



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: SCIENZE GERIATRICHE ED EMATOLOGICHE
CICLO XXII

***VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE ED INDICE PROGNOSTICO DI
MORTALITA' IN PAZIENTI ANZIANI AFFETTI DA NEOPLASIA***

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Antonio Tiengo

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Fabrizio Fabris

Supervisore: Ch.mo Prof. Enzo Manzato

Dottorando: Graziella Orrù

INDICE

	pag
RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
CAPITOLO 1:	
INVECCHIAMENTO E FRAGILITA'	5
1.1 Introduzione.....	5
1.2 Aspetti clinici della Fragilità.....	8
1.3 Le Qualità ed i Criteri Specifici della Fragilità nell'anziano.....	9
1.4 Domini critici della fragilità.....	12
1.5 Quali differenze tra Fragilità ed Invecchiamento.....	14
1.6 Relazione tra Fragilità e Declino Cognitivo nel paziente anziano.....	15
CAPITOLO 2:	
LA VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE	18
2.1 La Valutazione Multidimensionale.....	18
2.2 Le aree della Valutazione Geriatrica Multidimensionale.....	20
2.2.1 Stato fisico.....	20
2.2.2 Stato cognitivo.....	21
2.2.3 Stato funzionale.....	21
2.2.4 Stato socio-economico e condizioni ambientali.....	21
2.2.5 Altre aree della valutazione multidimensionale.....	21
2.3 Gli obiettivi della VMD.....	22
2.4 Gli strumenti della VMD.....	25
2.5 Conclusioni.....	27
CAPITOLO 3:	
FATTORI PROGNOSTICI DI OUTCOMES NEGATIVI E MULTIDIMENSIONAL PROGNOSTIC INDEX (MPI)	28
3.1 Introduzione.....	28
3.2 Fattori prognostici di outcomes negativi.....	28
3.2.1 L'età: fattore prognostico di mortalità.....	32
3.3 MPI: un nuovo indice prognostico di mortalità?.....	34
3.4 Applicazioni del MPI in diverse patologie.....	38
CAPITOLO 4:	
ASSESSMENT MULTIDIMENSIONALE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO	41
4.1 Introduzione.....	41
4.2 La metodologia della VMD nel paziente oncologico.....	42
4.3 Paziente geriatrico con neoplasia: obiettivi della VMD.....	43
4.4 Indicatori prognostici di mortalità nel paziente anziano oncologico.....	43
4.5 Indicatori prognostici negativi.....	45
SCOPO DELLO STUDIO	48

MATERIALI E METODI	49
1. Popolazione.....	49
1.1 Criteri di inclusione.....	49
2. Valutazione Geriatrica Multidimensionale.....	50
3. Analisi Statistica.....	67
RISULTATI	69
1. Caratteristiche dei partecipanti.....	69
2. Classificazione per MPI: analisi delle caratteristiche del campione.....	74
3. Analisi della mortalità a 6 mesi.....	78
4. Altri possibili predittori associati al MPI.....	83
5. Analisi dell'associazione tra tutti i parametri considerati e il rischio di mortalità.....	84
DISCUSSIONE	87
1. Caratteristiche del campione distinte per sesso.....	87
2. Classificazione per MPI e analisi delle caratteristiche del campione.....	88
3. Valutazione Geriatrica Multidimensionale.....	90
4. Analisi della Mortalità: MPI a 6 mesi.....	92
5. Ulteriori scale di Valutazione Geriatrica e MPI.....	93
6. Parametri considerati e associazione con il rischio di mortalità.....	95
CONCLUSIONI	98
BIBLIOGRAFIA	10
	0

RIASSUNTO

Background: la metodologia della Valutazione Multidimensionale (VMD) è considerata un valido strumento della medicina geriatrica che lo ha elaborato e validato; esso non si limita al solo momento valutativo-diagnostico ma dal punto di vista operativo si estende anche alla gestione del paziente. Essendo l'interdisciplinarietà l'elemento caratterizzante la VMD, risulta un valido strumento di indagine nei confronti dell'anziano fragile. La VMD sta acquisendo un crescente interesse in oncologia geriatrica per due ordini di motivi: in primo luogo per la necessità di riuscire a discriminare tra gli aspetti legati alle sindromi geriatriche e quelli strettamente correlati alla patologia tumorale; in secondo luogo, per il suo potenziale valore prognostico in pazienti così clinicamente complessi. Recentemente è stato sviluppato un Indice Prognostico di Mortalità (MPI) - basato sull'utilizzo di una VMD Geriatrica - in pazienti anziani ospedalizzati; è stato dimostrato come ad un MPI più severo sia positivamente associato un rischio di mortalità più elevato.

