

# **Il paziente anziano con neoplasia** Le cure di supporto

Mauro Guglielmo, Carla Ida Ripamonti



**Springer** Healthcare Communications

ISBN 978 88 6756 348 7

**Realizzazione a cura di**

Springer Healthcare Italia Srl  
via Decembrio 28, 20137 Milano

**Redazione**

Elena Bernacchi  
Massimo Chiesa  
Sara di Nunzio  
Claudio Oliveri

**Produzione**

Mary Rusconi

---

 **Springer** Healthcare Communications

---

©2017 Springer Healthcare Italia Srl

Finito di stampare nel mese di ottobre 2017 da Lazzati Industria Grafica S.r.l., Casorate Sempione (VA)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*.

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo incondizionato di *Kyowa Kirin Srl*.

---

PR0570-17

# Il paziente anziano con neoplasia

## Le cure di supporto

Mauro Guglielmo\*, Carla Ida Ripamonti\*\*

\* Geriatra, SSD Oncologia-Cure di Supporto al Paziente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

\*\* Oncologa, farmacologa, SSD Oncologia-Cure di Supporto al Paziente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

*Questo libro è rivolto al personale sanitario (medici, infermieri, fisioterapisti, terapisti occupazionali, psicologi, farmacisti, assistenti sociali) che si occupa di persone anziane affette da neoplasia. È inoltre rivolto ai pazienti e ai loro familiari, che qui possono trovare informazioni sulla loro condizione.*



Springer Healthcare Communications



<b>1. PANORAMICA GENERALE SULL'INVECCHIAMENTO</b>	5
<b>2. IL PAZIENTE ANZIANO AFFETTO DA NEOPLASIA</b>	7
<b>3. PROBLEMATICHE CLINICHE</b>	8
a. Autonomia del paziente	8
b. Stato sociale	9
c. Aspetti nutrizionali	10
d. Disturbi dell'alvo	13
e. Depressione	17
f. Insonnia	20
g. Dolore	23
<b>4. IL CAREGIVER</b>	39
<b>5. LE CURE DI SUPPORTO NEL PAZIENTE ANZIANO</b>	41
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	45



## 1. PANORAMICA GENERALE SULL'INVECCHIAMENTO

L'invecchiamento della popolazione è una caratteristica che ritroviamo nella maggior parte dei Paesi industrializzati. Il progresso scientifico, il miglioramento delle condizioni di vita, associati a fattori genetici e al mantenimento di uno stile di vita salubre, hanno determinato un allungamento della vita media della popolazione.

L'Italia è tra i Paesi con il più alto indice di vecchiaia al mondo.

In particolare negli ultimi decenni si è avuto un notevole incremento dell'aspettativa di vita, che nel corso di circa un secolo è quasi raddoppiata.

Gli ultimi dati a disposizione (2014) ci dicono che l'aspettativa di vita alla nascita per le donne è di 85,0 anni, quella degli uomini di 80,3 anni (*Tabella 1*)<sup>[1]</sup>.

Benché persista una differenza tra i sessi, questa differenza è andata riducendosi negli ultimi decenni, passando da 6,4 anni del 1975 a 4,6 del 2015.

**Tabella 1. Speranza di vita alla nascita per sesso e anno di nascita (da AIRTUM 2016<sup>[1]</sup>)**

	Maschi		Femmine	
	S*	Δ**	S*	Δ**
1975	69,4	-	75,8	-
1980	70,5	2,6	77,2	3,4
1985	72,1	3,8	78,6	3,4
1990	73,6	3,6	80,1	3,6
1995	74,8	2,9	81,1	2,4
2000	76,5	4,1	82,3	2,9
2005	78,1	3,8	83,6	3,1
2010	79,3	2,9	84,3	1,7
2014	80,3	3,0	85,0	2,1

\* Speranza di vita alla nascita

\*\* Differenza media annua in mesi rispetto al periodo precedente

L'allungamento della sopravvivenza è dovuto in gran parte all'allungamento dell'aspettativa di vita a 65 anni.

Attualmente un soggetto di sesso femminile di 65 anni ha un'aspettativa di vita di 22 anni, il che significa il raggiungimento di un'età pari a 87 anni.

Come mostra la *Tabella 2*, l'aspettativa di vita alle varie età indicate è maggiore di quella alla nascita perché è relativa a soggetti che sono stati già selezionati e che hanno raggiunto tali età<sup>[1,2]</sup>.

**Tabella 2. Speranza di vita a diverse età, per maschi e femmine, nel 2002 e nel 2014 (dati ISTAT<sup>[2]</sup>)**

	Maschi		Femmine	
	2002	2014	2002	2014
65 anni	16,9	18,9	20,8	22,3
70 anni	13,3	14,7	16,6	17,7
75 anni	10,2	11,2	12,7	13,7
80 anni	7,5	8,2	9,9	10,0

La popolazione anziana risulta ormai costituita da due gruppi di soggetti, i cosiddetti “anziani giovani” con un’età compresa tra i 65 e gli 80 anni e i “grandi anziani” con un’età sopra gli 80 anni; i due gruppi hanno caratteristiche spesso differenti.

La classificazione del paziente solo attraverso un criterio anagrafico può risultare di scarsa utilità nel momento in cui il paziente deve affrontare un percorso diagnostico-terapeutico. Tale percorso è opportuno sia il più mirato possibile alle caratteristiche del paziente (non solo l’età e le patologie, ma consideri anche l’aspetto funzionale, sociale, cognitivo ecc.) e nel rispetto delle più aggiornate indicazioni scientifiche.

Nella popolazione anziana generale ci sono forti evidenze che l’implementazione di una valutazione geriatrica multidimensionale, atta all’individuazione e alla correzione di alterazioni reversibili in certi domini (comorbidità, depressione, stato nutrizionale), migliori la *compliance* e la tollerabilità dei trattamenti, la qualità della vita e la sopravvivenza<sup>[3,4]</sup>.

### La valutazione geriatrica multidimensionale

- Individua le fragilità del paziente
- Migliora la *compliance* ai trattamenti
- Migliora la tollerabilità dei trattamenti
- Migliora la qualità della vita
- Aumenta la sopravvivenza

## 2. IL PAZIENTE ANZIANO AFFETTO DA NEOPLASIA

La maggiore incidenza di patologia tumorale si concentra nella popolazione anziana.

### Cause di maggiore incidenza di patologia tumorale nell'anziano

Accumulo di fattori cancerogeni nell'organismo  
Accumulo di mutazioni genetiche  
Ridotta capacità di riparazione dei danni genetici

Il cancro potrebbe essere quindi definito come una patologia tipica della popolazione geriatrica.

### Patologie tumorali più frequenti nell'anziano over 70

Maschi	Femmine
Prostata (20%)	Mammella (21%)
Polmone (17%)	Colon-retto (17%)
Colon-retto (14%)	Polmone (7%)
Vescica (12%)	Pancreas (5%)
Stomaco (5%)	Stomaco (5%)

Da Pool AIRTUM 2008-2012<sup>[2]</sup>

Bisogna inoltre considerare che alcuni tipi di neoplasie sono curabili, mentre per altri esistono terapie in grado di tenere sotto controllo la crescita tumorale nel tentativo di “cronicizzare” la patologia e quindi allungare notevolmente la sopravvivenza.

I pazienti oncologici guariti sono definiti *survivors*. Questi soggetti raggiungono spesso l'età senile manifestando nel tempo gli effetti avversi delle precedenti terapie (chirurgia, radioterapia, chemioterapia).

Nel 2015 un terzo (35%) dei *survivors* era costituito da persone di 75 anni e oltre, mentre il 39% era costituito da soggetti tra 60 e 74 anni. Tra la popolazione ottantenne circa il 25% ha avuto una pregressa neoplasia nel corso della sua vita<sup>[5,6]</sup>.

### 3. PROBLEMATICHE CLINICHE

#### a. Autonomia del paziente

Il primo aspetto rilevante per il medico che ha di fronte a sé un paziente anziano che dovrà affrontare un percorso diagnostico-terapeutico di tipo oncologico, è il grado di autonomia nella vita quotidiana.

Più il paziente è autonomo maggiori sono le possibilità che il percorso assistenziale si svolga senza complicanze e che le terapie oncologiche possano essere regolarmente eseguite e portate a termine.

*Nell'ottica del piano terapeutico  
che viene prescritto,  
va ricordato che un paziente  
con una ridotta autonomia  
presenta un aumentato rischio  
di complicanze legate  
al trattamento<sup>[7]</sup>.*

#### Scale di valutazione funzionale

ADL (*Activity of Daily Living*)

IADL (*Instrumental Activity of Daily Living*)

SPPB (*Short Physical Performance Battery*)

*Timed up and Go*

4mWT (*4 minute Walking Test*)

HandGrip

La valutazione iniziale dell'autonomia del paziente viene fatta con l'ausilio delle scale per le attività basilari e strumentali del vivere quotidiano (rispettivamente ADL, *Activity of Daily Living*; IADL, *Instrumental Activity of Daily Living*). Si tratta di scale di semplice somministrazione, che richiedono pochi minuti e che forniscono un punteggio che correla con il grado di autonomia. La prima scala (ADL) è costituita da 6 item e indaga la capacità del soggetto di mangiare, lavarsi, vestirsi, muoversi in modo autonomo o meno; la seconda (IADL) consta invece di 8 item e comprende attività più complesse come l'utilizzo del telefono, la manutenzione della casa, la capacità di fare acquisti, la gestione dei farmaci e del denaro.

In aggiunta a queste scale si possono utilizzare dei test di performance fisica. Servono per avere una misurazione oggettiva di alcuni parametri quali la velocità del cammino o la forza<sup>[8,9]</sup>.

*È stato dimostrato che una ridotta velocità nella deambulazione correla con outcome clinici e di guarigione peggiori<sup>[10,11]</sup>.*

## **b. Stato sociale**

Secondo aspetto non clinico che riveste grande importanza in ambito geriatrico è la condizione sociale del paziente.

Spesso gli anziani, soprattutto nelle grandi città, non hanno parenti, o hanno parenti lontani. La funzione di caregiver può essere del tutto assente o, in casi fortunati, essere svolta da amici o conoscenti che si fanno carico di aiutare il paziente.

Circa il 50% delle persone sopra i 65 anni vivono da sole, oltre gli 85 anni il dato cresce fino al 52,5% ed è maggiormente vero per i soggetti di sesso femminile; l'83,5% delle persone vedove fra i 65 e gli 89 anni sono donne<sup>[1]</sup>.

