

La caratterizzazione prognostica della malattia oncologica in fase avanzata

Davide Tassinari¹, Manuela Fantini¹, Caterina Modenesi², Marco Maltoni²

1: Modulo di Terapie di Supporto e Palliative, Divisione di Oncologia, Ospedale "Infermi", Rimini

2: Unità Cure Palliative, Dipartimento Oncologico, AUSL Forlì

Corrispondenza a:
Davide Tassinari
dtassinari@rimini.com

Riassunto

La valutazione prognostica della malattia oncologica in fase avanzata rappresenta un momento molto importante nella presa in carico del paziente. Pur esistendo dei limiti metodologici negli studi presenti in letteratura, ad oggi possono essere identificati quattro capitoli all'interno dei quali poter categorizzare gli studi più significativi:

• Previsione Clinica di Sopravvivenza; • Valutazione dei sintomi; • Valutazione laboratoristica; • Strumenti e modelli multidimensionali.

Un'evidenza di predittività prognostica è stata evidenziata per: Previsione Clinica di Sopravvivenza; indici di funzionalità, quale il Karnofsky Performance status; sintomi fisici quali dispnea, delirium e quelli correlati alla sindrome di cachessia-anoressia neoplastica; alcuni parametri biologici (leucocitosi, linfocitopenia, ipoalbuminemia). Pur esistendo dati a sostegno di tutte e quattro le sopra citate dimensioni della previsione prognostica, ad oggi gli strumenti prognostici multidimensionali sembrano potere rappresentare il gold standard. Tra questi strumenti, il Palliative Prognostic Score (PaP-Score) rappresenta quello attorno al quale converge il maggiore consenso da parte dei ricercatori.

Parole chiave: prognosi, fase avanzata, PaP-Score.

Summary

The prognostic characterization of the advanced phase of cancer represents one of the main topics in palliative care. Although some limits exist in the literature trials from a methodological point of view, available studies can be classified into four main fields of investigation:

• Clinical Prediction of Survival; • Role of the symptoms; • Role of laboratory tests; • Multidimensional scores.

Evidence of prognostic prediction for limited life expectancy has been shown for: Clinical Prediction of Survival; Performance Indexes, such as low Karnofsky Performance Status; presence of some physical symptoms, like dyspnea, delirium, and Cancer Cachexia-Anorexia Syndrome related symptoms; some biological parameters (leukocytosis, lymphocytopenia, hypoalbuminemia). Although abundant data exist supporting all the four different fields of investigation, Multidimensional Scores represent the gold standard for clinical practice, and the Palliative Prognostic Score (PaP-Score) is at the moment supported by strongest evidences and by consensus of the experts.

Key words: prognostic, advanced phase, PaP-Score.

INTRODUZIONE

La caratterizzazione prognostica di una malattia, e conseguentemente la previsione di sopravvivenza per un paziente affetto da un determinato quadro morboso, rappresenta un atto medico irrinunciabile nel contesto della presa in carico del paziente stesso. La valutazione prognostica, inoltre, oltre a rappresentare un momento cardine nel rapporto medico-paziente, assume un preciso

significato anche nella valutazione dei bisogni di popolazioni di pazienti omogenee per caratteristiche, e nella pianificazione organizzativa dei servizi eroganti prestazioni sanitarie⁽¹⁾. Se numerose esperienze esistono in letteratura sulla prognosi della malattia tumorale nelle sue fasi iniziali, più complessa appare la valutazione prognostica nelle fasi avanzate della malattia, quando al

dato clinico in senso stretto si affiancano componenti meno facilmente quantificabili, di carattere psicologico o emotivo⁽¹⁻⁵⁾. In questo contesto numerosi sono i fattori che possono rendere difficile una caratterizzazione prognostica:

- la complessità del quadro clinico;
- le attese del paziente o dei familiari nei confronti della équipe curante;
- le difficoltà interpretative legate alla esperienza del medico;
- i legami intrinseci al rapporto medico-paziente e le difficoltà a riconoscere i limiti dei trattamenti medici a disposizione;
- le difficoltà legate al contesto assistenziale in cui la valutazione viene effettuata (l'esistenza o meno di percorsi unitari di continuità terapeutica tra le divisioni di oncologia dedicate ai trattamenti primari e quelle di cure palliative dedicate ai trattamenti palliativi).

