi può non essere buona (esempi possono essere carcinoma operabile, enfisema polmonare, scompenso cardiaco). **4 = molto grave:** la compromissione d'organo/sistema mette a repentaglio la sopravvivenza; il trattamento è urgente; la prognosi è grave (esempi possono essere infarto del miocardio, stroke, sanguinamenti gastro-intestinali, embolia).

Si ottengono due indici:

- l'indice di severità, che risulta dalla media dei punteggi delle prime 13 categorie (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali);
- l'indice di comorbidità, che rappresenta il numero delle categorie nelle quali si ottiene un punteggio superiore o uguale a 3 (escludendo la categoria patologie psichiatriche/comportamentali).

2. KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS (K-PS) ⁽⁸⁹⁾

Karnofsky Performance Status (K-PS) e Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

KARNOFSKY PS		ECOG-PS
100%	Normale, nessuna evidenza di malattia. Non necessita di aiuti	0
90%	Abile nello svolgere le normali attività. Segni o sintomi minori di malattia	
80%	Svolge con sforzo le normali attività. Alcuni segni e sintomi di malattia	1
70%	Inabile al lavoro o allo svolgimento delle normali attività	
60%	Richiede occasionale assistenza, è in grado di badare alla sua cura personale	2
50%	Richiede assistenza e frequenti cure mediche	
40%	Disabile, richiede speciali cure ed assistenza	3
30%	Disabilità severa, è indicato il ricovero in ospedale, anche se la morte non è imminente	
20%	Molto malato, necessario ricovero, necessario trattamento di supporto attivo	
10%	Moribondo	4
0	Morto	

3. EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP PERFORMANCE STATUS (ECOG-PS) ⁽⁹⁰⁾

100 %	ECOG = 0	Nessun disturbo, nessun segno di malattia.
90 %	ECOG = 0	Possibili le normali attività, Sintomatologia molto sfumata.
80 %	ECOG = 1	Normali attività possibili con difficoltà. Sintomi evidenti.
70 %	ECOG = 1	Cura di se stessi. Normali attività e lavoro non possibili.
60 %	ECOG = 2	Necessario qualche aiuto, indipendente nei bisogni personali.
50 %	ECOG = 2	Aiuto spesso necessario, richiede frequenti cure mediche.
40 %	ECOG = 3	Disabile. Necessario un aiuto qualificato.
30 %	ECOG = 3	Severamente disabile. Ospedalizzazione necessaria ma senza rischio di morte.
20 %	ECOG = 4	Estremamente malato. Richieste misure intensive di supporto alla vita.
10 %	ECOG = 4	Moribondo. Processi di malattia fatali rapidamente progressivi.
0 %	ECOG = 5	Morte.

4. INDEX OF INDEPENDENCE IN ACTIVITIES OF DAILY LIVING (ADL) ⁽⁹¹⁾

	Punteggio
A) FARE IL BAGNO (vasca, doccia spugnature)	
1) Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo).	1
2) Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso).	1
3) Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo.	0
B) VESTIRSI (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)	
1) Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza.	1
2) Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe.	1
3) Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito.	0
C) TOILETTE (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)	
1) Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino).	1
2) Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda.	0
3) Non si reca in bagno per l'evacuazione.	0
D) SPOSTARSI	
1) Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore).	1
2) Compie questi trasferimenti se aiutato.	0
3) Allettato, non esce dal letto.	0
E) CONTINENZA DI FECI ED URINE	
1) Controlla completamente feci e urine.	1
2) "Incidenti" occasionali.	0
3) Necessità di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente.	0
F) ALIMENTAZIONE	
1) Senza assistenza.	1
2) Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane.	1
3) Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale.	0
PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F)	/6

5. INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (IADL) ⁽⁹¹⁾

		Punteggio
A) USARE IL TELEFONO	1) Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero e lo compone. 2) Compone solo alcuni numeri ben conosciuti. 3) È in grado di rispondere al telefono, ma non compone i numeri. 4) Non è capace di usare il telefono.	1 1 1 0
B) FARE LA SPESA	1) Si prende autonomamente cura di tutte le necessità di acquisti nei negozi. 2) È in grado di effettuare piccoli acquisti nei negozi. 3) Necessita di essere accompagnato per qualsiasi acquisto nei negozi. 4) È del tutto incapace di fare acquisti nei negozi.	1 0 0 0
C) PREPARARE IL CIBO	1) Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati. 2) Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti. 3) Scalda pasti preparati o prepara cibi ma non mantiene dieta adeguata. 4) Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti.	1 0 0 0
D) GOVERNO DELLA CASA	1) Mantiene la casa da solo o con occasionale aiuto (ad es. lavori pesanti). 2) Esegue solo compiti quotidiani leggeri ma livello di pulizia non sufficiente. 3) Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa. 4) Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa.	1 1 0 0
E) FARE IL BUCATO	1) Fa il bucato personalmente e completamente. 2) Lava le piccole cose (calze, fazzoletti). 3) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri.	1 1 0
F) MEZZI DI TRASPORTO	1) Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto. 2) Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici. 3) Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato. 4) Può spostarsi solo con taxi o auto e solo con assistenza. 5) Non si sposta per niente.	1 1 1 0 0
G) ASSUNZIONE FARMACI	1) Prende le medicine che gli sono state prescritte. 2) Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate. 3) Non è in grado di prendere le medicine da solo.	1 0 0
H) USO DEL DENARO	1) Maneggia le proprie finanze in modo indipendente. 2) È in grado di fare piccoli acquisti. 3) È incapace di maneggiare i soldi.	1 1 0
PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F+G+H)		/8