Scopo: il presente lavoro si è posto l'obiettivo di raccogliere una casistica di pazienti anziani affetti da neoplasia al fine di:

- 1) applicare la metodologia della VMD utilizzando i domini del MPI e valutare se la sua validità - ad oggi accertata nei pazienti geriatrici con patologie acute o riacutizzazioni di patologie croniche - mantenga il suo valore prognostico anche nei pazienti anziani neoplastici;
- 2) valutare la mortalità dei pazienti oncologici a 6 mesi rispetto alla data di reclutamento ed identificarne una possibile relazione con il peggioramento dei domini del MPI e con una maggiore severità dello stesso;
- 3) ricercare una possibile relazione tra i domini non inclusi nelle scale del MPI e una maggiore severità del MPI;
- 4) individuare altri possibili predittori della mortalità associati ai parametri non presenti nello sviluppo e validazione del MPI.

Materiali e Metodi: è stato considerato un campione di pazienti affetti da neoplasia maligna di età maggiore o uguale a 70 anni, ricoverati dal 17 Aprile 2008 al 15 Gennaio 2009 presso le tre Unità Operative dell'Ospedale di Padova (Clinica Geriatrica, Clinica Chirurgica Geriatrica e Oncologia Medica II). Previo consenso scritto e possibilità di raccogliere una VMD completa, sono stati raccolti per ogni paziente 160 items derivanti dalle caratteristiche generali e dalla somministrazione di 14 diverse scale di valutazione geriatrica: ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire), MNA (Mini-Nutritional Assessment), ESS (Exton-Smith Scale), CIRS (Cumulative Illness Rating Scale Comorbidity), VNS (Visual Numeric Scale), MMSE (Mini Mental State Examination), GDS (Geriatric Depression Scale), NPI (UCLA-NeuroPsychiatric Inventory), CBI (Caregiver Burden Inventory), SR (Scala di Responsabilizzazione), LPSV (Livello di Protezione dello Spazio di Vita), ICA (Indice di Copertura Assistenziale). Il periodo di osservazione è stato di 180 giorni per i sopravvissuti o rientrante entro tale intervallo di tempo per i deceduti.

Risultati: sono stati considerati 160 pazienti di cui 150 sono rientrati nei criteri di inclusione previsti dal protocollo di studio (82 femmine e 68 maschi; età media: 79.2 ± 5.6 anni, range: 69-93; scolarità media: 6.4 ± 3.7 , range: 0-19). Le sedi principali di insorgenza del tumore primitivo erano: colon (30%), mammella (22%) e polmone (17%).

Il 54% dei pazienti presentavano un MPI basso, il 76% un MPI moderato e il 20% un MPI severo. Il 35.3% dei pazienti (n = 53) sono deceduti entro i 6 mesi di osservazione contro il 15.7% dello studio di riferimento; di questi il 64.2% (n = 34) è deceduto entro i primi 90 giorni contro il 35.8% (n = 19) di essi che sono morti tra i 90 ed i 180 giorni. È stata osservata una significativa associazione tra l'MPI e la mortalità a 6 mesi (MPI basso: 5.6% - MPI moderato: 44.7% - MPI severo, 80%; $p < 0.0001$). È stata, inoltre, rilevata una significativa associazione tra l'MPI e le seguenti caratteristiche: età, peso, BMI, numero di farmaci assunti, condizione sociale (vivere soli ed in RSA), ricovero presso la U.O. Clinica Geriatrica; infatti la Clinica Geriatrica presenta una percentuale significativamente maggiore di decessi rispetto alla Chirurgia Geriatrica e all'Oncologia Medica II rispettivamente: 49.1%, 7.5% e 43.4% ($p < 0.0001$). Non sono invece risultate significativamente associate al MPI: scolarità, sesso, altezza, BSA.