Il lavoro di Christakis apparso sul *British Medical Journal*, relativo all'accuratezza della previsione clinica di sopravvivenza da parte di una popolazione di oltre 200 medici americani⁽⁵⁾, e quello di Earle recentemente apparso sul *Journal of Clinical Oncology* sulla tendenza dei medici americani a trattare con chemioterapia i pazienti fin nelle fasi terminali della malattia⁽⁶⁾, sottolineano quanto importante possa essere una valutazione prognostica adeguata nel paziente con malattia in fase avanzata e nell'integrazione tra oncologia e cure palliative.

Due sono gli ambiti in cui una corretta valutazione prognostica trova sua propria collocazione:

- la caratterizzazione del singolo paziente nell'ambito del rapporto medico-paziente-famiglia;
- la caratterizzazione del singolo paziente in un contesto di appropriatezza della scelta terapeutica.

Negli ultimi anni, in letteratura sono apparse numerose esperienze, rigorose dal punto di vista metodologico, finalizzate alla caratterizzazione prognostica del paziente oncologico in fase avanzata, che consentono di supportare con strumenti adeguati le scelte della pratica clinica quotidiana.

Caratterizzazione prognostica e Medicina Basata sull'Evidenza

Gli anni recenti sono stati caratterizzati da un progressivo passaggio della pratica medica da una dimensione basata sull'empirismo ad un'altra fondata sulle prove di efficacia provenienti dalla letteratura scientifica⁽⁷⁾. Le peculiarità della disciplina "cure palliative", hanno reso complesso e a volte contraddittorio questo passaggio^(8,9). È noto come nella Medicina Basata sull'Evidenza siano stati definiti dei criteri di classificazione qualitativa delle informazioni provenienti dalla ricerca scientifica, e come ai livelli più alti delle scale qualitative si trovino gli studi clinici controllati e le metanalisi (tabella 1)⁽⁷⁾.

Si evidenzia in letteratura come uno studio volto a definire o validare un criterio di caratterizzazione prognostica debba sempre essere uno studio di coorte e che metanalisi di questo tipo di studi non sono al momento fattibili per la disomogeneità dei dati presenti in letteratura. Infatti due differenti lavori di Viganò e Glare apparsi in letteratura rispettivamente nel 2000 e nel 2003 evidenziano proprio questo limite, sottolineando la impossibilità ad eseguire una metanalisi dei dati esistenti in letteratura in materia di caratterizzazione prognostica; proprio su questo limite i ricercatori si confrontano per la definizione del migliore livello di evidenza a supporto della pratica clinica quotidiana^(10,11). La tabella 1 riporta un sistema di classificazione per gli studi prognostici. In assenza delle metanalisi un livello di maggiore evidenza, come previsto dalla tabella 1, si può attribuire a quei fattori per i quali il valore prognostico è stato confermato in studi di coorte prospettici e confermati e non in singoli studi esplorativi. Questo sistema di classificazione è stato adottato da un gruppo di studio della *European Association for Palliative Care* ed è qui riprodotto, in forma modificata e preliminare, basandosi sul poster presentato al congresso dell'*EAPC Research Forum* di Stresa.