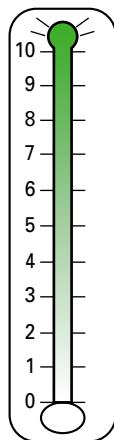
6. TERMOMETRO DEL DISTRESS ⁽⁹²⁾

SCREENING PER LA MISURAZIONE DEL DISAGIO (STRESS)

Cognome e Nome: _____ Sesso **M** **F** Età _____ Diagnosi _____ Data _____

Istruzioni:

La preghiamo di cerchiare il numero (da 0 a 10) che meglio descrive la quantità di **disagio emotivo** che ha provato nell'ultima settimana oggi compreso



10 = MASSIMO
DISAGIO EMOTIVO
(MASSIMO STRESS)

0 = NESSUN
DISAGIO EMOTIVO
(NESSUNO STRESS)

La preghiamo o di indicare con una crocetta sul **SI** o sul **NO** se qualcuna delle seguenti voci è stata un problema o causa di disagio nell'ultima settimana oggi compreso

SI NO A. PROBLEMI PRATICI

- ☐ ☐ Problemi nella cura dei figli
- ☐ ☐ Problemi di alloggio
- ☐ ☐ Problemi economici
- ☐ ☐ Problemi scolastici/lavorativi
- ☐ ☐ Problemi di trasporto

B. PROBLEMI RELAZIONALI

- ☐ ☐ Nel rapporto con il partner
- ☐ ☐ Nel rapporto con i figli
- ☐ ☐ Nel rapporto con altri

C. PROBLEMI EMOZIONALI

- ☐ ☐ Depressione
- ☐ ☐ Paure
- ☐ ☐ Nervosismo
- ☐ ☐ Tristezza
- ☐ ☐ Preoccupazione
- ☐ ☐ Perdita di interessi nelle usuali attività

D. ASPETTI SPIRITUALI

- ☐ ☐ Problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso della esistenza)

SI NO E. PROBLEMI FISICI

- ☐ ☐ Problemi di sonno
- ☐ ☐ Dolore
- ☐ ☐ Problemi a lavarsi/vestirsi
- ☐ ☐ Nausea
- ☐ ☐ Senso di fatica e stanchezza
- ☐ ☐ Problemi a muoversi
- ☐ ☐ Problemi respiratori
- ☐ ☐ Ulcere alla bocca
- ☐ ☐ Problemi ad alimentarsi
- ☐ ☐ Difficoltà a digerire
- ☐ ☐ Stipsi
- ☐ ☐ Disturbi della minzione
- ☐ ☐ Febbre
- ☐ ☐ Secchezza della cute/prurito
- ☐ ☐ Naso chiuso o senso di secchezza
- ☐ ☐ Formicolio alle mani o ai piedi
- ☐ ☐ Senso di gonfiore
- ☐ ☐ Problemi sessuali
- ☐ ☐ Diarrea
- ☐ ☐ Problemi di memoria/concentrazione
- ☐ ☐ Problemi su come ci si vede e come si appare

Altro: specificare _____

7. EDMONTON SYMPTOM ASSESSMENT SCALE (ESAS) ⁽⁹³⁾

Dolore	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore dolore possibile
Stanchezza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore stanchezza possibile
Nausea	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore nausea possibile
Depressione	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore depressione possibile
Ansia	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore ansia possibile
Sonnolenza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore sonnolenza possibile
Mancanza di appetito	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore inappetenza possibile
Malessere	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore malessere possibile
Difficoltà a respirare	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore difficoltà a respirare possibile
Altro	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore possibile

Cognome e Nome del paziente _____

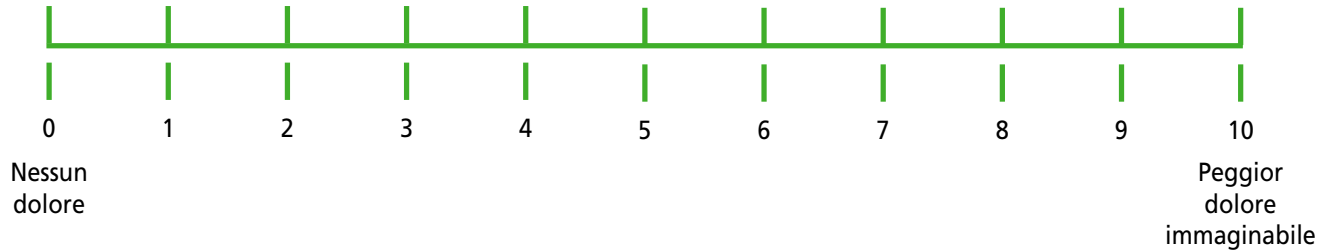
Data di compilazione _____

- ☐ Compilato da me stesso o da me dettato a qualcuno
- ☐ Compilato da un medico o da un infermiere
- ☐ Compilato da un familiare

Motivo della compilazione da parte del medico, o dell'infermiere o del familiare:

- ☐ rifiuto del paziente
- ☐ problemi fisici/cognitivi gravi del paziente
- ☐ problemi organizzativi
- ☐ altro motivo (specificare) _____

8. NUMERICAL RATING SCALE (NRS) ⁽⁹⁴⁾

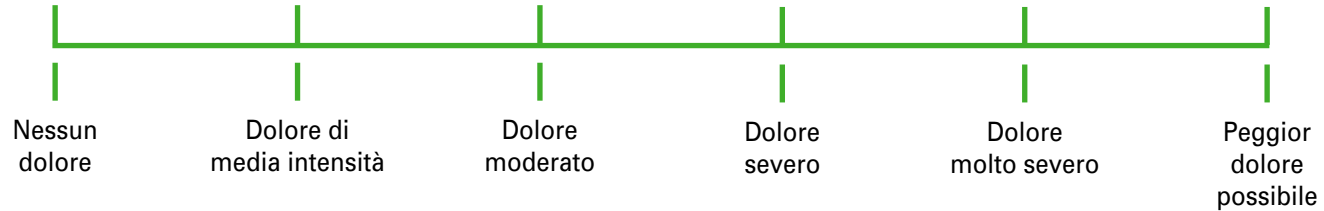


Numerical Rating Scale (NRS):

scala a 11 punti in cui il paziente sceglie un valore che va da 0 (nessun dolore) a 10 (peggiore dolore immaginabile).

Da 1-3 è considerato dolore lieve, da 4-7 moderato, da 8-10 severo.

9. VERBAL RATING SCALE (VRS) ⁽⁹⁵⁾



Verbal Rating Scale (VRS):

permette al paziente di descrivere l'intensità del suo dolore da "dolore assente" a "dolore fortissimo".

10. DOLEUR NEUROPATHIQUE EN 4 QUESTIONS (DN4) ⁽⁹⁶⁾

Screening tools

DOMANDA 1: Il dolore presenta una o più delle seguenti caratteristiche?		SI	NO
1	Bruciante/urente		
2	Sensazione di freddo doloroso		
3	Scariche elettriche		

DOMANDA 2: il dolore è associato, nella stessa area, a uno o più dei seguenti sintomi?		SI	NO
4	Formicolio		
5	Sensazione di freddo doloroso		
6	Scariche elettriche		
7	Sensazione di prurito		

DOMANDA 3: il dolore è localizzato in un territorio dove l'esame obiettivo evidenzia:		SI	NO
8	Ipoestesia al tatto		
9	Ipoestesia alla puntura		

DOMANDA 4: il dolore è provocato o accentuato da:		SI	NO
10	Sfioramento della pelle		

SI = 1 punto

NO= 0 punti

Punteggio del paziente: _____/10

Se il punteggio del paziente è uguale o maggiore di 4/10, il test è positivo (sensibilità = 82,9%; specificità = 89,9%)

11. PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (D-PaP score) ⁽⁹⁷⁾

CARATTERISTICHE	D-PaP score parziale
Dispnea NO	0
SI	1
Anoressia NO	0
SI	1
KPS score ≥50	0
30-40	0
10-20	2,5
Previsione clinica di sopravvivenza (settimane)	
>12	0
11-12	2,0
9-10	2,5
7-8	2,5
5-6	4,5
3-4	6,0
1-2	8,5
WBC totali (cellule per mm ³)	
Normali (4.800–8.500)	0
Elevati (8.501–11.000)	0,5
Molto elevati (>11.000)	1,5
Percentuale linfociti	
Normali (20-40)	0
Bassi (12-19,9)	1,0
Molto bassi (0-11,9)	2,5
Delirio NO	0
SI	2,0
GRUPPI A RISCHIO	D-PaP score totale
A) probabilità di sopravvivenza a 30 gg > 70%	0,0-7,0
B) probabilità di sopravvivenza a 30 gg 30 – 70%	7,-12,5
C) probabilità di sopravvivenza a 30 gg < 30%	12,6-19,5

Abbreviazioni:

D-PaP, previsione palliativa più delirio

12. MINI-NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA) SCREENING ⁽⁹⁸⁾

A *Presenta una perdita dell'appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi?*

0 = grave riduzione assunzione di cibo; 1 = moderata riduzione assunzione di cibo; 2 = nessuna riduzione assunzione di cibo

B *Perdita di peso recente (< 3 mesi)*

0 = perdita di peso > 3 Kg; 1 = non sa; 2 = perdita di peso tra 1 e 3 Kg; 3 = nessuna perdita di peso

C *Motricità*

0 = dal letto alla poltrona; 1 = autonomo a domicilio; 2 = esce di casa

D *Nell'arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici?*

0 = sì; 2 = no

E *Problemi neuropsicologici*

0 = demenza o depressione grave; 1 = demenza moderata; 2 = nessun problema

F *Indice di massa corporea (IMC = peso/(altezza)² in Kg/m²)*

0 = IMC < 19; 1 = 19 ≤ IMC < 21; 2 = 21 ≤ IMC < 23; 3 = IMC ≥ 23

VALUTAZIONE DI SCREENING

12-14 punti: stato nutrizionale normale; **8-11 punti:** rischio malnutrizione; **0-7 punti:** malnutrito