È stato osservato un grado di MPI più severo associato al peggioramento delle seguenti scale: MNA, ADL, IADL, CIRS-S, CIRS-CI, ESS (domini del MPI) e MMSE, VNS, GDS, CBI, NPI, SR (non incluse nei domini del MPI). Non è stata, invece, riscontrata una significativa associazione tra MPI e tra MPI e LPSV e ICA. Non si è registrata una corrispondenza precisa tra mortalità attesa e mortalità osservata a 6 mesi nel grado severo del MPI (HR = 1.553; IC 95% = 0.904-2.669; mortalità osservata = 0.800; $\Delta = 0.753$) rispetto al grado basso e moderato (rispettivamente: HR = 0.056; IC 95% = 0.018-0.173; mortalità osservata = 0.056; $\Delta = 0.000$ e HR = 0.584; IC 95% = 0.415-0.823; mortalità osservata = 0.447; $\Delta = 0.137$). Indipendentemente dal MPI, è stata rilevata una significativa associazione tra rischio di mortalità e: MNA, ADL, IADL, CIRS-SI, CIRS-CI, ESS e SPMSQ (per i domini presenti nel MPI) e VNS, GDS, CBI, NPI (per le scale non incluse nel MPI). Non sono risultate positivamente correlate con il rischio di mortalità il sesso, la scolarità, il MMSE, il numero di farmaci assunti, la condizione sociale, SR, LPSV ed ICA.

Conclusioni: nonostante il fatto che l'MPI sembri sovrastimare il rischio di mortalità, dal presente studio emerge che l'MPI, derivato da una VMD, evidenzia un significativo valore prognostico nei pazienti anziani affetti da neoplasia. È, inoltre, presente una maggiore mortalità nel campione analizzato rispetto allo studio di sviluppo e di validazione dell'indice stesso; ciò sembrerebbe confermare la severità della patologia tumorale in ambito geriatrico.

Ad una maggiore severità dell'indice risulta associata una più elevata mortalità ed un peggioramento dei domini stessi del MPI ad eccezione dello SPMSQ. È stata osservata un'associazione significativa tra la severità del MPI e l'ammissione presso la Clinica Geriatrica ma anche tra quest'ultima e mortalità entro 6 mesi.

Per quel che concerne i domini valutati non inclusi nel MPI si è rilevato una associazione positiva tra MPI severo e MMSE, VNS, GDS, CBI, NPI ed SR.

Dall'analisi dell'associazione tra tutti i parametri considerati ed il rischio di mortalità è stata rilevata una significativa associazione fra il peggioramento di tutte le variabili analizzate ed un aumentato rischio di mortalità, ad eccezione del sesso, della scolarità, dell'altezza, del numero di farmaci assunti, della condizione sociale, delle scale sociali (SR, LPSV, ICA) e del MMSE.

Nonostante il ridotto numero di soggetti reclutati, il campione è stato sufficientemente alto per confermare la validità dell'MPI in ambito oncologico.

ABSTRACT

Background: the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) is considered a valid tool in geriatrics medicine; this kind of instrument is not use only for the assessment and the diagnosis but, from an operative point of view, it extends itself to the patient's management as well. Being the interdisciplinary the main feature of it, CGA results an useful investigation tool towards the frail elderly.

CGA is acquiring interest in geriatric oncology for two main reasons: first of all, for the need to distinguish the features linked to the geriatrics syndromes from those ones which are strictly connected to the cancer pathology; secondly, for its potential prognostic value related to these clinically complex patients.

A Multidimensional Prognostic Index (MPI) based on a CGA has been recently developed in hospitalized patients; it was observed that a more severe MPI is positively associated to an high risk of mortality and the prognostic value of CGA was confirmed by this index.

Aim: the aim of the present study was to collect a sample of elderly cancer patents in order to:

- 1) propose the methodology of CGA using the domains of MPI and valuate its validity - which has already been assessed in geriatric patients with acute pathology or reemerging chronic pathology - and if it maintains its prognostic value in geriatric cancer patients too;
- 2) evaluate the 6-month mortality (as regards to the date recruitment) and the possible relationship between mortality and the worsening on MPI domains, or the severity of MPI itself;
- 3) verify the relationship between the domains not included in MPI scales and a major MPI severity.
- 4) identify other possible prognostic mortality factors associated to the parameters not included in the MPI development and validation.