Alcune considerazioni di metodo meritano di essere fatte prima di entrare nell'analisi clinica del significato del dato di letteratura:

- Lo studio di coorte al momento rappresenta lo studio di elezione nella identificazione e validazione dei criteri

Tabella 1. Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni del dato della letteratura scientifica

Livello di evidenza	
1	Metanalisi omogenee di studi di coorte
2	Metanalisi eterogenee o studi confermati con basso rischio di bias*
3	Studi esplorativi con basso rischio di bias
4	Qualsiasi studio con alto rischio di bias o studi non analitici o di casi
5	Opinione di esperti
Graduazione della forza delle raccomandazioni	
A	Studi coerenti di livello 1 o 2
B	Studi coerenti di livello 3 o uno studio di livello 2
C	Uno studio di livello 3 o studi coerenti di livello 4
D	Evidenze di livello 5 o studi incoerenti o inconcludenti di qualsiasi livello

* il basso rischio di bias si riferisce alla qualità dello studio che in associazione alla tipologia appropriata o meno conduce al livello finale. Uno studio di disegno appropriato ma di scarsa qualità porta a un livello di evidenza comunque basso

di caratterizzazione prognostica del paziente oncologico con malattia in fase avanzata.

- Le revisioni sistematiche, in quanto sintesi di studi di coorte, non possono che essere classificate come revisioni qualitative di letteratura.
- Gli studi di coorte di tipo confermativo hanno un maggior valore di quelli esplorativi.
- Un ulteriore livello di validità esterna della valutazione prognostica potrebbe venire da studi di impatto, che potrebbero essere condotti come studi randomizzati e controllati e che dovrebbero indagare se applicando una valutazione prognostica (fattore, *score* o altro) derivano conseguenze cliniche ("impatto") utili per il paziente o meno, rispetto a non applicarla. La validità interna della metodologia prognostica però non richiede questo tipo di studio.
- Si deve aggiungere che oltre alla tipologia dello studio, che deve essere appropriata a validare il fattore prognostico, l'attribuzione del livello della evidenza deve tener conto della qualità dello studio. Uno studio di disegno adeguato ma di qualità inadeguata fornisce comunque una evidenza scarsa a favore dei risultati dello studio stesso. Per il problema della qualità degli studi, che non viene sviluppato in questa breve revisione, si rimanda a testi specifici⁽⁷⁾.

Previsione Clinica di Sopravvivenza

La Previsione Clinica di Sopravvivenza rappresenta uno degli aspetti più studiati e anche sottoposti a revisione critica, in letteratura^(3,5,11-25). Se da un lato infatti non può

essere negata la validità della valutazione del medico, specie se esperto in cure palliative, nella valutazione prognostica del paziente con malattia in fase terminale, dall'altro è evidente la soggettività del parametro e la sua relativa inaccuratezza^(5,10-11,26). Per la Previsione Clinica di sopravvivenza è stata stimata un'accuratezza variabile dal 20% al 30% a seconda delle casistiche, con fattori confondenti che vanno dall'esperienza del medico (in particolare se formato o meno alle cure palliative o comunque al trattamento di pazienti in fase termina-

le), alle intrinseche dinamiche del rapporto medico-paziente (in particolare è stata stimata una tendenza a valutazioni ottimistiche qualora il medico che valuta la prognosi sia anche il medico che ha seguito la storia clinica del paziente), alla fase della malattia in cui viene effettuata la valutazione (è stata dimostrata una maggiore accuratezza nella valutazione sul breve termine, perdendosi in efficacia per periodi più prolungati di osservazione)^(5,27). D'altro canto, seppure in presenza di limiti intrinseci rilevanti, la Previsione Clinica di Sopravvivenza mantiene un suo significato indipendente nella valutazione prognostica del paziente con malattia in fase avanzata o terminale⁽¹⁰⁾, ed essa stessa costituisce un parametro fondamentale nella definizione di parametri multidimensionali di valutazione o score (vedi paragrafi successivi). Nella tabella 2 sono elencati alcuni tra i principali studi che includono la Previsione Clinica di Sopravvivenza quale criterio di valutazione prognostica, con la relativa classificazione del livello di evidenza che utilizza il metodo della tabella 1.