13. NURSING DELIRIUM SCREENING SCALE (Nu-DESC) ⁽⁹⁹⁾

Sintomi	Frequenza manifestazione dei sintomi		
1 Disorientamento	0	1	2
2 Comportamento inappropriato	0	1	2
3 Comunicazione inappropriata incapacità a comunicare, incoerenza, linguaggio non comprensibile	0	1	2
4 Allucinazioni/illusioni	0	1	2
5 Rallentamento psico-motorio	0	1	2

Delirio sì, se score ≥ 2 **Delirio no**, se score < 2

14. HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS) ⁽¹⁰⁰⁾

a) Mi sento teso come una corda (A)

- 3. la maggior parte del tempo
- 2. molte volte
- 1. qualche volta oppure occasionalmente
- 0. mai

b) Riesco ancora a godere delle cose che mi sono sempre piaciute (D)

- 3. sempre
- 2. non sempre
- 1. solo alcune volte
- 0. mai

c) Sono spaventato/a dal fatto che mi possa accadere qualcosa di terribile (A)

- 3. sempre, e ciò mi spaventa moltissimo
- 2. spesso e ciò mi preoccupa abbastanza
- 1. talvolta, ma ciò non mi preoccupa
- 0. per nulla

d) Riesco ancora a ridere e a vedere il lato divertente delle cose (D)

- 3. come sempre
- 2. ora non molto spesso
- 1. ora raramente
- 0. mai

e) Ho la mente piena di preoccupazioni (A)

- 3. la maggior parte del tempo
- 2. molte volte
- 1. talvolta, ma non spesso
- 0. solo occasionalmente

f) Mi sento allegro (D)

- 3. per niente
- 2. un po'
- 1. abbastanza
- 0. la maggior parte del tempo

g) Riesco a stare tranquillo/a e sentirmi rilassato/a (A)

- 3. sempre
- 2. spesso
- 1. talvolta
- 0. per nulla

h) Mi sento fiacco/a (D)

- 3. quasi sempre
- 2. molto spesso
- 1. talvolta
- 0. per nulla

(continua)

14. HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS) ⁽¹⁰⁰⁾

i) Ho la fastidiosa sensazione di crampi allo stomaco (A)

- 3. per niente
- 2. occasionalmente
- 1. abbastanza spesso
- 0. molto spesso

l) Ho perso interesse riguardo al mio aspetto fisico (D)

- 3. decisamente o molto
- 2. abbastanza, ma non vi do l'importanza che dovrei
- 1. un po' e non vi do molta importanza
- 0. per nulla o non ho affatto perso l'interesse

m) Mi sento irrequieto come se fossi costretto/a a muovermi (A)

- 3. moltissimo
- 2. abbastanza
- 1. un po'
- 0. per niente

n) Guardo con gioia e speranza a ciò che mi può capitare (D)

- 3. come al solito
- 2. un po' meno del solito
- 1. molto meno del solito
- 0. per nulla

o) Ho improvvise sensazioni di panico (A)

- 3. molto spesso
- 2. abbastanza frequentemente
- 1. raramente
- 0. mai

p) Riesco a godere della lettura o dell'ascolto di un programma alla radio o televisione (D)

- 3. spesso
- 2. talvolta
- 1. raramente
- 0. molto raramente o mai

La scala rileva ansia (A) e depressione (D):

7 items per l'ansia e 7 items per la depressione.

Il livello patologico è considerato un cut-off per ogni sottoscala di 8.

Valori di 6-7 sono indicativi di patologia subclinica.

15. SCALA DI RUDKIN (RS) ⁽¹⁰¹⁾

- 1 Paziente sveglio e orientato
- 2 Sonnolento ma risvegliabile
- 3 Occhi chiusi ma risvegliabile alla chiamata
- 4 Occhi chiusi ma risvegliabile a stimolo tattile (non doloroso)
- 5 Occhi chiusi, non rispondente a uno stimolo tattile

16. MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) ⁽¹⁰²⁾

ORIENTAMENTO SPAZIO-TEMPORALE (0-10)

1. Oggi che giorno è? 0-1
2. In che mese siamo? 0-1
3. Quanti ne abbiamo del mese? 0-1
4. In che stagione siamo? 0-1
5. In che anno siamo? 0-1
6. In che città ci troviamo? 0-1
7. In quale regione ci troviamo? 0-1
8. In quale nazione ci troviamo? 0-1
9. Ora in che posto ci troviamo (ospedale, ambulatorio, ecc.)? 0-1
10. A che piano (o in quale reparto) siamo? 0-1

MEMORIA RECENTE (0-3)

- Stimoli:
- | | | | | |
|-------------|----------|-------|----------------------|-----|
| 1. Cappello | (Casa) | _____ | N° tentativi = _____ | 0-1 |
| 2. Pane | (Albero) | _____ | N° tentativi = _____ | 0-1 |
| 3. Finestra | (Ruota) | _____ | N° tentativi = _____ | 0-1 |

Ripetizione: max 6 tentativi

ATTENZIONE E CALCOLO (0-5)

Sottrazione da 100 (7 unità alla volta)

- 93 = 0-1
- 86 = 0-1
- 79 = 0-1
- 72 = 0-1
- 65 = 0-1

in alternativa: chiedere di ripetere queste parole al contrario

- MONDO = O D N O M 0-1-2-3-4-5
- CARNE = E N R A C 0-1-2-3-4-5
- EDERE = E R E D E 0-1-2-3-4-5

PUNTEGGIO

(continua)