*Un anziano solo è esposto a un aumentato rischio di sviluppare sintomi depressivi, malnutrizione e di interrompere i trattamenti medici.*

Le persone anziane che vivono da sole presentano inoltre un aumentato tasso di mortalità<sup>[12,13]</sup>. I trattamenti oncologici, con i propri effetti collaterali, possono andare a compromettere facilmente l'equilibrio precario di un paziente che, se non supportato da un contesto familiare, amicale, o da una rete sociale solida, rischia di rompersi irrimediabilmente.

È quindi opportuno, attraverso un attento colloquio, capire da chi il paziente è aiutato e da chi potrà essere supportato qualora le condizioni cliniche lo richiedessero<sup>[14,15]</sup>.

*Iniziare un trattamento oncologico senza un'adeguata informazione del tessuto sociale che circonda il paziente potrebbe essere più dannoso che benefico.*

## c. Aspetti nutrizionali

Potrebbe non risaltare all'occhio, nemmeno di un bravo clinico, la presenza di un problema nutrizionale in un paziente anziano. Esclusi i casi in cui vi è una recente e significativa perdita di peso, o in cui il paziente riferisce franche difficoltà nell'alimentazione, è opportuno ricordare che un soggetto anziano che sembra adeguatamente nutrito potrebbe non esserlo<sup>[16]</sup>.

### Modifiche della composizione corporea età-correlate

Riduzione della massa magra (sarcopenia)  
Incremento della massa grassa  
Riduzione dell'acqua corporea  
Riduzione del contenuto di azoto, calcio e massa ossea

### Fattori di rischio per lo sviluppo di malnutrizione

Problemi di masticazione (edentulia, mucosite)  
Problemi di deglutizione (disfagia, candidosi orale/esofagea)  
Difficoltà nell'accesso autonomo al cibo (demenza; deficit motori secondari a patologie neurologiche o muscoloscheletriche, ridotta autonomia)  
Età avanzata  
Solitudine  
Depressione  
Terapia farmacologica

*La caratteristica principale del soggetto anziano è la riduzione della massa muscolare. Tale condizione, se associata anche a riduzione della forza muscolare, viene definita sarcopenia<sup>[17]</sup>.*

*Nel soggetto anziano  
con neoplasia la sarcopenia  
età-correlata  
è ulteriormente peggiorata  
dalla tossicità legata ai trattamenti  
oncologici e dalle modifiche  
metaboliche indotte  
dal tumore stesso<sup>[18]</sup>.*

In particolare, lo stato pro-infiammatorio innescato dal tumore con la produzione di mediatori cellulari che attivano i processi infiammatori è responsabile di un ipercatabolismo proteico-energetico; in secondo luogo alcuni trattamenti target, proprio per il loro meccanismo di azione, alterano selettivamente alcune vie coinvolte anche con i processi di rigenerazione cellulare delle fibre muscolari, peggiorando la condizione di perdita di massa magra.

Il medico deve considerare che maggiore è l'età del soggetto, maggiore è il rischio che il paziente presenti o sviluppi malnutrizione.

Anche l'anziano solo è più esposto al rischio di malnutrizione così come l'aver deficit cognitivi e il soffrire di depressione.

Contribuiscono ai problemi di malnutrizione anche i difetti di masticazione (es. edentulia), i problemi di deglutizione (disfagia) e le alterazioni dell'assorbimento intestinale.

#### **Condizioni che possono influenzare negativamente l'alimentazione**

Alterazioni del gusto e dell'olfatto  
Gastrite atrofica  
Celiachia  
Pancreatite cronica  
Alterazioni dell'alvo  
Malattie infiammatorie croniche intestinali

*Uno stato di malnutrizione  
nell'anziano condiziona la risposta  
ai trattamenti ed è associato  
a minore sopravvivenza.*

## Cosa valutare

Peso e altezza

Indice di massa corporea

Pliche cutanee

Anamnesi nutrizionale (varietà e quantità degli alimenti)

Utilizzo di scale prognostiche

- MNA (*Mini Nutritional Assessment*)
- GNRI (*Geriatric Nutritional Risk Index*)
- PNI (*Prognostic Nutritional Index*)

Esami ematochimici

- Emocromo con formula, conta reticolocitaria
- Sideremia, ferritinemia
- Vit. B<sub>12</sub>, folati
- Vit. D
- Proteine plasmatiche, albumina, prealbumina
- Creatininemia
- Colesterolemia
- Proteina C reattiva (PCR)

La valutazione clinica parte dal peso e dall'altezza; è opportuno integrare la visita con un'anamnesi di quello che il soggetto mangia e in che quantità. Esistono delle scale validate, di semplice compilazione, quale il *Mini Nutritional Assessment* (MNA), che permettono di ottenere uno score che classifica il paziente come a rischio di malnutrizione, malnutrito o con normale stato nutrizionale<sup>[19,20]</sup>.

*Un paziente di per sé malnutrito deve essere attentamente seguito prima di iniziare un trattamento oncologico; sarebbe viceversa più esposto ai rischi legati agli stessi (in particolare se necessita di intervento chirurgico). Se possibile dovrebbe seguire un programma di ri-condizionamento fisico prima del trattamento proposto<sup>[21,22]</sup>.*

Il soggetto a rischio di malnutrizione necessita anche di follow-up più stretti durante il trattamento oncologico per l'elevato rischio di complicazioni.

La valutazione nutrizionale deve essere integrata con dati laboratoristici relativi ai livelli di emoglobina, albumina plasmatica, proteine totali, colesterolemia, eventuali dosaggi di sideremia, vitamina B<sub>12</sub> e folati se si sospettano carenze specifiche (molto frequenti nell'anziano). Tra i parametri nutrizionali, la presenza di bassi livelli di albumina (<3-3,5 g/dl) è quella che più correla con morbidità successiva, tossicità da farmaci, rischio di interruzione precoce della cura e mortalità<sup>[23-25]</sup>.

#### d. Disturbi dell'alvo

*La stipsi è il disturbo più frequente nel paziente anziano e viene percepita dallo stesso come un problema di grande rilevanza. Un paziente anziano su due riferisce stipsi<sup>[26,27]</sup>.*

#### Cause di stipsi nell'anziano

Rallentato svuotamento gastrico  
Rallentamento della peristalsi  
Ridotto introito di fibre  
Ridotto introito idrico  
Scarsa attività fisica  
Farmaci (es. anticolinergici)  
Comorbidità (es. malattia di Parkinson)  
Alterazione della *compliance* rettale  
Alterazioni elettrolitiche (es. ipopotassiemia)  
Mancanza di privacy nella defecazione

Difficilmente si identifica una singola causa di stipsi e più comunemente sono molteplici i fattori che la determinano. È quindi importante raccogliere informazioni complete per poter poi intervenire per ridurre o eliminare le cause.

Bisogna indagare tutte le comorbidità e i farmaci assunti dal soggetto<sup>[28]</sup>.

<b>Patologie responsabili di stipsi</b>	
<b>Neurologiche</b>	<b>Non neurologiche</b>
Neuropatie periferiche (neuropatie autonome, neuropatie secondarie tipo diabete)	Ipotiroidismo, iperparatiroidismo
Sclerosi multipla	Disturbi idro-elettrolitici (ipopotassiemia, ipercalcemia, ipomagnesiemia)
Lesioni del midollo spinale	Disidratazione
Malattia di Parkinson	Insufficienza renale cronica
Vasculopatie, stroke	Diverticolosi, stenosi intestinali (post-chirurgiche, ischemiche, post-attiniche)
Demenza	Sindrome del colon irritabile
	Emorroidi e ragadi (dolore durante la defecazione)
	Amiloidosi

<b>Farmaci causa di stipsi</b>
Analgesici oppioidi
Antiemetici: 5-HT <sub>3</sub> antagonisti
Calcioantagonisti
Diuretici
Agonisti dopaminergici
Antiepilettici
Antidepressivi triciclici
Ferro, calcio, antiacidi a base di alluminio
Anticolinergici, antipsicotici (fenotiazine)
Antistaminici
Sequestranti degli acidi biliari

È importante utilizzare delle strategie terapeutiche per migliorare la regolare canalizzazione intestinale.

Tali accorgimenti sono di due tipi:

- Preventivi: costituiscono l'insieme delle raccomandazioni igienico-alimentari per ridurre l'insorgenza di stipsi.
- Terapeutici: costituiscono gli accorgimenti farmacologici che devono essere impiegati qualora le indicazioni non farmacologiche non abbiano risolto il problema.

### Stipsi: cosa fare per prevenirla

- Adeguate introito idrico
- Incrementare l'introito di fibre (frutta e verdura)
- Svolgere regolare attività fisica (camminare)
- Favorire la privacy nell'accesso alla toilette
- Non rinviare lo stimolo (es. dopo il pasto)

Come indicato nella *Tabella 3*, i farmaci lassativi a disposizione sono molteplici, ma nella scelta bisogna tenere conto delle comorbidità del paziente, delle interazioni farmacologiche, degli effetti avversi e della capacità di idratarsi adeguatamente.

**Tabella 3. Farmaci indicati per la stipsi**

Farmaco	Formulazione	Dose	Controindicazioni
<b>Lassativi formanti massa</b>			
Ispagula	Polvere, compresse	1-2 cucchiaini, 1-2 cpr/die	Occlusione intestinale
Sterculia	Polvere, granuli	1-2 cucchiaini o granuli x 2/die	
Psyllium	Polvere, compresse	5 g/die	Occlusione intestinale, insufficienza renale cronica, alterazioni elettrolitiche
Metilcellulosa	Polvere, compresse	4-6 g/die	
<b>Lassativi osmotici</b>			
Polietilenglicole	Bustine	1-3 bustine 1-3 volte/die	Perforazione intestinale, malattia infiammatoria cronica intestinale
Lattulosio	Sciropo	15-30 ml x 2/die	Galattosemia, ostruzione intestinale
Idrossido di magnesio	Polvere	1,5-4 g/die	Ipermagnesiemia, insufficienza renale cronica
<b>Lassativi stimolanti</b>			
Senna	Sciropo, compresse	10-20 ml, 2-4 cpr/die	Ostruzione intestinale
Bisacodile	Compresse	1-2 cpr/die	
Sodio picosolfato	Gocce, compresse	5-10 gtt/die, 1-2 cpr/die	Ostruzione intestinale, malattia infiammatoria cronica intestinale, disidratazione
<b>Ammorbidenti</b>			
Paraffina	Olio	5-15 ml x 2/die	Nausea, vomito, ostruzione intestinale, perforazione intestinale

Tra le patologie più rilevanti da prendere in considerazione prima di prescrivere un farmaco lassativo, troviamo l'insufficienza renale e lo scompenso cardiaco. In queste due condizioni i lassativi possono aumentare il rischio di disidratazione e squilibri elettrolitici, in particolare se il soggetto sta assumendo anche farmaci ad azione diuretica.