Materials and Methods: the study population included 160 patients with cancer aged ≥ 70 years admitted from the April 17th 2008 to the January 15th 2009 to the 3 Operative Units of Padua's Hospital (Geriatric Clinic, Geriatric Surgical Unit and Medical Oncology). It was provided an informed consent and then a complete CGA was evaluated for each one. The 160 items collected from the general features and from 14 geriatric assessment scales related to each patient were the following: ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire), MNA (Mini-Nutritional Assessment), ESS (Exton-Smith Scale), CIRS (Cumulative Illness Rating Scale- Comorbidity), VNS (Visual Numeric Scale), MMSE (Mini Mental State Examination), GDS (Geriatric Depression Scale), NPI (UCLA-Neuropsychiatric Inventory), CBI (Caregiver Burden Inventory), SR (Responsibility Scale), LPSV (Protection Level of the Life Space), ICA (Welfare Coverage Index). The observation period was of 180 days for the patients who were still alive or until the day of death for the dead ones.

Results: 160 patients were considered, but only 150 patients were included in the study (82 females and 68 males; mean age: 79.2 ± 5.6 years, range: 69-93; mean education: 6.4 ± 3.7 years, range: 0-19). The main sites of primitive cancer were: colon (30%), breast (22%) and lung (17%).

In relation to the different grades of MPI the sample were classified as following: 54% with low MPI, 76% with moderate MPI and 20% with severe MPI.

The 35.3% of the patients (n=53) died within the 6 months of observation against the 15.7% on the development and validation study; of these the 64.2% (n=34) were died in the first 90 days and the 35.8% (n=19) between the 90 and 180 days. It was observed a significant association between MPI and 6-month mortality (low MPI: 5.6% - moderate MPI: 44.7% - severe MPI: 80%; $p < 0.0001$).

Furthermore it was detected a significant association between MPI and the following features: age, weight, BMI, numbers of drugs, social condition ("Living alone" and "Institutionalized"), admission to the Geriatric Clinic; in fact this Unit presented the major percentage of deaths compare to the Geriatric Surgical Unit and the Medical Oncology, 49.1%, 7.5%, and 43.4% ($p < 0.0001$), respectively. There was no significant association between MPI and: educational level, sex, height and BSA.

A most severe MPI resulted associated with the worsening of the following scales: MNA, ADL, IADL, CIRS-SI, CIRS-CI, ESS (MPI domains) and MMSE, VNS, GDS, CBI, NPI, SR (not included in MPI domains). No significant association was found between MPI and SPMSQ and between MPI and LPSV and ICA.

An agreement between the estimated mortality and the observed mortality was not found in the severe MPI (HR = 1.553; IC 95% = 0.904-2.669; observed mortality = 0.800; $\Delta = 0.753$) compare to low and moderate MPI (HR = 0.056; IC 95% = 0.018-0.173; observed mortality= 0.056; $\Delta = 0.000$ e HR = 0.584; IC 95%= 0.415-0.823; observed mortality= 0.447; $\Delta = 0.137$, respectively). Independently from MPI, it was observed a significant association between mortality risk and: MNA, ADL, IADL, CIRS-SI, CIRS-CI, ESS, SPMQ (MPI domains) and VNS, GDS, CBI, NPI. Sex, educational level, MMSE, number of drugs, social condition and social scales (SR, LPSV, ICA) were not significantly associated with mortality risk.

Conclusions: from the present study emerges that MPI (derived from a CGA) shows a significant prognostic value in the cancer elderly patients, although it seems to overestimate the mortality risk. An higher mortality in the considered sample - than in the MPI development or validation cohort - was remarkable as well; these data confirm the severity of cancer in geriatrics. Mortality was significantly associated with higher MPI grade and a worsening in all the domains of MPI, with the exception of SPMSQ. Furthermore, It was detected a significant association between the MPI severity and the admission to the Geriatric Unit and also between severe MPI and the mortality within 6-month.

As regards to the considered domains (not included in the MPI), it was possible registered a positive association between severe MPI and MMSE, VNS, GDS, CBI, NPI and SR.

The analysis among all the parameters evaluated and the association of the mortality risk showed a significant association between the worsening of all the variables considered and an higher mortality risk, except for sex, educational level, height, number of drugs, social condition and MMSE.

In spite of the still small number of the subjects valuated, the sample was sufficiently high to confirm the validity of MPI in oncology.