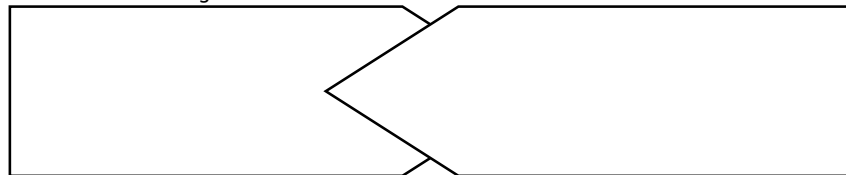
16. MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) ⁽¹⁰²⁾

RICHIAMO DELLA MEMORIA DELLE TRE PAROLE (cappello, finestra, pane) (0-3)

1. _____ 0-1
 2. _____ 0-1
 3. _____ 0-1
- _____ /3

LINGUAGGIO (0-9)

- Denominazione:
 - Matita 0-1
 - Orologio 0-1
- Ripetizione:
 - "Tigre contro tigre" 0-1
- Comprensione - esecuzione di un comando orale:
 - "Prenda il foglio con la mano destra, lo pieghi a metà e lo butti sul pavimento"
 - Prenda il foglio con la mano destra 0-1
 - Lo pieghi a metà 0-1
 - Lo butti sul pavimento 0-1
- Comprensione - esecuzione di un comando scritto:
 - mostrare la scritta "Chiuda gli occhi" 0-1
- Produzione di una frase scritta 0-1
- Produzione di un disegno 0-1



_____ /9

PUNTEGGIO TOTALE

grezzo _____ / 30

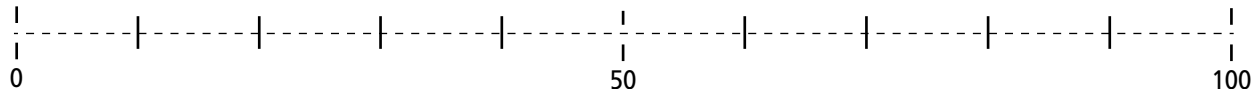
ponderato _____ / 30

17. BOWEL FUNCTION INDEX ⁽¹⁰³⁾

Per favore risponda alle seguenti 3 domande apponendo un segno su una linea tra 0 e 100, riportando poi i risultati ottenuti sui rispettivi spazi sottostanti, sommando poi i tre risultati ottenuti e dividendoli per 3.

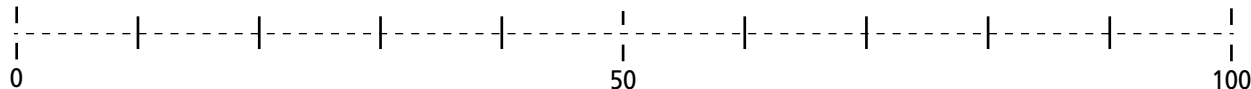
1. Quale valore assegneresti alla facilità di defecare durante gli ultimi 7 gg?

(0 = nessuna difficoltà e 100 = grave difficoltà)



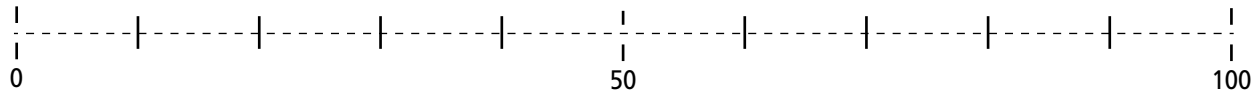
2. Ritiene che l'evacuazione intestinale sia stata incompleta durante gli ultimi 7 gg?

(0 = nessuna difficoltà e 100 = grave difficoltà)



3. Quanto giudicheresti la tua stipsi negli ultimi 7 gg?

(0 = nessuna difficoltà e 100 = grave difficoltà)



Punteggio

1. =	2. =	3. =
------	------	------

Tot : 3 = (media BFI)

In individui con dolore cronico non affetti da stipsi, l'intervallo di riferimento del BFI è compreso tra 0-28,8, con variazioni >12 punti, ritenute clinicamente significative.

18. KHORANA SCORE-PREDICTIVE MODEL FOR CHEMOTHERAPY-ASSOCIATED VTE ⁽⁸⁵⁾

Caratteristiche del pazienti e sito del cancro	RISK SCORE
Rischio molto alto (stomaco e pancreas)	2
Rischio alto (polmone, linfoma, tumore ginecologico, vescica, testicoli)	1
Conta piastrinica pre-chemioterapia 350.000/L	1
Emoglobina 10 g/dL o utilizzo di fattori di crescita RBC	1
Conta leucocitaria pre-chemioterapia 11.000/L	1
Indice di massa corporea 35 Kg/m ²	1