*L'utilizzo di polietilenglicole (Macrogol®) è ben tollerato dai pazienti anziani, efficace e non presenta interazioni farmacologiche note. Costituisce attualmente il farmaco da preferire nel trattamento della stipsi del soggetto anziano<sup>[29,30]</sup>.*

Il lattuloso rappresenta un'alternativa valida anche se meno efficace e con un più alto tasso di effetti collaterali quali discomfort intestinale e meteorismo, soprattutto in caso di scarsa idratazione.

I lassativi stimolanti quali senna e bisacodile possono essere utilizzati all'occorrenza.

### ***Stipsi indotta da oppioidi***

Un capitolo a parte merita il trattamento della stipsi indotta da una classe di farmaci specifici spesso utilizzati in ambito oncologico: gli analgesici oppioidi.

L'incidenza della stipsi tra i pazienti che necessitano di questi farmaci è molto elevata, variando tra il 74% e il 94%<sup>[31,32]</sup>.

La stipsi indotta dai farmaci oppioidi è dovuta al blocco dei recettori  $\mu$  presenti a livello del tratto gastroenterico con conseguente diminuzione del rilascio di neurotrasmettitori coinvolti nei meccanismi di contrazione della muscolatura liscia intestinale.

A differenza di altri effetti collaterali indotti dagli oppioidi (nausea, sedazione), la stipsi non sviluppa un meccanismo di tolleranza.

Alle strategie note per il trattamento della stipsi, nel caso della stipsi indotta da oppioidi, si aggiungono ai comuni lassativi anche i farmaci appartenenti agli antagonisti del recettore  $\mu$  degli oppioidi (metilnaltrexone e naloxegol).

Entrambi i farmaci sono ammine quaternarie che non attraversano la barriera ematoencefalica, quindi non riducono l'efficacia analgesica dell'oppioide, ma si legano ai recettori periferici presenti a livello gastrointestinale, risultando efficaci nel trattamento della stipsi indotta da oppioide<sup>[33]</sup>. I due farmaci hanno differenti modalità di somministrazione e la scelta deve essere valutata a seconda delle caratteristiche del paziente.

È importante trattare questo sintomo perché potrebbe essere la causa dell'interruzione o della riduzione del trattamento analgesico con effetti negativi sulla qualità di vita del paziente<sup>[34]</sup>.

*L'utilizzo dei farmaci antagonisti periferici del recettore  $\mu$  nel trattamento della stipsi indotta da oppioidi è riservato ai soggetti che non rispondono alla terapia con lassativi per via orale<sup>[35,36]</sup>.*

## e. Depressione

La depressione è un disturbo del tono dell'umore molto diffuso tra le persone anziane.

*Si stima che una percentuale che va dal 10% al 25% dei soggetti anziani soffra di depressione. Elevati tassi di prevalenza sono altresì presenti anche tra i pazienti oncologici, mentre poco si sa della prevalenza di depressione nei soggetti anziani affetti da patologia oncologica<sup>[37]</sup>.*

La depressione è più frequente tra i soggetti anziani che vivono da soli e soprattutto tra quelli che si ritrovano a dover vivere un lungo periodo di vedovanza. In particolare tale condizione è più frequente tra gli over 85; fino al 52,5% degli ultraottantacinquenni vive da solo<sup>[38]</sup>.

*L'esperienza della solitudine è vissuta prevalentemente tra i soggetti di sesso femminile, che sono quelli più esposti al rischio di sviluppare depressione.*

L'esperienza della vedovanza raggiunge l'83,5% delle donne over 65 anni<sup>[1]</sup>.

## La depressione è associata a

Peggioramento della qualità della vita  
Ridotta *compliance* alle terapie farmacologiche  
Peggioramento degli *outcome* clinici e della prognosi  
Peggioramento della qualità del sonno  
Malnutrizione  
Maggiore percezione del dolore

*In ambito oncologico  
le due categorie più esposte  
al rischio di sviluppare depressione  
sono le pazienti affette  
da neoplasia della mammella  
e i pazienti con neoplasia  
prostatica<sup>[39,40]</sup>.*

*La valutazione del tono dell'umore  
deve sempre accompagnare  
la valutazione clinica del geriatra.*

## Sintomi depressivi

Pianto frequente  
Ridotte relazioni sociali  
Perdita di interesse, anedonia  
Stato d'ansia  
Perdita di peso  
Insonnia  
Astenia, facile affaticabilità  
Deficit di attenzione, di concentrazione, di memoria  
Calo della libido  
Comportamento anticonservativo (rischio di suicidio)

La diagnosi di depressione è di tipo clinico.

*Nel soggetto anziano possono prevalere quei “sintomi fisici” quali l’insonnia, la mancanza di appetito, l’astenia, i disturbi gastrointestinali piuttosto che la deflessione dell’umore con percezioni negative nei confronti del mondo esterno, che sono più tipiche della depressione dell’adulto.*

Si parla a volte in ambito geriatrico di “depressione senza tristezza”.

Il geriatra può avvalersi di scale di valutazione specifiche che possono indirizzare verso la diagnosi stessa [es. scala GDS (*Geriatric Depression Scale*)].

*Riconoscere e trattare i sintomi depressivi è importante perché migliora la qualità della vita dei pazienti e la compliance ai trattamenti.*

*Si stima che circa il 20-25% dei pazienti con neoplasia affetti da depressione non riceva alcun tipo di terapia.*

Depressione: come trattarla	
Approccio psicologico	Approccio farmacologico
Psicoterapia	Antidepressivi triciclici
Terapia cognitivo-comportamentale	Inibitori delle monoaminoossidasi
Terapia di gruppo	Inibitori selettivi del <i>reuptake</i> della serotonina; inibitori selettivi del <i>reuptake</i> della serotonina e noradrenalina
<i>Counselling</i> di coppia o familiare	Ansiolitici

I trattamenti a disposizione sono di due tipi:

- psicologici;
- farmacologici.

Tra i primi è interessante notare come l'utilizzo della terapia cognitivo-comportamentale sia ancora poco diffuso benché offra i risultati migliori in termini di durata dell'effetto terapeutico rispetto ai soli farmaci<sup>[41]</sup>.

Tra i farmaci sono da preferire gli inibitori del *reuptake* della serotonina e gli inibitori del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina per il migliore profilo di tollerabilità e per il minore numero di effetti collaterali (in particolare di tipo cardiologico) rispetto agli antidepressivi triciclici.

*È importante che la terapia farmacologia antidepressiva sia prescritta da un medico che conosca bene i farmaci, monitorizzi l'eventuale comparsa di eventi avversi e ne valuti l'efficacia terapeutica.*

## f. Insonnia

La prevalenza di insonnia è alta nella popolazione anziana e aumenta con l'aumentare dell'età.

*Circa il 50% delle persone con più di 65 anni riferisce disturbi del sonno che possono manifestarsi con:*

- *difficoltà nell'addormentamento*
  - *risveglio precoce*
- *risvegli ripetuti nel corso della notte*
- *sonno poco ristoratore al risveglio.*

Il sonno, in base all'interpretazione del tracciato che registra l'attività cerebrale [EEG (elettroencefalogramma)] è suddiviso in due fasi:

- sonno non REM (ulteriormente suddiviso in tre stadi)
- sonno REM (caratterizzato dalla presenza di movimenti oculari rapidi e dalla perdita del tono muscolare).

La durata delle varie fasi è correlata con l'età del soggetto e l'invecchiamento è responsabile di cambiamenti che determinano sia una riduzione delle ore di sonno sia modifiche della struttura del riposo notturno che lo rendono meno ristoratore.

### Modifiche del sonno età-correlate

Riduzione del sonno a onde lente  
Riduzione della fase REM  
Aumento del sonno nella fase 1 e 2

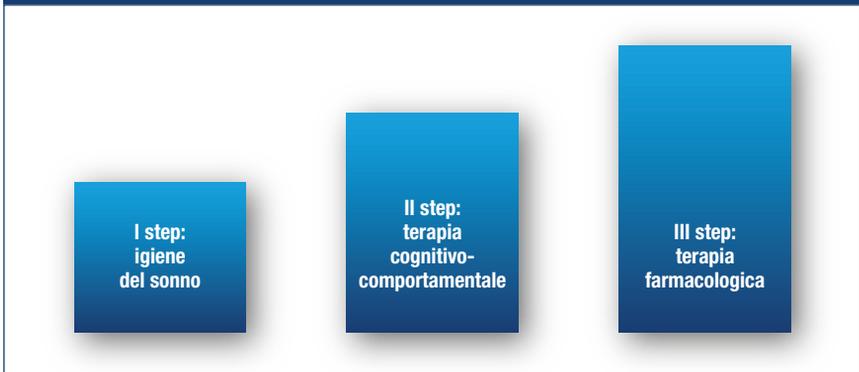
L'insonnia è responsabile di un peggioramento della qualità della vita<sup>[42,43]</sup>.

### L'insonnia nel paziente con neoplasia è correlata a

Stato d'ansia  
Presenza e intensità del dolore  
*Fatigue*  
Stato della patologia  
Tipo di patologia (tumori che producono corticosteroidi)  
Tipo di trattamento  
Patologie concomitanti (es. disturbi psichiatrici)

La gestione clinica dell'insonnia (*Figura 1*) prevede degli step successivi<sup>[44]</sup>.

**Figura 1. Gestione clinica dell'insonnia (elaborata da<sup>[44]</sup>)**



Generalmente si inizia con delle raccomandazioni che vengono definite “igiene del sonno” e che servono a creare un ambiente il più confortevole possibile. Vanno evitate le sostanze psicotomolanti, ridotti al minimo i rumori e gli stimoli luminosi (anche l'utilizzo di dispositivi elettronici quali PC, tablet e TV andrebbe evitato prima dell'addormentamento perché stimolano l'attività cerebrale e non il riposo). L'attività fisica regolare così come il mantenere un corretto ciclo sonno-veglia, evitando l'addormentamento pomeridiano, favoriscono il riposo notturno. È opportuno per chi soffre di insonnia rispettare degli orari fissi nell'alzarsi al mattino e nel coricarsi alla sera.