CAPITOLO 1

INVECCHIAMENTO E FRAGILITA'

1.1 Introduzione

L'invecchiamento della popolazione è un fenomeno che sta interessando sia i paesi industrializzati che quelli in via di sviluppo, in conseguenza allo allungamento della durata media della vita e della concomitante riduzione delle nascite. Nei paesi industrializzati, i 203 milioni di anziani del 1990 aumenteranno del 76%, raggiungendo i 358 milioni nel 2030. I paesi in via di sviluppo dovranno affrontare una transizione ancora più drammatica: tra il 1990 ed il 2030 è previsto un aumento del 250% della popolazione anziana, dagli attuali 285 milioni a circa 1 miliardo (Baldereschi, Di Carlo, Maggi e Inzitari, 2004). Se si considera, inoltre, che il miglioramento delle cure potrebbe portare ad un aumento della sopravvivenza, il numero di casi potrebbe anche essere superiore a quello stimato (McDowell, 2001). Le figure sottostanti (Figura 1A e 1B) mostrano le percentuali del progressivo invecchiamento della popolazione di ultra-sessantenni e di ultra-ottantenni in Italia, Francia, Cina India e Nigeria.

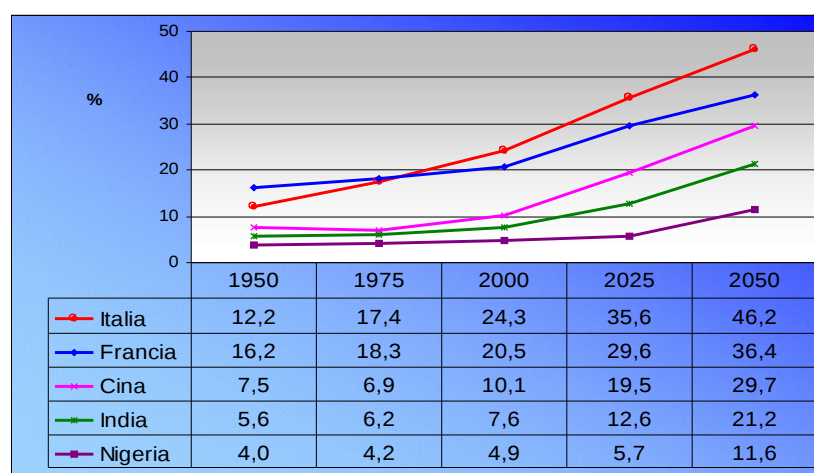


Figura 1A. Percentuale di popolazione (osservata e proiettata) con più di 60 anni in Italia, Francia, Cina, India e Nigeria, 1950-2050

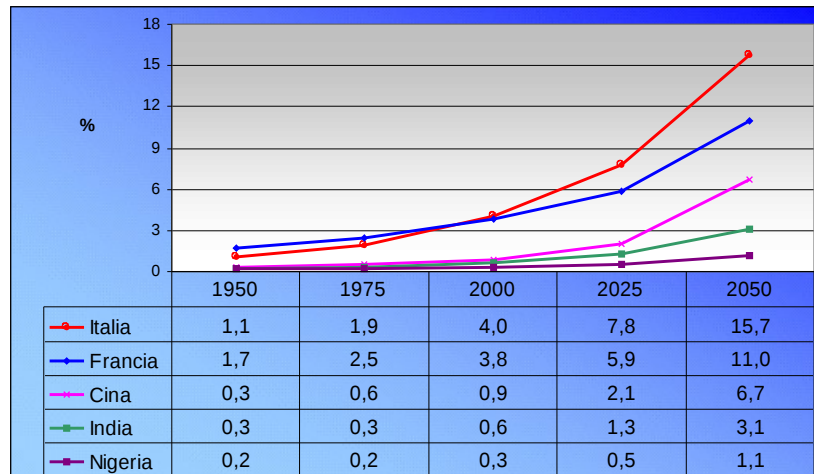


Figura 1B. Percentuale di popolazione, osservata e proiettata, con più di 80 anni in Italia, Francia, Cina, India e Nigeria, 1950-2050.

L'invecchiamento è un processo altamente individualizzato. Esso riflette un fenomeno biologico caratterizzato da continuità temporale, modulabilità ed eterogeneità; quest'ultima caratteristica è determinata dagli effetti che i fattori fisici, psichici, sociali ed economici, nel corso della vita, hanno indotto nella persona anziana, condizionando in maniera importante il processo di invecchiamento stesso. L'invecchiamento può essere influenzato da molteplici fattori e da diverse caratteristiche come ad esempio le componenti genetiche del soggetto, le quali possono caratterizzare la longevità modulando le risposte biologiche nei confronti degli eventi stressanti che intervengono nel corso della vita (Seripa et al., 2006).