Sintomi e Qualità della Vita

A prescindere dalla Previsione Clinica di Sopravvivenza, numerosi autori hanno riportato come la presenza di determinati sintomi caratterizzi un'attesa prognostica per il singolo paziente^(12-14,28-31). Senza entrare nello specifico dei singoli studi, da una serie di analisi multivariate emerge come il *performance status*, la sindrome da anoressia-cachessia (specialmente perdita di peso e disfagia),

Tabella 2. Previsione Clinica di Sopravvivenza e livelli di evidenza della letteratura scientifica

Lavoro di Letteratura	Livello di Evidenza (tabella 1)
Tannenberger 2002 ⁽³⁾	IV
Christakis 2000 ⁽⁵⁾	IV
Llobera 2000 ⁽¹²⁾	III
Faris 2003 ⁽¹³⁾	IV
Maltoni 1995 ⁽¹⁴⁾	III
Bruera 1992 ⁽¹⁵⁾	IV
Parkes 1972 ⁽¹⁶⁾	IV
Evans 1985 ⁽¹⁷⁾	IV
Heyse-Moore 1987 ⁽¹⁸⁾	IV
Forster 1998 ⁽¹⁹⁾	IV
Maltoni 1994 ⁽²⁰⁾	IV
Oxenham 1998 ⁽²¹⁾	IV
Pirovano 1999 ⁽²²⁾	III
Glare 2001 ⁽²³⁾	II
Morita 2001 ⁽²⁴⁾	II
Higginson 2002 ⁽²⁵⁾	IV

la dispnea, il delirium o le turbe cognitive rappresentino parametri in grado di caratterizzare l'attesa prognostica del paziente. Parametri clinici (quali il tipo di tumore, le sue caratteristiche biologiche ed il suo grado di estensione) e parametri relativi alla valutazione della qualità di vita, perdono in parte di significato nella fase avanzata^(12-14,28-41). Alcuni sintomi, oltre ad avere significato prognostico indipendente identificato in analisi multivariate, sono stati inseriti in strumenti di valutazione multidimensionale di caratterizzazione prognostica.

Valutazione laboratoristica

Al contrario di quanto osservato per la Previsione Clinica di Sopravvivenza e per la valutazione dei sintomi o della qualità della vita, ad oggi il numero di studi che utilizzano la caratterizzazione laboratoristica nella definizione della prognosi del paziente con malattia in fase terminale è piuttosto limitato^(13,22,28,35,40,42-45).

A prescindere dai parametri laboratoristici correlati alla sindrome da anoressia-cachessia o alla denutrizione, il cui significato è verosimilmente secondario alla manifestazione clinica della sindrome stessa, un significato prognostico indipendente è stato evidenziato per ipoalbuminemia, preipoalbuminemia, proteinuria, ipercalcemia, iposodiemia, LDH, leucocitosi, linfocitopenia ed aumento della proteina C-reattiva (verosimile epifenomeno di una ipersecrezione

di interleukina.6). D'altro canto, pur in presenza di un significato prognostico indipendente di alcuni fattori laboratoristici, il valore principale del dato di laboratorio emerge nell'ambito delle valutazioni multidimensionali.

Score prognostici

Avendo identificato una serie di fattori a significatività prognostica indipendente (tabella 3), questi trovano espressione particolare all'interno di punteggi multidimensionali (o score multidimensionali) di caratterizzazione prognostica^(26,27). Ad oggi due sono i modelli maggiormente studiati: il *Palliative Prognostic Score* (PaP-Score)^(22,43), ed il *Palliative Prognostic Index* (PPI)⁽²⁴⁾.