Il secondo step da affrontare, qualora queste raccomandazioni non fossero efficaci, è quello di eseguire una terapia cognitivo-comportamentale con l'aiuto di un terapeuta specializzato. Tale terapia si è dimostrata molto efficace nell'ottenere un risultato duraturo nel tempo, ma è una pratica poco diffusa nella realtà clinica quotidiana<sup>[45]</sup>.

Bisogna evitare farmaci a emivita lunga, mentre possono essere utili nel migliorare la qualità del sonno farmaci con azione combinata antidepressiva e sedativa.

*I farmaci costituiscono l'aiuto a cui più frequentemente ricorre il clinico. Sono molto utili nel trattamento dell'insonnia, soprattutto di quella acuta. Non dovrebbero essere utilizzati per periodi prolungati<sup>[46]</sup>.*

*Bisogna ricordare, nel trattare un paziente anziano con farmaci ipnoinducenti, che questi sono responsabili di un aumento del rischio di cadute, con conseguenze spesso dannose per il paziente stesso, e possono essere responsabili di stato confusionale al risveglio.*

Terapia	
Igiene del sonno	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evitare sostanze stimolanti (alcolici, caffeina, nicotina, cioccolato)</li><li>• Riposare in ambiente idoneo (confortevole, buio, silenzioso, regolare la temperatura)</li><li>• Svolgere attività fisica regolare</li></ul>
Terapia cognitivo-comportamentale	Necessita di sedute presso uno specialista che assista il paziente
Terapia farmacologica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Melatonina</li><li>• Ipnoinducenti (benzodiazepine e similari Z-drugs)</li><li>• Antidepressivi con effetto sedativo (es. trazodone, mirtazapina)</li></ul>

*La melatonina si è dimostrata efficace nel migliorare il riposo con effetti collaterali trascurabili<sup>[47]</sup>.*

## g. Dolore

Il dolore è sempre un'esperienza soggettiva ed è ciò che il paziente riferisce. La "percezione" dell'intensità del dolore non è proporzionale al tipo e all'estensione del danno tissutale.

Il dolore fisico è solo una delle cause di sofferenza del paziente; quest'ultima richiede attenzione, valutazione e comprensione della persona nel suo essere, in particolare dell'anziano che può essere fragile per comorbidità, disturbi cognitivi, isolamento. Il dolore cronico ha un impatto su altri sintomi fisici, psicologici, sulla mobilità e di conseguenza sulla qualità di vita<sup>[48,49]</sup>.

La presenza del dolore è considerata la ragione più frequente di utilizzo dei servizi sanitari.

### *Le cause di dolore*

Il dolore oncologico può essere causato da più fattori spesso concomitanti:

- il tumore stesso  $\pm$  le comorbidità, e nel paziente anziano le comorbidità giocano un ruolo importante nel causare dolore "benigno" cronico o persistente;
- le procedure diagnostiche o terapeutiche (esami radiologici, biopsie di tessuti molli/osso, rachicentesi, iniezioni venose/lombari)<sup>[50]</sup>;
- le terapie oncologiche a scopo curativo o palliativo: chirurgia, radioterapia (RT), chemioterapia (CT), terapia biologica o *targeted therapy* (TT);
- le cure di supporto atte a lenire la tossicità da terapie oncologiche.

**Il dolore è influenzato da:** genetica, storia personale, tono dell'umore, riposo notturno, personalità, emozioni (ansie, paure, isolamento), empatia, terapia diversionale, aspettative personali, cultura, credenze religiose.

**Il dolore è associato a:** peggioramento della salute, peggioramento dello stato funzionale (riduzione dell'autonomia), aumento del rischio di cadute, depressione, ridotto appetito, disturbi del sonno, isolamento sociale, minore capacità di rispondere a stress fisiologici, e contribuisce allo sviluppo della fragilità.

*Il dolore è spesso presente in più sedi  
e causa sofferenza e disabilità.*

*Il dolore è una malattia.*

### ***Classificazione temporale del dolore oncologico***

Il dolore cronico/persistente, con sovrapposti episodi di dolore episodico intenso, da cambi di posizione/movimento (dolore incidente), da altre cause (DEI/BTP), da procedure diagnostiche e/o terapeutiche o altro **è l'evento che si osserva frequentemente nel paziente anziano in ogni fase della malattia.**

**Il dolore cronico/persistente è causato dalla presenza/progressione della malattia o dovuto a cause iatrogene** (neuropatia indotta da chemioterapia; osteoporosi da ormonoterapia ecc.). **Nel paziente anziano più frequentemente rispetto al paziente adulto esso è dovuto a comorbidità che causano dolore "benigno" cronico o persistente.** Può essere accompagnato da modificazioni della personalità, dello stile di vita, delle abilità funzionali e da segni e sintomi depressivi.

Il dolore episodico intenso (DEI) o *breakthrough pain* (BTP) è definito come l'improvvisa comparsa di dolore intenso, transitorio e non atteso in pazienti già in trattamento con oppioidi e con dolore di base controllato. È difficile da trattare adeguatamente a causa della rapida insorgenza e spesso della breve durata.

Il DEI intenso va differenziato da:

- dolore di base non adeguatamente controllato;
- lunghi intervalli di tempo tra la somministrazione dei farmaci;
- dolore incidente causato dal movimento del paziente (es. in presenza di metastasi ossee, deglutizione o tosse).

La *flow-chart* ci indica come differenziare il BTP/DEI da un dolore di base non controllato (*Figura 2*).

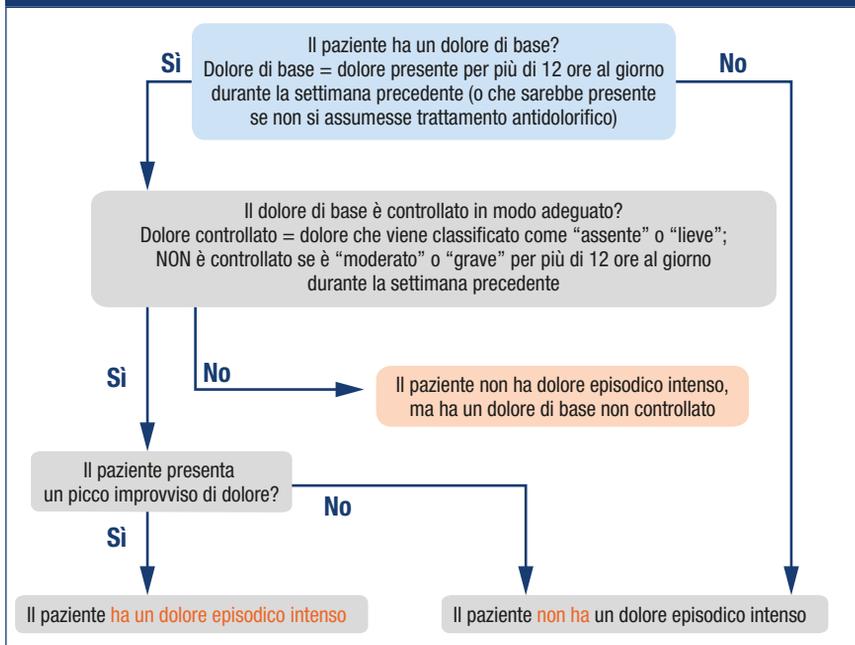
Nonostante la disponibilità di farmaci analgesici efficaci e di linee guida pubblicate sul dolore<sup>[52-54]</sup>, il suo trattamento è tuttora inadeguato per molti pazienti<sup>[48,49]</sup>.

Il dolore da cancro ha una complessa e multidimensionale fenomenologia in questa popolazione, ed essendo sottostimato è di conseguenza poco prevenuto e trattato.

### ***Cause più frequenti di non adeguato trattamento del dolore legate al paziente:***

- Negazione del dolore perché sintomo di peggioramento della malattia o di una nuova malattia
- Considerazione che il dolore è un normale processo dell'invecchiamento
- Considerazione che non si possa fare nulla
- Timore di infastidire medici e infermieri
- Timore che vengano prescritti farmaci oppioidi
- Timore di diventare dipendente dai farmaci oppioidi
- Timore che i farmaci non facciano più effetto quando il dolore è più intenso
- Timore che vengano prescritti farmaci non dispensati dal SSN
- Credenze culturali/religiose.

**Figura 2. Flow-chart per differenziare il dolore episodico intenso dal dolore di base non controllato (mod. da<sup>[61]</sup>)**



**Cause più frequenti di non adeguato trattamento del dolore legate al personale sanitario:**

- Scarsa preparazione circa la valutazione e il trattamento del dolore
- Timore che gli oppioidi causino effetti collaterali severi nell'anziano
- Timore dell'abuso, timore di causare dipendenze.

**VALUTAZIONE DEL DOLORE:  
dell'intensità, dell'interferenza  
con la vita quotidiana, dei sintomi  
più frequentemente associati.**

La valutazione del dolore e degli altri sintomi fisici ed emozionali è parte integrante della pratica clinica in ogni fase della malattia oncologica. Una mancata o inadeguata valutazione del dolore è la principale causa di non trattamento o errato trattamento del dolore.

Per ottenere tutte queste informazioni è fondamentale instaurare una buona comunicazione tra medico e paziente e rilevare il dolore con l'aiuto di scale di valutazione validate unidimensionali e multidimensionali<sup>[53]</sup>.