L'invecchiamento della popolazione ha determinato un importante incremento di soggetti considerati "fragili". A proporsi sempre più all'attenzione di chi lavora nei servizi e nelle strutture sanitarie è infatti l'anziano fragile, entità clinica individuata e descritta dalla medicina geriatrica negli ultimi 15-20 anni. La fragilità sembrerebbe colpire una percentuale significativa della popolazione anziana, e soprattutto di quella più anziana, generando un forte impatto sul nostro "welfare", per la grande necessità di rispondere ai bisogni assistenziali (e non solo) che ne conseguono. Clinici, ricercatori e letteratura medica hanno mostrato

un crescente interesse nei confronti della fragilità. Tuttora si rileva una certa incertezza riguardante il suo concetto e la sua definizione. La letteratura sull'argomento ha proposto diverse definizioni di fragilità. La definizione identificata come ampiamente condivisa asserisce quanto segue: *“l'individuo fragile è un soggetto di età avanzata o molto avanzata, affetto da multiple patologie croniche, clinicamente instabile, frequentemente disabile, nel quale sono spesso coesistenti problematiche di tipo socio-economico, quali soprattutto solitudine e povertà”* (Ferrucci et al., 2001). In questa descrizione Ferrucci e collaboratori (2001) individuano diversi domini- in interazione tra loro- che vanno a caratterizzare l'anziano fragile, quali:

- a) stato socio-ambientale critico
- b) ridotta autonomia funzionale
- c) invecchiamento avanzato
- d) coesistenza di malattie croniche
- e) polifarmacoterapia

Questo complesso quadro evidenzia la presenza, nell'individuo anziano, di uno stato di maggiore vulnerabilità. Infatti quando una malattia insorge nell'anziano, essa non va a colpire un organismo nel pieno della sua integrità psicofisica, in condizioni di massima capacità di reazione e risposta, come quello di un giovane-adulto, ma un organismo in una fase più o meno avanzata del suo declino, spesso interessato da altri stati patologici, in condizioni di minore efficienza, che lo espongono ad un maggior rischio di complicanze. La figura 2 mostra la complessità del soggetto anziano malato rispetto al giovane adulto.

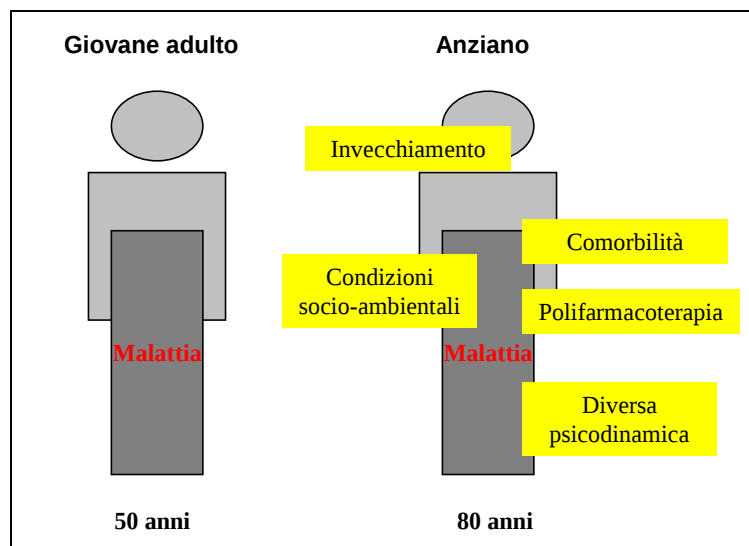


Figura 2. *Complessità del paziente anziano malato rispetto al giovane-adulto*

Esiste ampio accordo sul fatto che la fragilità sia l'espressione di una estrema precarietà omeostatica dell'organismo anziano; infatti, si riscontra in esso una simultanea compromissione di più sistemi anatomico-funzionali indotta dal sommarsi (unitamente agli effetti dell'invecchiamento) dei danni conseguenti ad uno stile di vita inadeguato e a malattie in atto o subite nel corso della vita (Cohen et al., 2003; Hogan et al., 2003). Le ragioni appena elencate descrivono i motivi per cui l'anziano fragile è un paziente che si lascia caratterizzare per l'incapacità di reagire efficacemente ad eventi che turbano il suo già precario equilibrio, quale ad esempio il riacutizzarsi di una malattia cronica, un evento traumatico sia di natura fisica che psichica, un intervento terapeutico inappropriato. Tanto maggiore è il grado di fragilità, tanto maggiore è il rischio che fattori (anche banali) inneschino, in breve tempo, una catena di eventi ad esito catastrofico.