Nota: alto rischio definito come risk score 3

19. TAVOLA DEI RAPPORTI DI CONVERSIONE EQUIANALGESICA proposta tra morfina orale e altri oppioidi forti (104-106)

		Rapporto di conversione suggerito
Morfina per os	Buprenorfina transdermica	75 : 1
Morfina per os	Codeina	1 : 6
Morfina per os	Fentanyl transdermico	100 : 1
Morfina per os	Fentanyl spray nasale	Non determinato
Morfina per os	Fentanyl trans mucoso	Non determinato
Morfina per os	Idromorfone	5 : 1
Morfina per os < 100 mg	Metadone	4 : 1
Morfina per os 100 – 300 mg	Metadone	8 : 1
Morfina per os > 300 mg	Metadone	12 : 1
Morfina per os	Morfina s.c.	2 : 1
Morfina per os	Morfina e.v.	2 : 1
Morfina per os	Ossicodone	2 : 1
Morfina per os	Tapentadolo	1 : 3
Morfina per os	Tramadolo	1 : 5

20. TABELLA FARMACI INIBITORI IRREVERSIBILI DEL CYP3A4 ⁽²⁶⁾

ANTITUMORALI	irinotecan	sn-38 (metabolita irinotecan)	tiotepa
AGENTI ANTI-HIV	amprenavir	atazanavir	delavirdina
	indinavir	lopinavir	nelfinavir
	ritonavir	saquinavir	
ANTIDEPRESSIVI	amitriptilina	clozapina	desipramina
	fluoxetina	fluvoxamina	midazolam
	norclomipramina	nortriptilina	sertralina
BLOCCANTI CANALI DEL CALCIO	amlodipina	diltiazem	felodipina
	nicardipina	verapamil	
AGENTI IPOGLICEMIZZANTI	pioglitazone	rosiglitazone	
MACROLIDI	azitromicina	claritromicina	eritromicina
	oleandomicina	roxitromicina	troleandomicina
INIBITORI DELLE MAO	fenelzina	selegilina	tranilcipromina
STEROIDI E LORO MODULATORI	etinilestradiolo	gestodene	levonorgestrel
	mifepristone (ru486)		
SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATOR	raloxifene	tamoxifene	
ERBE E COSTITUENTI DIETETICI	bergamottina (succo di pompelmo)	glabridina (liquerizia)	gomisina c (<i>schisandra chinensis</i>)
	limonina	oleuropeina (olive)	resveratrol
	rutaecarpine (evodia)	silibinina (<i>sylybum marianum</i>)	
MISCELLANEA	amiodarone	bromocriptina	buprenorfina
	ciclosporina a	diclofenac	diidralazina
	isoniazide	lidocaina	prazosin
	tadalafil	tiamulin	

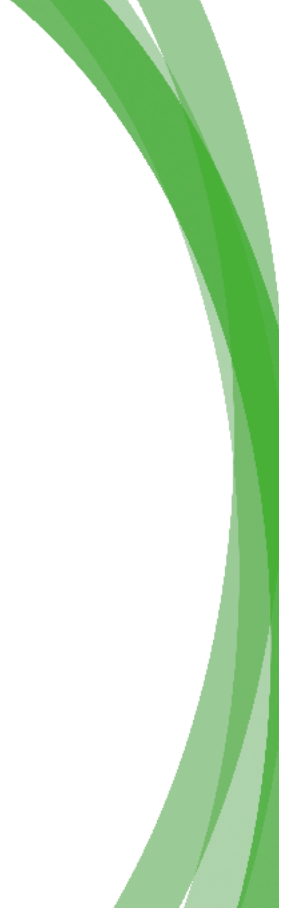
21. TABELLA FARMACI INDUTTORI DELL'ESPRESSIONE/ATTIVITÀ DEL CYP3A4 ⁽²⁶⁾

amnoglutetimide	cortisolo	fluvastatina	nevirapina	prednisolone
atorvastatina	ciclofosfamide	idrocortisone	oxazepam	prednisone
bosentan	dexametasone	iperforina	oxacarbazepina	primidone
calcitriolo	diazepam	ifosfamide	paclitaxel	rifampicina
carbamazepina	efavirenz	loperamide	pantoprazolo	simvastatina
clorpromazina	estradiolo	lovastatina	pentobarbital	sulfilpirazone
clofibrato	estrogeni	medrossiprogesterone	fenobarbital	topiramato
clonazepam	exemestane	modafinil	fenitoina	valproato
colchicina	felbamato	moricuzina	pioglitazone	

22. TABELLA PRINCIPALI VIE METABOLICHE DEGLI OPPIACEI MAGGIORMENTE IN USO ⁽²⁵⁾

OPPIACEO	ENZIMA DI FASE I	ENZIMA DI FASE II
buprenorfina	CYP3A4	UGT2B7
codeina	CYP2D6 e CYP3A4	
fentanyl	CYP3A4	
idrocodone	CYP2D6	
idromorfone		UGT2B7
metadone	CYP3A4	
morfina		UGT2B7
ossicodone	CYP3A4	
ossimorfone		UGT2B7
tapentadolo		UGT2B7
tramadolo	CYP2D6 e CYP3A4	