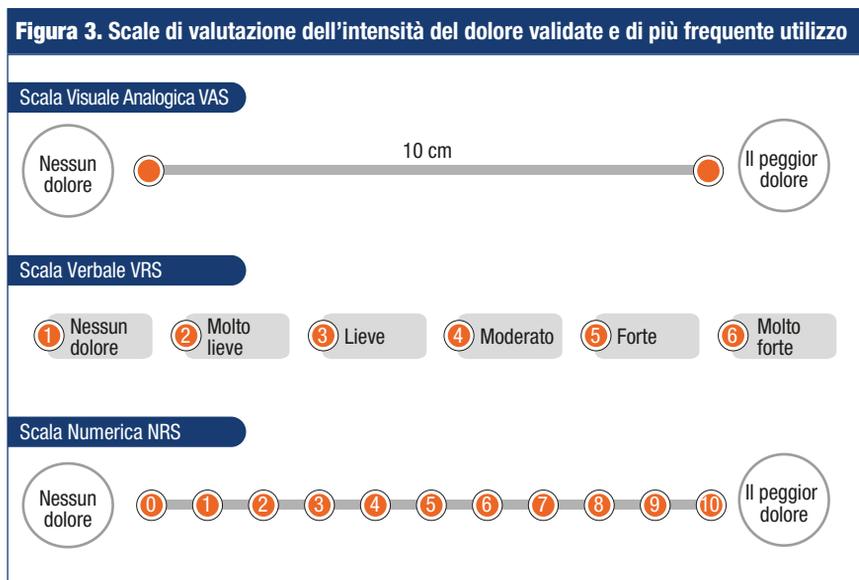
**VALUTAZIONE DEL DOLORE:  
non solo è necessaria  
ma è anche obbligatoria<sup>[55]</sup>.**

Il dolore è stato definito come il 5° segno vitale dall'*American Pain Society* e la sua valutazione di routine è enfatizzata da linee guida internazionali ed è obbligatoria in Italia. La legge n. 38 del 15 marzo 2010, articolo 7, obbliga a riportare la rilevazione del dolore nella cartella clinica<sup>[55]</sup>.

**Strumenti di valutazione dell'intensità del dolore**

Diversi strumenti sono stati validati per misurare l'intensità del dolore. I più frequentemente utilizzati sono la Scala Visuale Analogica (VAS), la Scala Verbale (VRS) e la Scala Numerica (NRS) (Figura 3)<sup>[53]</sup>.

Un prerequisito per scegliere un'appropriata scala di misurazione del dolore è l'abilità di leggere, sentire e comprendere le direttive per completare lo strumento.







### **Valutazione del dolore in pazienti con alterazioni cognitive**

In presenza di deficit cognitivi, l'osservazione di comportamenti e disagi causati dal dolore (espressione facciale, movimenti corporei, verbalizzazione o vocalizzazione, cambiamenti nelle interazioni interpersonali, cambiamenti nell'attività di routine) è una strategia per valutare la presenza e l'intensità del dolore<sup>[53]</sup>.

La valutazione del dolore in persone con alterazioni cognitive o che non si esprimono verbalmente può essere particolarmente impegnativa e dovrebbe includere un tentativo di auto-relazione del paziente, riesame delle condizioni dolorose, valutazione dei comportamenti dolorosi, report del caregiver circa l'esperienza del paziente e, se necessario, una sperimentazione analgesica empirica<sup>[57]</sup> (Tabella 4). Un *trial* empirico analgesico è uno strumento prezioso per aiutare a distinguere tra il dolore effettivo e la conservazione del dolore (cioè report di dolore ripetitivo), senza mostrare alcun comportamento doloroso non verbale o alterata attività legata al dolore.

**Tabella 4. Scala PAINAD per la valutazione del dolore nel paziente con disturbi cognitivi basata su indicatori di comportamento specifici, quali l'espressione facciale, la postura, le vocalizzazioni (mod. da<sup>[57]</sup>)**

<b>Indicatori</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Respirazione</b>	Normale	Respiro affannoso	Respiro rumoroso e affannoso, alternanza di periodi di apnea e polipnea
<b>Vocalizzazione</b>	Nessun problema	Pianti occasionali e brontolii	Ripetuti urli e lamenti
<b>Espressioni del volto</b>	Sorridente o inespressivo	Triste e/o sopracciglia aggrottate	Smorfie
<b>Linguaggio del corpo</b>	Rilassato	Teso	Rigido con i pugni chiusi o che tenta di colpire
<b>Consolazione</b>	Nessun bisogno di essere consolato	Confuso e che cerca rassicurazione	Incapacità di distrazione e/o consolazione
0-1 Dolore assente	2-4 Dolore lieve	5-7 Dolore moderato	8-10 Dolore severo

Sono state sviluppate scale per valutare i sintomi fisici ed emozionali che si presentano più frequentemente oltre al dolore. Tra queste la più conosciuta è l'ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*)<sup>[58]</sup> validata anche in lingua italiana<sup>[59]</sup> che consiste nella valutazione di 9 sintomi: dolore, stanchezza, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, malessere/benessere, mancanza di appetito e difficoltà a respirare, ciascuno da quantificare con una scala numerica con 11 livelli di intensità (0 = no sintomo, 10 = la massima intensità del sintomo) [Figura 5].

**Figura 5. ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*)<sup>[58,59]</sup>**

*La preghiamo di rispondere a tutte le domande del questionario facendo una crocetta sul numero che meglio describe la sua situazione nelle 24 ore precedenti (esempio: 5)*

Nel corso delle ultime 24 ore ha avuto:

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 o sensazione di non benessere	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore malessere possibile o la peggiore sensazione di non benessere
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 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) \_\_\_\_\_

### *Principi di terapia del dolore*

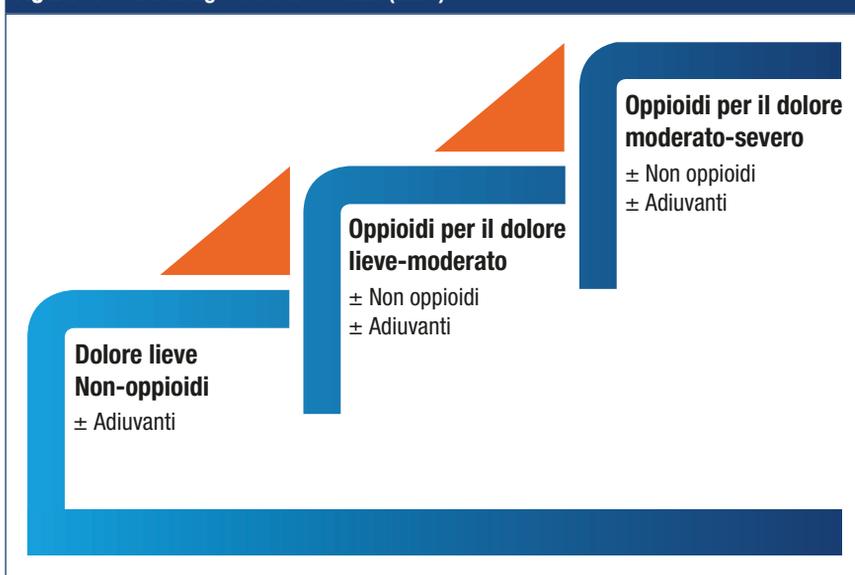
- **Informare il paziente** che il dolore si può manifestare in qualsiasi fase della malattia.
- **Incoraggiare il paziente** ad avere un ruolo attivo nel trattamento del dolore riferendone la presenza, l'efficacia e la tollerabilità degli analgesici prescritti, assumendo gli analgesici come da prescrizione e non solo quando compare il dolore.
- **Educare il paziente** a non considerare gli analgesici oppioidi come i farmaci che si prescrivono solo in fase avanzata o palliativa, riducendo l'oppioido-fobia del paziente e dei familiari.
- **Prevenire la comparsa del dolore:** a tale scopo i farmaci non vengono somministrati "a richiesta", bensì "a intervalli prefissati" (*by the clock*), in considerazione dei seguenti parametri: tipo di farmaco, via di somministrazione, emivita, biodisponibilità e durata di azione.
- **Prevenire e trattare il *breakthrough pain*** o dolore episodico intenso (DEI) con dosi extra di farmaco a rapida insorgenza d'azione (*rapid onset opioid*, ROO) per via sublinguale, buccale, transmucosale, endonasale o per via endovenosa o sottocutanea.
- **Prescrivere una terapia semplice da somministrare**, di facile utilizzo per il paziente stesso e per il caregiver. La somministrazione orale sembra quella che meglio risponde a tali criteri e, se ben tollerata, deve essere considerata la via di somministrazione elettiva.
- **Considerare una via di somministrazione alternativa** a quella orale in caso di nausea, vomito, disfagia, occlusione intestinale, confusione mentale.
- **Prescrivere una terapia individualizzata:** il dosaggio, la tipologia e la via di somministrazione devono essere scelti in base alla situazione clinica e alle preferenze del singolo paziente. Il controllo individualizzato del dolore deve tenere in considerazione l'intensità del dolore, le sue caratteristiche, eventuali patologie concomitanti, le condizioni generali del paziente, lo stato psicologico e culturale, l'eventuale abuso (in atto o pregresso) di sostanze stupefacenti o alcool.
- **Ascoltare** quello che il paziente ci vuole dire per poter rispondere alle sue domande, dubbi, richieste.
- **Programmare** l'inizio di ogni terapia analgesica.
- **Monitorare** costantemente i possibili cambiamenti di dose e/o di farmaco.
- **Monitorare** l'efficacia analgesica e i possibili effetti collaterali.

### Trattamento del dolore

La popolazione anziana è scarsamente rappresentata nei *trial* clinici, pertanto la gestione del dolore oncologico viene fatta seguendo linee guida comuni applicabili alla popolazione generale.