Il PaP-Score rappresenta uno strumento di valutazione prognostica sensibile nel paziente con malattia in fase avanzata, consentendo di classificare i pazienti in tre categorie a differente attesa di vita, sulla base di una valutazione complessiva di parametri quali la Previsione Clinica di Sopravvivenza, alcuni sintomi chiave (anoressia, dispnea), il performance status secondo Karnofsky ed alcuni semplici caratteri laboratoristici (la conta leucocitaria e la linfocitopenia) (tabella 4).

La definizione e validazione del PaP-Score rappresentano un superamento della unidimensionalità di valutazione descritta nei paragrafi precedenti; il modello, inizialmente validato per il paziente in fase terminale, è stato valutato per la categorizzazione di pazienti differenti, quali quelli candidati alla chemioterapia o radioterapia palliative^(46,47), o quelli ricoverati in ospedale per malattia neoplastica in fase avanzata⁽⁴⁸⁾.

Il PaP-score è stato validato senza il contributo della valutazione dello stato cognitivo. È stato dimostrato che la presenza di confusione mentale acuta (delirium) modifica in senso peggiorativo e indipendente la prognosi fatta con il PaP Score⁽³⁹⁾. La valutazione dello stato cognitivo e di coscienza si deve quindi considerare un'importante integrazione dell'informazione ottenuta con il PaP Score.

Ad oggi il Palliative Prognostic Score può essere considerato uno strumento accurato nella valutazione prognostica del paziente con malattia in fase avanzata, identificandosi, sulla base dei dati di letteratura, quale strumento idoneo di valutazione anche nella pratica clinica quotidiana.

Tabella 3. Parametri per i quali è stato identificato un valore prognostico indipendente nella malattia oncologica in fase avanzata

Sicuro valore prognostico indipendente	Dubbio valore prognostico indipendente	Verosimilmente assente valore prognostico indipendente
Previsione Clinica di Sopravvivenza	Dolore	Valutazione multidimensionale della qualità della vita
Performance Status	Nausea	Età
Sindrome da anoressia-cachessia	Tachiaritmia	Sesso
Delirio	Comorbidità	Febbre
Dispnea	Anemia	Localizzazioni della malattia tumorale
Leucocitosi	Ipoalbuminemia	
Linfocitopenia	Preipoalbuminemia	
Proteina C-reattiva	Proteinuria	
Score multidimensionali	Calcemia	
	Sodiemia	
	LDH	

CONCLUSIONI

La definizione prognostica rappresenta un momento fondamentale nella valutazione e nella presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata. Numerosi dati della letteratura sottolineano come Previsione Clinica di Sopravvivenza, performance status, la sindrome da anoressia-cachessia, i sintomi correlati allo stato di denutrizione, dispnea, delirio ed alcuni parametri laboratoristici quali leucocitosi, linfocitopenia ed elevati livelli di proteina-C reattiva rappresentino parametri capaci di predire l'attesa di vita del paziente. Si potrebbe però affermare che la valutazione multidimensionale in strumenti compositi quali il Palliative Prognostic Score rappresenta il gold standard di questo specifico contesto della medicina palliativa. Uno score rappresenta un superamento della soggettività intrinseca della Previsione Clinica di Sopravvivenza e consente al clinico una valutazione accurata dell'attesa di vita del paziente al momento della presa in carico e nel prosieguo dei trattamenti palliativi e di supporto, rappresentando uno strumento utile nella pratica clinica quotidiana. D'altro canto, la caratterizzazione prognostica nella fase terminale della malattia pone al clinico alcuni ulteriori problemi di carattere deontologico e morale: il paziente ha sicuramente il diritto di venire a conoscenza della prognosi della malattia, ma il diritto ad essere informati non

coincide con il dovere ad esserlo. Il problema della comunicazione di cattive notizie è uno dei più rilevanti nella difficile relazione medico-paziente. Inoltre, il carattere probabilistico di qualunque sistema statistico di prognosi impone comunque la massima prudenza di utilizzo nel singolo caso clinico. Le informazioni prognostiche possono e devono essere utilizzate all'interno di un processo più ampio di relazione medico-paziente, centrato sul malato, di massima valorizzazione della persona, ad evitare sia interventi diagnostico-terapeutici sproporzionati e futili, sia astensionismi non giustificabili.