5. Bibliografia

1. Cherny N. The oncologist's role in delivering palliative care. *Cancer J* 2010 Sept-Oct;16(5):411-422.
2. Zagonel V, Cavanna L, Cetto G and Task Force AIOM Palliative Care in Oncology. The medical oncologist's role in palliative care: AIOM's position. *Tumori* 2009 Nov-Dec;95(6):652-4.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky MA. *New Engl J Med* 2010 Aug;363:733-742.
4. Greer JA, Pirl WF, Jackson VA et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011 Feb;30:394-400.
5. Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al. ASCO provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012 Mar;30(8):880-7.
6. Repetto L, Fratino L, Audisio RA et al. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group of Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002 Jan;20(2):494-502.
7. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 2010 Sept;28(25):4013-4017.
8. Ferris FD, Bruera E, Cherny N et al. Palliative Cancer Care a Decade Later: Accomplishments, The Need, Next Steps. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27:3052-3058.
9. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR et al. American Society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:755-760.
10. Smith TJ, Hillner BE. Bending the Cost Curve in Cancer Care. *NEJM* 2011;364:2060-2065.
11. Schnipper I, Smith TJ, Raghavan D et al. ASCO identifies five key opportunities to improve care and reduces costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol* 2012 April;3:1-10.
12. Cherny N, Catane R, Schrijvers D et al. European Society for medical oncology (ESMO) program for the integration of oncology and palliative care: a 5-year review of the designated centers' incentive program. *Ann Oncol* 2010;21:362-369.

13. Temel JS, Greer JA, Admane S et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol* 2011;29:2319-2326.
14. Cherny NI et al. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer. *Cancer* 2003;98:2502-10.
15. Gaertner J et al. Recommending early integration of palliative care- does it work? *Supp Care Cancer* 2012;20:507-513.
16. Zafar SY et al. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *Lancet Oncol* 2012;13:77-82.
17. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.1.2012 Distress Management. www.nccn.org.
18. Carlson LE, Waller A and Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2012 April 10;30(11):1160-1177.
19. Linee guida AIOM: Terapia del dolore in Oncologia. 2014. www.aiom.it.
20. Kirkova J, Davis MP, Walsh D. Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J Clin Oncol* 2006 Mar 20;24(9):1459-73.
21. Moro C, Brunelli C, Miccinesi G. Edmonton symptom assessment scale: Italian validation in two palliative care settings. *Support Care Cancer* 2006 Jan;14(1):30-7.
22. Porzio G, Aielli F e Ficarella C. La Terapia dei Sintomi in Oncologia. Satrix Ed. 2012.
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care. Version 1.2012. www.nccn.org.
24. National Cancer Institute, Cancer Information Summaries: Supportive and Palliative Care. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare.
25. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009 Jul; 84(7):613-24.
26. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007 Dec; 29(6): 687-710.

27. Comunicare e Curare. La comunicazione in Medicina: dalla diagnosi alle cure palliative. A cura di G. Biasco. Collana PalliAttiva, 2013. ASMEPA Ed., BO.
28. Artherholt SB, Fann JR. Psychosocial care in cancer. *Curr Psychiatry Rep* 2012.
29. Wein S, Sulkes A, Stemmer S. The oncologist's role in managing depression, anxiety, and demoralization with advanced cancer. *Cancer J* 2010 Sep-Oct;16(5):493-9.
30. Bruera E. Cancer-related fatigue: a multidimensional syndrome. *J Supp Oncol* 2010;8:175-6.
31. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11.
32. Barton DL, Liu H, Dakhil SR et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1230-1238.
33. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial on patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3076-3082.
34. Kang JH, Shin S, Bruera E. Comprehensive approaches to managing delirium in patients with advanced cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39: 105-112.
35. LeGrand SB. Delirium in Palliative Medicine: a review. *J Pain Sympt Manage* 2012;44:583-594.
36. Moyer DD. Terminal Delirium in Geriatric Patients With Cancer at End of Life. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine* 2011;28:44-51.
37. Jin Y1, Desta Z, Stearns V et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jan 5;97(1):30-9.
38. Wein S, Sulkes A, Stemmer S. The oncologist's role in managing depression, anxiety, and demoralization with advanced cancer. *Cancer J* 2010 Sep-Oct;16(5):493-9.
39. Mercadante S. Diarrhea in terminally ill patients: pathophysiology and treatment. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:298-309.

40. Cherny NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:413-423.
41. Vehreschild MJGT, Vehreschild JJ, Hübel K et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) *Annals of Oncology* 2013;24: 1189–1202.
42. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai Working Party Report: Chronic diarrhea: Definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 6-25.
43. Gomutbutra P, O’Riordan DL, Pantilat SZ. Management of Moderate-to-Severe Dyspnea in Hospitalized Patients Receiving Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:885-891.
44. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2012;51:996-1008.
45. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP et al. Opioids for the palliation of breathlessness in advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7.
46. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:124-133.
47. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al, for the EPCRC, on behalf of the EAPC. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e 958-68.
48. Linee guida AIOM: Terapia del dolore in Oncologia. 2013. www.aiom.it.
49. Mercadante S. Managing breakthrough pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:244-9.
50. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013 Jan;22(1):161-6.

51. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012 Nov;28(11):1775-9.
52. Schutter U, Grunert S, Meyer C et al. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010 Jun;26(6):1377.
53. Padua L, Briani C, Jann S et al. Validation of the Italian version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory in peripheral nervous system diseases. *Neurol Sci* 2009;30:99-106.
54. Gordon P, LeGrand, SB, Walsh D. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Europ J of Pharmacology* 2014;722:187-191.
55. Gupta M, Davis M, LeGrand S et al. Nausea and Vomiting in advanced Cancer: The Cleveland Clinic Protocol *J Support Oncol* 2013;11:8-13.
56. Kallel A, Bailon O, Carpentier AF. Clinical symptoms and symptomatic management of brain metastases. *Bull Cancer* 2011 Apr;98(4):371-5.
57. Kyritsis AP, Markoula S, Levin VA. A systematic approach to the management of patients with brain metastases of known or unknown primary site. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(1);1-13.
58. Fearon K1, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489-95.
59. Champ CE, Mishra MV, Showalter TN et al. Dietary recommendations during and after cancer treatment: consistently inconsistent? *Nutr Cancer* 2013;65:430-439.
60. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H et al. Cancer cachexia- pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 2013;48:574-94.
61. Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007 Aug;23(3):201-212.
62. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v261-265.