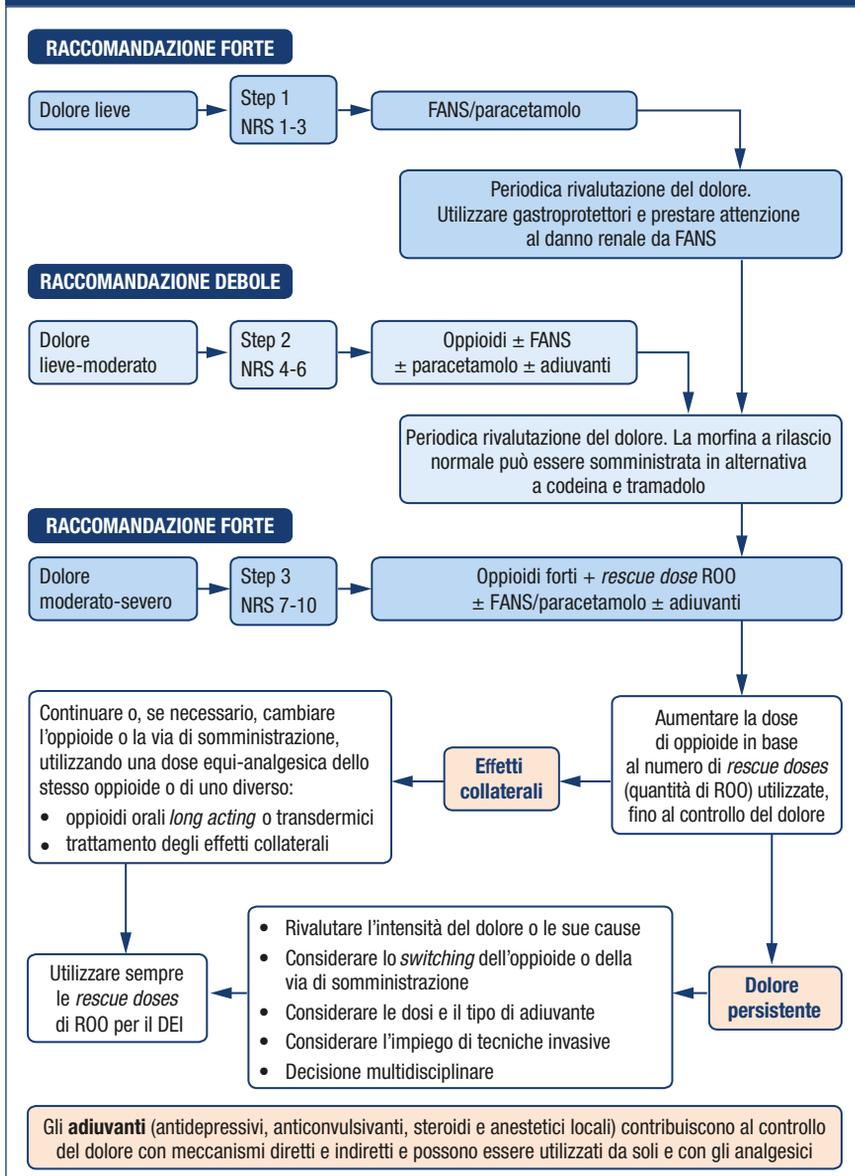
Un approccio sequenziale partendo da farmaci non oppioidi fino agli oppioidi forti seguendo la scala analgesica della *World Health Organization* (WHO) [Figura 6]<sup>[52]</sup> (attualmente in fase di revisione da parte di una Commissione Internazionale) nel trattamento del dolore da cancro permette un controllo del dolore con un basso impatto in termini di effetti collaterali nel 60-80% della popolazione anziana secondo casistiche riportate in letteratura<sup>[60,61]</sup>.

**Figura 6. Scala analgesica a tre scalini (WHO)<sup>[52]</sup>**



Nota importante: molte evidenze riguardanti la popolazione anziana nonché l'espressione di linee guida dedicate non riguardano specificamente pazienti affetti da dolore oncologico, in particolar modo per l'utilizzo di oppioidi forti (Figura 7).

**Figura 7. Raccomandazioni per la terapia del dolore nel paziente oncologico (mod. da<sup>[53]</sup>)**



### ***Impiego dei farmaci non-oppioidi (FANS e paracetamolo)***

È spesso dibattuto il ruolo dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nei pazienti adulti con dolore oncologico<sup>[60,62]</sup>. Le differenze nel profilo di tollerabilità tra le molecole della categoria FANS diventano significative nel paziente anziano, in ragione sia del fisiologico declino delle funzioni metaboliche, sia delle potenziali comorbidità e politerapie eventualmente presenti nel singolo paziente.

A questo proposito l'*American Geriatric Society*<sup>[61]</sup> pone una distinzione tra paracetamolo e FANS, sottolineando come la priorità all'impiego clinico debba essere attribuita al paracetamolo rispetto a tutti i FANS, e come allo stesso tempo l'impiego dei FANS debba considerarsi come controindicato in caso di comorbidità con sofferenza ischemica cronica (in particolare per il danno renale), coagulopatie, storia di patologia peptica, politerapie a cui si aggiungono dati derivanti da pratica clinica consolidata quali situazioni di grave epatopatia.

*Il paracetamolo e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono efficaci nel trattare il dolore lieve e tutte le intensità di dolore. I FANS vanno utilizzati per un periodo limitato e quando non vi siano controindicazioni.*

### ***È possibile evitare l'uso del secondo scalino terapeutico?***

Mentre l'uso dei farmaci non oppioidi e degli oppioidi forti è ampiamente accettato, l'utilità clinica degli oppioidi deboli (codeina + paracetamolo, tramadolo ± paracetamolo) continua a essere in discussione (Linee Guida ESMO<sup>[53]</sup>).

Il ruolo di tramadolo nella gestione del dolore oncologico come secondo step nella scala analgesica WHO continua a essere non chiaro<sup>[63]</sup>. Nessuna novità sostanziale neppure sul fronte della gestione del dolore neuropatico dell'adulto<sup>[64]</sup>. Tapentadolo è un oppioide agonista dei recettori  $\mu$  che inibisce il *reuptake* della noradrenalina. Presenta un effetto tetto, quindi l'aumento del dosaggio non corrisponde a una maggiore efficacia. Sembra causare meno effetti collaterali rispetto a ossicodone. Tuttavia mancano studi specificamente condotti nei pazienti anziani e studi comparativi in grandi numeri di pazienti oncologici<sup>[65]</sup>.

*Per il trattamento del dolore lieve-moderato gli oppioidi deboli come codeina, tramadolo e tapentadolo vengono somministrati in associazione o meno ai non oppioidi.*

Ma è possibile evitare il Il scalino terapeutico?

Gli studi di Mercadante et al.<sup>[66]</sup> e Bandieri et al.<sup>[67]</sup> suggeriscono che il salto del Il gradino e il conseguente uso di basse dosi di morfina a normale rilascio possano essere considerati strategie terapeutiche emergenti e di facile applicabilità con risultati validi quando si faccia una titolazione accurata della dose necessaria, si monitorizzi e si prevenano i possibili effetti avversi. Inoltre tale strategia deve essere considerata di prima scelta quando il dolore e/o le condizioni cliniche del paziente peggiorano rapidamente rendendo necessario un pronto intervento analgesico con oppioidi forti somministrati attraverso vie personalizzate. Sono tuttavia necessari nuovi studi a consolidamento di questo importante dato, soprattutto nella popolazione anziana oncologica.

### *Gli oppioidi forti nella gestione del dolore oncologico nel paziente anziano*

*Per il trattamento del dolore lieve-moderato è indicato utilizzare la morfina a rilascio immediato per via orale a basse dosi in alternativa agli oppioidi deboli.*

Sono pochi gli studi in letteratura riguardanti l'utilizzo di farmaci oppioidi nella popolazione anziana e il numero dei partecipanti è relativamente ridotto. Anche se sembra che i pazienti anziani richiedano dosi di oppioidi inferiori a quelle della popolazione più giovane, gli effetti collaterali non sembrano variare con l'età<sup>[68]</sup> ed è necessaria un'attenta titolazione sulla base della risposta ottenuta. Molti degli effetti collaterali più comuni, come la sedazione, la nausea e il vomito, possono verificarsi soprattutto al momento dell'avvio della terapia o di fronte a una rapida *dose-escalation* di oppioide, ma tendono a risolversi in 2-3 giorni.

Una bassa dose di un oppioide forte, come ad esempio la morfina, è generalmente ben tollerata e facilmente gestibile<sup>[66,67]</sup>. La morfina orale, nelle sue formulazioni a pronto rilascio e a rilascio controllato, rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento del dolore moderato-severo del paziente anziano.

L'ossicodone nella sua formulazione a rilascio controllato può essere considerato un'alternativa alla morfina orale nel paziente anziano con dolore di grado moderato-severo.

Le formulazioni transdermiche possono essere usate in alternativa alla morfina in condizioni di dolore stabile, di sub-occlusione/occlusione intestinale o difficoltà nella minzione, anche se il loro uso deve essere monitorato con attenzione, dati i rischi di tossicità aggiuntive gravi legate alla tipologia della molecola (in particolare per fentanil). Le caratteristiche farmacocinetiche del metadone ne controindicano, in maniera relativa, un suo impiego nel paziente anziano sino alla presenza di dati di efficacia e tollerabilità in questa fascia d'età.

Criteria fondamentali per una scelta farmaceutica differenziale nell'ambito di una buona terapia antalgica non possono prescindere da un'attenta valutazione del paziente, dalla *compliance*, dalle preferenze del paziente nonché dal profilo di tollerabilità dei farmaci, dalla forma farmaceutica e dai potenziali effetti collaterali.

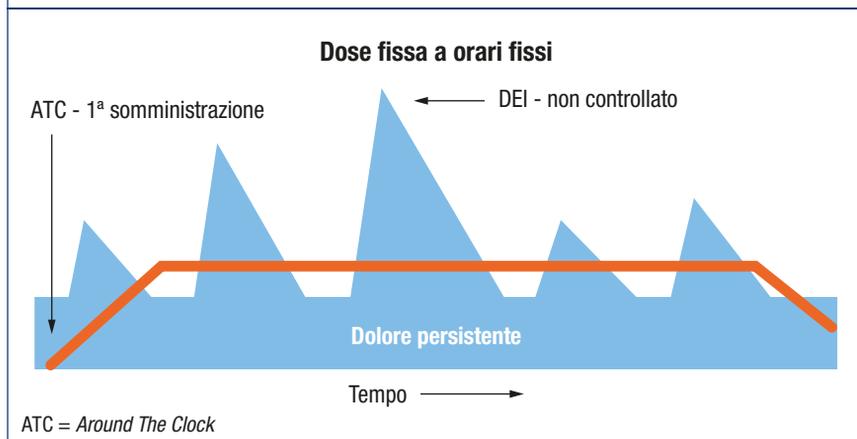
Al momento della decisione terapeutica riguardante un trattamento con oppioidi dovrebbe sempre essere prevista una profilassi dei principali effetti collaterali attesi genericamente per la categoria di farmaci e specificamente per la molecola da adottare. Nell'impostazione di un trattamento con oppiacei forti andrebbe previsto un approccio al trattamento del DEI, con l'impiego di farmaci al bisogno da associarsi al trattamento a orari fissi per il dolore cronico.

### Trattamento del BTP/DEI

La *Figura 8* riporta le caratteristiche del DEI.