Tabella 4. Determinazione del Palliative Prognostic Score (PaP-Score)^(22,43)

Parametro	Criterio	Score Parziale
Dispnea	SI/NO	1/0
Anoressia	SI/NO	1,5/0
Karnofsky Performance Status	≥50	0
	30-40	0
	10-20	2,5
Previsione Clinica di Sopravvivenza (settimane)	>12	0
	11-12	2
	9-10	2,5
	7-8	2,5
	5-6	4,5
	3-4	6
Leucociti/mm ³	1-2	8,5
	4.800-8.500	0
	8.501-11.000	0,5
Quota linfocitaria	>11.000	1,5
	20-40%	0
	12-19,9%	1
	0-11,9%	2,5

Score Totale = 0-5,5 ⇒ probabilità di sopravvivenza a 30 giorni superiore al 70%
 Score Totale = 5,6-11 ⇒ probabilità di sopravvivenza a 30 giorni compresa tra il 30% ed il 70%
 Score Totale = 11,1-17,5 ⇒ probabilità di sopravvivenza a 30 giorni inferiore al 30%

Bibliografia

1. Maltoni M, Amadori D. Prognosis in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16: 715-29.
2. Lamont EB, Christakis NA. Complexities in prognostication in advanced cancer. *JAMA* 2003; 290: 98-104.
3. Tanneberger S, Malavasi I, Mariano P, et al. Planning palliative or terminal care: the dilemma of doctors' prognoses in terminally ill cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 1320-22.
4. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA* 1998; 279: 1709-14.
5. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320: 469-73.
6. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, et al. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol* 2004; 22: 315-21.
7. CEBM. Center for Evidence Based Medicine. Oxford, NHS grading system http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp Access verified on november 18th 2004.
8. Kaasa S, De Conno F. Palliative care research. *Eur J Cancer* 2001; 37: S153-S59.
9. Tassinari D, Maltoni M, Sartori S, et al. Outcome research in palliative care: could it represent a new dimension of clinical research or clinical practice? *Support Care Cancer* 2004 (in press).
10. Viganò A, Dorgan M, Buckingham J, et al. Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliat Med* 2000; 14: 363-74.
11. Glare P, Virik K, Jones M, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003; 327: 195-200.
12. Llobera J, Esteve M, Rifa J, et al. Terminal cancer. Duration and prediction of survival time. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2036-43.
13. Faris M. Clinical estimation of survival and impact of other prognostic factors on terminally ill cancer patients in Oman. *Support Care Cancer* 2003; 11: 30-4.
14. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer* 1995; 75: 2613-22.
15. Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, et al. Estimate of survival of patients admitted to a Palliative Care Unit: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 82-6.
16. Parkes CM. Accuracy of predictions of survival in later stages of cancer. *BMJ* 1972; 2: 29-31.
17. Evans C, Mc Carthy M. Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky Index help? *Lancet* 1985; 251(8439): 1204-6.
18. Heyse-Moore LH, Johnson-Bell VE. Can doctors accurately predict the life-expectancy of patients with terminal cancer? *Palliat Med* 1987; 1(2): 165-6.
19. Forster LE, Lynn J. Predicting life span for applicants to inpatient hospice. *Arch Intern Med* 1998; 148: 2540-43.
20. Maltoni M, Nanni O, Derni S, et al. Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky Performance Status in estimating life span of terminally ill cancer patients. *Eur J Cancer* 1994; 30: 764-6.
21. Oxenham D, Cornbleet MA. Accuracy of prediction of survival by different professional groups in a hospice. *Palliat Med* 1998; 12(2): 117-8.
22. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, et al. A new Palliative Prognostic Score (PaP Score). A first step for the staging of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 231-9.
23. Glare P, Virik K. Independent prospective validation of the PaP- Score in terminally ill patients referred to a hospital-based palliative medicine consultation service. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 891-8.
24. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. Improved accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognostic Index. *Palliat Med* 2001; 15: 419-24.
25. Higginson IJ, Costantini M. Accuracy of prognosis estimates by four palliative care teams: a prospective cohort study. *BMC Palliat Care* 2002; 1: 1-5.