63. Bowel obstruction in palliative care, NHS Scotland. Review August 2013.
64. Mercadante S, Porzio G. Octreotide for malignant bowel obstruction: Twenty years after. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(3):388-92.
65. Mercadante S, Casuccio A, Mangione S. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(2):217-223.
66. Mercadante S, Ferrera P, Villari P et al. Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(4):412-416.
67. Cassano N, Tessari G, Vena GA. Chronic pruritus in the absence of specific skin disease: an update on pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Clin Dermatol* 2010 Dec;11(6):399-411.
68. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013;368(17):1625-34.
69. Gruppo di studio su cultura ed etica al termine della vita. Raccomandazioni della SICP sulla Sedazione Terminale/Sedazione Palliativa. Ottobre 2007. www.sicp.it.
70. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M et al. Palliative Sedation in End-of-Life Care and Survival: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2012 Apr;30(12): 1378-83.
71. Maltoni M, Scarpi E, Nanni O: Palliative sedation in end-of-life care. *Curr Opin Oncol* 2013 Jul;25(4):360-367.
72. Baumann A, Weicker T, Alb I, et al. Baclofen for the treatment of hiccup related to brainstem compression. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014 Jan;33(1):e27-8.
73. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J et al. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *J Palliat Med* 2012 Oct;15(10):1142-50.
74. Porzio G, Aielli F, Ficorella C. *La Terapia dei Sintomi in Oncologia*. Satrix Ed. 2012.

75. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C et al. Canadian Consensus Development Group for Constipation in Patients with Advanced Progressive Illness. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:761-73.
76. Slappendel R, Simpson K, Dubois D. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *European Journal of Pain* 2006;10:209-217.
77. Larkin PJ, Sykes NP, Centeneo C et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations *Palliat Med* 2008;22:796-807.
78. Miles CL, Fellowes D, Goodman ML et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (4):CD003448; update in *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD003448.
79. Candy B, Jones L, Goodman ML et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD 003448.
80. Porzio G, Aielli F, Verna L et al. Gabapentin in the treatment of severe sweating experienced by advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14(4):389-91.
81. Quigley CS, Baines M. Descriptive epidemiology of sweating in a hospice population. *J Palliat Care* 1997 Spring;13(1):22-6.
82. Dudgeon DJ, Rosenthal S. Management of dyspnea and cough in patients with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 Feb;10(1):157-71.
83. Moroni M, Porta C, Guattieri G et al. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996 Jul;74(2):309-11.
84. Linee Guida AIOM: Tromboembolismo venoso nei pazienti con tumori solidi. 2013. www.aiom.it.
85. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4839-4847.
86. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care. Version 1.2012. www.nccn.org.

BIBLIOGRAFIA

87. National Cancer Institute, Cancer Information Summaries: Supportive and Palliative Care. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare.
88. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR et al. Validation of the cumulative illness rating scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:130-7.
89. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed.), *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia Univ. Press. Irvington, NY 1949,191-205.
90. Verger E, Salameró M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and *vice versa*? *Eur J Cancer* 1992;28A(8-9):1328-30.
91. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
92. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, et al: Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: A pilot study. *Cancer* 1998;82:1904-1908.
93. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ et al. The Edmonton symptom assessment system (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7:6-9.
94. Likert R. Technique for the measure of attitudes. *Arch Psycho* 1932;22:140.
95. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247-57.
96. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008 Jun;136(3):380-7.
97. Scarpi E, Maltoni M, Miceli R et al. Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium. *Oncologist* 2011;16:1793-1799.
98. Sieber CC. Nutritional screening tools- how does the MNA compare? *J Nutr Health Aging* 2006;10:488-92.

BIBLIOGRAFIA

99. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F et al. Fast, systemic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:368-75.
100. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J* 1986;292:344-348.
101. Rudkin GE, Osborne GA, Curtis NJ. Intra-operative patient-controlled sedation. *Anesthesia* 1991;46:90-2.
102. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiat Res* 1075;12:189-198.
103. Ueberall MA, Müller-Lissner S, Buschmann-Kramm C et al. The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *Journal of International Medical Research* 2011;39:41-50, DOI:10.1177/147323001103900106.
104. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012 Jul;13(10):1437-49
105. Mercadante S, Porzio G, Aielli F et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *CRMO* 2013;29(6):661-66.
106. Steigerwald I, Hans G, Schafer M et al. Equipotency of Tapentadol and World Health Organization (WHO) step III opioids for the management of severe, chronic low back pain- Interim results from an open-label phase 3b study. Poster presented at the NWAC World Anesthesia Congress, April 11-15, 2011, Rome, Italy.

Con il contributo
incondizionato di