**Figura 8. Caratteristiche del dolore episodico intenso (DEI) [mod. da<sup>[69]</sup>]**

- Intensità massima entro 3-5 minuti
- Dolore spesso di grado da moderato a severo
- Durata mediana di 30 minuti (1-240)
- Può verificarsi ovunque
- Può verificarsi più volte al giorno
- > 4 episodi di DEI: valutare la modifica della terapia antalgica di base

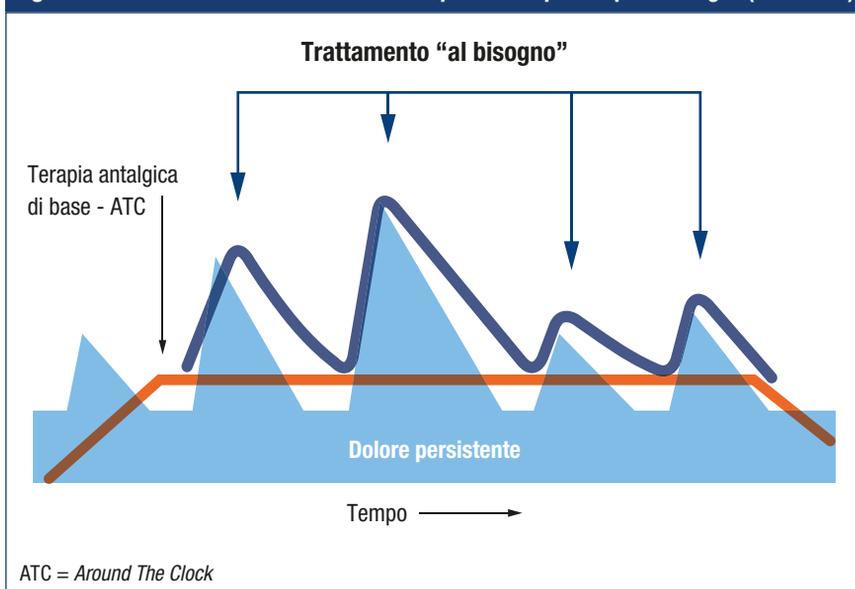


### Terapia:

- I. Mantenere un adeguato controllo del dolore persistente di base mediante terapia a orari prefissati e con farmaci e via di somministrazione appropriati per ottenere beneficio antalgico ed effetti collaterali contenuti (Figura 9).

*Queste indicazioni terapeutiche sono relative alla popolazione oncologica adulta. Studi specifici devono essere condotti nella popolazione anziana.*

**Figura 9. Trattamento corretto del DEI con terapia di base più terapia al bisogno (mod. da<sup>[70]</sup>)**



- II. La terapia del DEI deve essere eseguita con farmaci oppioidi a rapido inizio (ROO) e breve durata d'azione<sup>[70,71]</sup>:
  1. Fentanil sublinguale o transmucosale 100 µg ogni dose equivalente di 60 mg di morfina orale utilizzata per il controllo del dolore di base. Se il trattamento di un episodio di DEI richiede più di una dose, per i successivi episodi si deve considerare un aumento del dosaggio pari al totale della dose risultata necessaria per trattare il precedente episodio.
  2. Fentanil spray nasale 50 µg o 100 µg, per la formulazione con pectina, in una narice ogni dose equivalente di 60 mg di morfina orale utilizzata per il controllo del dolore di base. Se il trattamento dell'episodio di DEI richiede più di una dose, per i successivi

episodi si deve considerare un aumento del dosaggio pari al totale della dose risultata necessaria per trattare il precedente episodio.

L'esperienza clinica suggerisce di somministrare il fentanil a rapida azione in dosi proporzionali alla dose giornaliera di oppioidi.

III. Morfina: 1/6 della dose giornaliera di oppioidi:

1. Morfina e.v. in ambiente ospedaliero (attenzione ai fattori di conversione !!!)
2. Morfina orale a rapida azione nei casi di BTP prevedibile (scatenato dalla mobilizzazione, dalla deglutizione ecc.) 30' prima dell'azione.

La *Tabella 5* riassume le caratteristiche di fentanil e morfina nella terapia del dolore nel paziente oncologico.

<b>Tabella 5. Terapia del dolore nel paziente oncologico</b>			
	<b>Formulazione</b>	<b>Comparsa dell'analgesia</b>	<b>Durata</b>
Fentanil	Buccale Oro-mucosale Sublinguale Nasale	5-10 min	1-2 ore
Morfina	Morfina solfato soluzione orale Morfina cloridrato e.v. o s.c.	30-40 min 5-15 min	4 ore

Possono essere somministrati soltanto a pazienti che assumono almeno morfina 60 mg/die per os, o fentanil transdermico  $\geq 25$   $\mu\text{g}$ , o dosi equivalenti di altri oppioidi.

## 4. IL CAREGIVER

*Il caregiver è la figura di riferimento del paziente, la persona che l'assiste fisicamente, psicologicamente, moralmente nella vita di tutti i giorni.*

Può trattarsi di un familiare, del coniuge o di uno dei figli del paziente, ma, oggi sempre di più, si tratta di un amico o di un assistente personale (quella figura che spesso viene denominata con il termine *badante*) che condivide in prima persona la quotidianità del soggetto malato. Tale figura viene a svolgere dei ruoli di fondamentale importanza, specialmente in ambito geriatrico.

Il caregiver è quel riferimento su cui il paziente può contare nelle situazioni in cui si verifica, se non già presente, una riduzione della sua autonomia.

Il caregiver aiuta nella gestione quotidiana, ad esempio nell'assunzione dei farmaci o nella preparazione dei pasti, accompagna il paziente per gli esami di laboratorio o per le visite specialistiche, lo supporta moralmente.

Spesso svolge anche il ruolo di intermediario tra il paziente e il medico.

L'attività assistenziale del caregiver ha delle ripercussioni importanti sulla qualità della vita del caregiver stesso<sup>[72]</sup>.

Si è visto infatti che questi presentano un più elevato tasso di disturbi della sfera psicoaffettiva quali stato d'ansia, depressione, insonnia, rispetto ai coetanei che non svolgono attività di assistenza. Le ripercussioni riguardano anche la sfera sociale a causa della ridotta disponibilità di tempo da dedicare a se stessi<sup>[73,74]</sup>.

Può succedere che il caregiver si faccia carico del peso della diagnosi oncologica del paziente, preoccupandosi del fatto che la notizia crei ansia o depressione nel paziente, ma un'attenta comunicazione da parte del medico può invece migliorare la gestione clinica del paziente stesso che deve essere coinvolto nel processo decisionale delle cure.

*La qualità di vita del caregiver deve essere un aspetto su cui devono concentrarsi le attenzioni del geriatra.*

Lungo la traiettoria della patologia oncologica si assiste a un cambiamento emotivo del caregiver con un maggiore carico di ansia e depressione durante la fase di cure palliative del paziente.

Si possono associare sentimenti di sconforto alla percezione di non essere in grado di affrontare la situazione; tali circostanze possono dar luogo anche a conflitti familiari<sup>[75]</sup>.

*È stato dimostrato che strategie di ascolto, supporto ed educazione del caregiver possono migliorare la sua qualità di vita e ridurre il carico emotivo<sup>[76]</sup>.*

## 5. LE CURE DI SUPPORTO NEL PAZIENTE ANZIANO

Le cure di supporto sono l'insieme dei trattamenti che hanno come obiettivo quello di prevenire o migliorare i sintomi associati alla patologia oncologica e gli eventi avversi dei suoi trattamenti.

L'obiettivo è quello di trattare i sintomi e le tossicità legate alle terapie oncologiche, con il fine ultimo di migliorare la qualità della vita, l'aderenza alla terapia e la sopravvivenza dei pazienti<sup>[77,78]</sup>.

Il progresso scientifico fa sì che ci siano a disposizione nuove strategie terapeutiche anche per i soggetti anziani, con lo sviluppo però di nuove tossicità che devono essere studiate e trattate.

Le cure di supporto si inseriscono perfettamente in questo contesto per migliorare la tollerabilità dei trattamenti.

### Vulnerabilità del soggetto anziano

Neutropenia febbrile  
Nausea  
Anemia  
Osteoporosi  
Insonnia, depressione  
Malnutrizione, disidratazione

I trattamenti oncologici sono frequentemente legati alla comparsa di tossicità.

Molti farmaci chemioterapici hanno come evento avverso quello di ridurre le difese immunitarie e si può sviluppare una condizione febbrile che espone il soggetto a complicanze infettive molto severe (**neutropenia febbrile**)<sup>[79]</sup>. Tale evento può essere prevenuto o trattato con farmaci che hanno la capacità di stimolare la crescita dei globuli bianchi e, qualora fosse necessario, con l'aggiunta di terapie antibiotiche (*Tabella 6*)<sup>[80-82]</sup>.

Il soggetto anziano manifesta meno frequentemente la **nausea** legata ai trattamenti chemioterapici rispetto ai soggetti adulti, ma ha un rischio aumentato di disidratazione, insufficienza renale e perdita di peso qualora si manifestasse la nausea. I trattamenti antiemetici che fanno attualmente parte dei protocolli chemioterapici devono essere utilizzati nel soggetto anziano per prevenire la nausea indotta dai trattamenti oncologici (*Tablelle 7 e 8*)<sup>[83,84]</sup>.

Ai pazienti adulti che hanno avuto nausea e vomito nonostante la profilassi corretta e che non hanno ricevuto olanzapina in profilassi, dovrebbe essere prescritta olanzapina in aggiunta al regime antiemetico standard<sup>[85]</sup>.

**Tabella 6. Trattamento della febbre nei pazienti neoplastici in trattamento oncologico attivo o in follow-up (elaborata da<sup>[80-82]</sup>)**

**Leuconeutropenia febbrile**

GM-CSF se la conta dei neutrofili è  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  con neutropenia febbrile persistente da più di 7 giorni

- MASCC *scoring system*  $\geq 21$  (pazienti a basso rischio di severe complicanze e di mortalità): ciprofloxacina + amoxicillina-acido clavulanico per os
- MASCC *scoring system*  $< 21$  (pazienti ad alto rischio di severe complicanze e di mortalità): aminoglicosidi + ceftazidime o carbapenemi e.v.

Se è stata individuata la causa della febbre:

- terapia eziologica in base ai risultati degli esami

**Tabella 7. Trattamento dell'emesi nei pazienti neoplastici in trattamento oncologico attivo o in follow-up (elaborata da<sup>[83,84]</sup>)**

**Chemioterapia contenente ciclofosfamide + epirubicina o adriamicina**

Emesi acuta      Aprepitant (125 mg per os) o fosaprepitant (150 mg e.v.) + 5-HT<sub>3</sub> antagonista + desametasone (8 mg e.v.)