26. Tassinari D, Maltoni M, Amadori D. Prediction of survival in terminally ill cancer patients: why we cannot avoid an evidence-based palliative medicine. *Ann Oncol* 2002; 13: 1322-23.
27. Maltoni M, Tassinari D. Prognostic assessment in terminally ill cancer patients: from evidence-based knowledge to a patient-physician relationship and back. *Palliat Med* 2004; 18: 77-9.
28. Forster LE, Lynn J. The use of physiologic measures and demographic variables to predict longevity among inpatient hospice applicants. *Am J Hospice Care* 1989; 6: 31-4.
29. Heyse-Moore LH, Ross V, Mullee MA. How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer? *Palliat Med* 1991; 5: 20-6.
30. Hardy JR, Turner R, Saunders M, et al. Prediction of survival in a hospital-based continuing care unit. *Eur J Cancer* 1994; 30 (A): 284-8.
31. Vitetta L, Kenner D, Kissane D, et al. Clinical outcomes in terminally ill patients admitted to hospice care: diagnostic and therapeutic interventions. *J Palliat Care* 2001; 17: 69-77.
32. Mor V, Laliberte L, Morris JN, et al. The Karnofsky Performance Status Scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53: 2004-7.
33. Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1586-91.
34. Schonwetter RS, Teasdale T, Storey P. The terminal cancer syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 965-6.
35. Rosenthal MA, GebSKI VJ, Kefford RF, Stuart-Harris RC. Prediction of life-expectancy in hospice patients: identification of novel prognostic factors. *Palliat Med* 1993; 7: 199-204.
36. Allard P, Dionne A, Ratvin D. Factors associated with length of survival among 1081 terminally ill cancer patients. *J Palliat Care* 1995; 11: 20-4.
37. Tamburini M, Brunelli C, Rosso S, et al. Prognostic value of quality of life scores in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 32-41.
38. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. Survival prediction of terminally ill cancer patients by clinical symptoms: development of a simple indicator. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 156-9.
39. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, et al. Impact of delirium on short term prognosis of advanced cancer patients. *Cancer* 2000; 89: 1145-9.
40. Pasanisi F, Orban A, Scalfi L, et al. Predictors of survival in terminal cancer patients with irreversible bowel obstruction receiving home parenteral nutrition. *Nutrition* 2001; 17: 581-4.
41. Rodrigus P, de Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer* 2001; 32: 129-36.
42. Maltoni M, Pirovano M, Nanni O, et al. Biological indices predictive of survival in 519 terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 1-9.
43. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful validation of the Palliative Prognostic Score in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 240-7.
44. Geissbuhler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B 12 associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 93-103.
45. Mc Millan DC, Elahi MM, Sattar N, et al. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 2001; 41: 64-9.
46. Montanari L, Piancastelli A, Musi M, et al. Validation of the PaP-Score in advanced cancer patients who are candidates for palliative chemotherapy. *Proceedings of The Third Research Forum of the European Association of Palliative Care. Palliat Med* 2004; 18: 313(a).
47. Giannini M, Montanari E, Ballardini M, et al. Validation of PaP-Score in patients who are candidates for palliative radiotherapy. *Proceedings of The Third Research Forum of the European Association of Palliative Care. Palliat Med* 2004; 18: 389(a).
48. Glare PA, Eychmueller S, McMahon P. Diagnostic accuracy of the Palliative Prognostic Score in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4823-28.

Tecnologia e cure palliative: si può dare high touch solo con low tech?

Ospitiamo una serie di interventi che fanno seguito allo scambio di lettere tra Edoardo Arcuri e Carlo Peruselli pubblicate nel numero 3/4 RiCP 2004 pagina 70.

Marco Maltoni

Due parole, una di utilizzo più recente, emersa nell'epoca del "governo clinico" e dei "processi di qualità", l'altra appartenente ad una tradizione più antica alla quale, volente o nolente, tutta l'Europa appartiene (anche nelle sue espressioni culturali di nascita e sviluppo delle cure palliative), aiutano a capire quanta e quale tecnologia è utile in cure palliative. Le due parole sono, rispettivamente, "appropriatezza" e "proporzionalità" delle cure. Vale a dire che, prima di porre in essere qualunque atto, diagnostico e/o terapeutico, ne va accuratamente valutato l'indice diagnostico o terapeutico, cioè il rapporto rischi/benefici. Tale rapporto può sfavorevolmente aumentare sia per un incremento del numeratore (molti rischi e/o elevata probabilità di effetti collaterali attesi), che per una riduzione del denominatore (pochi benefici attesi). Un rapporto totalmente spostato in senso sfavorevole, attraversando il concetto di "inutilità dell'atto" (*medical futility*) giunge addirittura a contraddire il principio del *primum non nocere*.

La valutazione del rapporto rischi/benefici può essere applicata sia ai contenuti dell'atto, sia alla modalità dell'azione. Esemplicando: la chemioterapia, in genere somministrata per via venosa o orale, è attuata con una modalità non troppo invasiva, ma il suo intrinseco contenuto è tale che verosimilmente in un paziente oncologico in fase avanzatissima il rapporto rischi/benefici vira verso una sfavorevolezza. D'altra parte, una terapia del dolore è intrinsecamente vantaggiosa (tale assunto è talmente intuitivo che non necessita di studi a doppio cieco per essere dimostrato), ma se per conseguire l'analgesia viene suggerita in prima istanza l'ipofisectomia, evidentemente tale modalità di erogazione di terapia antalgica può suscitare qualche perplessità. La definizione dell'indice diagnostico e/o terapeutico, comunque, varia anche in base alla concezione di cure palliative, della tipologia di pazienti e dello stadio di malattia per il quale le cure vengono attuate e, conseguentemente, dell'assetto assistenziale nel quale ci si trova. Ovviamente, più si concepiscono le cure palliative come *end-of-life care*, più una modalità aggressiva di intervento è verosimilmente inappropriata e sproporzionata (ma "tecnologico" non è sempre sinonio-

mo di "aggressivo" o "invasivo": un progetto di videomedicina che consenta ad un paziente in hospice di vedere e farsi vedere dai propri familiari a casa è tecnologico, non necessariamente invasivo). Una riflessione che può meritare attenzione è che la sottolineatura dell'end-of-life care all'interno delle cure palliative è spesso, giustamente, espressa insieme alla necessità di allargare le cure palliative stesse ai pazienti non oncologici nei quali però, paradossalmente, è molto più difficile identificare una traiettoria prognostica di malattia che identifichi una "fase terminale", e/o nei quali le stesse terapie utilizzate a scopo antimalattia vengono spesso utilizzate anche a scopo palliativo⁽¹⁾. Come esempio della prima difficoltà, si pensi all'impatto che le *Highly Active Anti Retroviral Therapies* (HAART) hanno avuto sulla storia naturale dell'AIDS⁽²⁾ o alla difficoltà di identificare una fase terminale ad andamento regolarmente progressivo in un lasso di tempo grossolanamente identificabile, nelle patologie neurologiche⁽³⁾; come esempio della seconda, può essere citato l'utilizzo di diuretici e vasodilatatori nell'insufficienza cardiaca, sia a scopo "curativo", che "palliativo"⁽⁴⁾. Se invece si intendono le cure pallia-