Emesi ritardata      Aprepitant (80 mg per os giorni 2-3) [solo nel caso in cui NON si somministra fosaprepitant]  
oppure  
Desametasone (8 mg per os giorni 2-3)

**CMF (ciclofosfamide orale)**

Emesi acuta      Metoclopramide + desametasone (4 o 8 mg e.v.)  
5-HT<sub>3</sub> antagonista

**Chemioterapia con basso potere emetogeno (es. docetaxel, paclitaxel, Nab-paclitaxel, trastuzumab, everolimus, lapatinib ecc.)**

Emesi acuta      Desametasone (4 o 8 mg e.v.) o un antagonista della dopamina o un 5-HT<sub>3</sub> antagonista

Emesi ritardata      Solo terapia di salvataggio

**Chemioterapia con minimo potere emetogeno (es. vinorelbina, trastuzumab ecc.)**

Emesi acuta      Solo terapia di salvataggio

Emesi ritardata      Solo terapia di salvataggio

**Tabella 8. 5-HT<sub>3</sub> antagonisti**

5-HT <sub>3</sub> antagonisti	Dose giornaliera	Via di somministrazione
<b>Granisetron</b>	1 mg o 0,01 mg/kg 2 mg 3,1 mg	e.v. orale transdermica
<b>Ondansetron</b>	8 mg o 0,15 mg/kg 24 mg	e.v. orale orodispersibile
<b>Palonosetron</b>	0,25 mg	e.v.
<b>Tropisetron</b>	5 mg 5 mg	e.v. orale

L'**anemia** invece è una condizione spesso presente nel soggetto anziano, ma questo non significa che sia una condizione di normalità. L'invecchiamento non è responsabile di per sé di anemizzazione, e in oltre il 50% dei soggetti sono individuabili una o più cause di anemia che possono essere trattate. L'utilizzo di emotrasfusioni e di eritropoietina (nei casi in cui vi sia indicazione) sono strategie che possono essere utilizzate per la gestione dell'anemia del soggetto anziano, anemia spesso peggiorata dai trattamenti oncologici (chemioterapici e radioterapici).

Bisogna ricordare inoltre che in alcuni tipi di neoplasia i trattamenti oncologici vanno ad alterare il metabolismo osseo (già compromesso nell'anziano) aumentando il rischio di **osteoporosi** e fratture. È opportuno quindi che i pazienti che assumono determinate terapie (farmaci che agiscono sul metabolismo degli androgeni e degli estrogeni) vengano valutati da un medico esperto nella gestione dell'osteoporosi<sup>[86]</sup>.

A tutte queste problematiche si associano quelle che ritroviamo nel soggetto anziano e di cui si è discusso nei capitoli precedenti, quali la depressione, l'insonnia, la malnutrizione.

La presa in carico sotto tutti questi aspetti costituisce la migliore terapia di supporto che si possa offrire al paziente anziano con neoplasia.

*Presso la Fondazione IRCCS-Istituto Nazionale dei Tumori di Milano è presente la Struttura Semplice Dipartimentale di Oncologia-Terapia di supporto al paziente, all'interno della quale opera un team multidisciplinare costituito dall'oncologo, dal geriatra e dall'internista.*

*Lo staff lavora in collaborazione con i colleghi dell'Istituto per offrire supporto a tutti i pazienti (oncologici e onco-ematologici) che ne hanno bisogno. La Struttura collabora inoltre con il servizio di Psicologia per offrire la possibilità di avere dei colloqui con uno specialista, se richiesto o indicato.*

*La presa in carico del paziente presso la Terapia di Supporto avviene entro 24-48 ore dalla segnalazione; nei casi più urgenti (disidratazione, alterazioni elettrolitiche, trasfusione, nausea e vomito, febbre, infezioni) il giorno stesso.*

*Per chi desiderasse avere ulteriori informazioni sulla Struttura Semplice Dipartimentale di Oncologia – Terapia di supporto può contattare gli autori della pubblicazione ai seguenti recapiti:*

*mauro.guglielmo@istitutotumori.mi.it*

*carla.ripamonti@istitutotumori.mi.it*

*02/23903644-3383*

*o visionare il sito web: [www.istitutotumori.mi.it](http://www.istitutotumori.mi.it)*

## BIBLIOGRAFIA

1. Registri tumori. Disponibile a: [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it) (ultimo accesso 3 settembre 2017)
2. Dati ISTAT. Disponibile a: [www.istat.it](http://www.istat.it) (ultimo accesso 3 settembre 2017)
3. Pallis AG, et al. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1502-13
4. Vandewoude M. *Support Care Cancer* 2010; 18 Suppl 2: S51-6
5. Mohile SG, et al. *Cancer* 2016; 122: 2459-568
6. Magnuson A, et al. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 242-8
7. Cesari M, et al. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251-9
8. Wildiers H, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2595-603
9. Decoster L, et al. *Ann Oncol* 2015; 26: 288-300
10. Choi HC, et al. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 448-52
11. Wu LW, et al. *BMJ Open* 2016; 6: e011164
12. Tabue Tegu M, et al. *Psychosom Med* 2016; 78: 904-9
13. Ng TP, et al. *BMC Geriatr* 2015; 15: 126
14. Glasdam S, et al. *Clin Nurs Res* 2010; 19: 233-65
15. Locatelli C, et al. *Psychooncology* 2013; 22: 1112-9
16. Blanc-Bisson C, et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 243-54
17. Buford TW, et al. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 369-83
18. Antoun S, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1054-60
19. Mohri T, et al. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 170
20. Abd-El-Gawad WM, et al. *Clin Nutr* 2014; 33: 1108-16
21. Horstman AM, et al. *Nutrition* 2015; 31: 605-7
22. Versteeg KS, et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 1914-8
23. Bhuiyan MU. *Mymensingh Med J* 2016; 25: 277-83
24. Waghay A, et al. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016 Jul 6. pii: gow021 [Epub ahead of print]
25. Ochi Y, et al. *Ann Hematol* 2017; 96: 1-8
26. Talley NJ, et al. *Gastroenterology* 1992; 102: 895-901
27. Choung RS, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1521-8
28. Towers AL, et al. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 701-6
29. Attar A, et al. *Gut* 1999; 44: 226-30
30. Rao SS, et al. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 163-71
31. Dronney J, et al. *Support Care Cancer* 2008; 16: 453-9
32. Sykes NP. *Palliat Med* 1998; 12: 375-82
33. Camilleri M, et al. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 1386-95
34. Wald A. *JAMA* 2016; 315: 185-91
35. Larkin PJ, et al. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807. Erratum in: *Palliat Med* 2009; 23: 376
36. O'Brien T, et al. *Eur J Pain* 2017; 21: 3-19
37. Copeland JR, et al. *World Psychiatry* 2004; 3: 45-9

38. Findley PA, et al. *Depress Res Treat* 2012; 2012: 676784
39. Chung SD, et al. *Plos One* 2017; 12: e0173266
40. Weinberger MI, et al. *Oncologist* 2009; 14: 60-6
41. Wei W, et al. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 711-7
42. Morgenthaler TI, et al. *Sleep* 2007; 30: 1445-59
43. Giuliano-Castillo N, et al. *Breast J* 2017; 23: 387-94
44. Howell D, et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 791-800
45. Peoples AR, et al. *J Cancer Surviv* 2017; 11: 401-9
46. National Institutes of Health. *Sleep* 2005; 28: 1049-57
47. Kurdi MS, et al. *Indian J Palliat Care* 2016; 22: 295-300
48. Bernabei R, et al. *JAMA* 1998; 279: 1877-82
49. Delgado-Guay MO, et al. *Oncology* 2008; 22: 56-61
50. Ripamonti CI, et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 1097-106
51. Davies AN, et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-8
52. WHO. *Cancer pain relief*. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1996
53. Ripamonti CI, et al. *ESMO Guidelines*. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii139-54
54. Caraceni A, et al. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68
55. Presidenza della Repubblica. *Disposizioni per garantire l'accesso alla rete di cure palliative e alla terapia del dolore*. Legge n. 38 del 15/03/10 pubblicata sulla G.U. n. 65 del 19/03/10
56. Caraceni A, et al. *Pain* 1996; 65: 87-92
57. Costardi D, et al. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44: 175-80
58. Bruera E, et al. *J Palliat Care* 1991; 7: 6-9
59. Moro C, et al. *Support Care Cancer* 2006; 14: 30-7
60. Abdulla A, et al. *Age Ageing* 2013; 42 Suppl 1: i1-57
61. AGS Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331-46
62. Derry S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD012638
63. Wiffen PJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD012508
64. Duehmk RM, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD003726
65. Kress HG, et al. *Pain Physician* 2014; 17: 329-43
66. Mercadante S, et al. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 242-7
67. Bandieri E, et al. *J Clin Oncol* 2016; 34: 436-42
68. Mercadante S, al. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 413-9
69. Coluzzi PH. *Am J Hosp Palliat Care* 1998; 15: 13-22
70. Mercadante S. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 559-64
71. Simon SM, et al. *J Opioid Manag* 2014; 10: 207-15
72. Given BA, et al. *Semin Oncol Nurs* 2012; 28: 205-12
73. Li Q, et al. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17: 578-87

74. Sherwood PR, et al. *Psychooncology* 2008; 17: 598-605
75. Grov EK, et al. *Ann Oncol* 2005; 16: 1185-91
76. Kim Y, et al. *Psychooncology* 2016; 25: 266-74
77. Koll T, et al. *Curr Oncol Rep* 2016; 18: 51
78. Steer CB. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 397-403
79. Apro M, et al. *J Geriatr Oncol* 2017; 8: 86-95
80. de Naurois J, et al. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v252-6
81. Klastersky J, et al. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1793-5
82. Uys A, et al. *Support Care Cancer* 2004; 12: 55-60
83. Hesketh PJ, et al. *J Clin Oncol* 2016; 34: 381-6
84. Roila F, et al. *ESMO Guidelines. Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v119-33
85. Hesketh PJ, et al. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3240-61
86. Body JJ, et al. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 46-53







con il patrocinio del Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia, NCSO  
[www.nicsonet.it](http://www.nicsonet.it)