1.2 Aspetti clinici della Fragilità

La letteratura sull'argomento (Fried, 2001; Covinsky et al., 2003; Rockwood et al., 2004) è concorde nel riferire alla condizione di fragilità:

- ❑ maggiore suscettibilità a sviluppare malattie acute che si manifestano con aspetti clinici atipici come confusione mentale, instabilità posturale e cadute, incontinenza urinaria;
- ❑ ridotta capacità motoria;
- ❑ elevato rischio di eventi avversi;
- ❑ lenta capacità di recupero;
- ❑ continua richiesta di intervento medico, ripetute ospedalizzazioni, necessità di assistenza continua nel tempo.

E' stato ampiamente evidenziato (Balducci e coll., 2000) che spesso in tale condizione si rileva una ridotta capacità funzionale che si riflette in una o più dipendenze nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana (misurate attraverso le Activities Daily Living e le Instrumental Activities Daily Living rispettivamente ADL e IADL), tre o più comorbidità, una o più sindromi geriatriche quali: demenza, delirium, depressione, cadute, incontinenza, ecc. Si possono, inoltre, presentare fluttuazioni rapide dello stato di salute anche nell'ambito della stessa giornata, con tendenza a sviluppare complicanze che spesso precludono una capacità di recupero rapida e completa. In sintesi, la fragilità può essere definita come un naturale e progressivo accumulo di deficit età-associati, di natura biologica, funzionale e sociale.

1.3 Le Qualità ed i Criteri Specifici della Fragilità nell'anziano

I clinici sono generalmente d'accordo nel sostenere l'utilità del concetto di fragilità. In un sondaggio che ha preso in considerazione 356 professionisti sanitari canadesi ha rilevato che il concetto di fragilità comprendeva essenzialmente tre qualità:

- 1) un elevato stato di rischio o di vulnerabilità
- 2) un precario equilibrio tra richieste e capacità di fronteggiarle
- 3) una disabilità imminente o attuale.

Da un'analisi della letteratura sull'argomento emerge che oltre alle citate proprietà legate alla fragilità ci siano dei criteri che ben definiscono il concetto di fragilità; a tal proposito Fried e collaboratori (2001) hanno individuato dei criteri specifici di fragilità - sulla base delle caratteristiche fisiche che caratterizzano il paziente anziano - i quali determinerebbero un quadro noto come "sindrome fisiopatologica specifica" e sono i seguenti:

- perdita di peso non intenzionale del 5% rispetto all'anno precedente;
- astenia e facile affaticabilità riferita dal soggetto;
- appartenenza alla categoria con più basso livello di attività fisica;
- appartenenza alla categoria con più bassa velocità del cammino in un percorso di 4,5 m (stratificato per sesso e altezza);
- appartenenza alla categoria con più bassa forza muscolare della mano misurata mediante hand- grip (stratificata per sesso).

La presenza di almeno 1 o 2 criteri individuati identifica l'anziano a rischio di fragilità. Tali criteri sembrerebbero predire un maggior numero di cadute accidentali, disabilità nelle ADL, ripetute ospedalizzazioni, maggior rischio di morte a 3 anni e potrebbero influenzarne il trattamento. Altri studi suggeriscono come accanto alle caratteristiche fisiche che caratterizzano l'anziano fragile si associno altre condizioni cliniche e problematiche socio-economiche (Hildebrand et al., 1997; Vanitallie et al., 2003; Ferrari et al., 2003; Cherubini et al., 2004).

Winograd et al., (1991) - a differenza di Fried e collaboratori (2001) - individuano delle categorie più "estese" (Tabella I) ed in quanto tali permettono di identificare più accuratamente l'anziano fragile. Esse riguardano la sfera psicologica, fisica, biologica, socio-economica.

Tabella I. Criteri di fragilità (Winograd et al., 1991)

CRITERI DI FRAGILITA'	
<input type="checkbox"/> Accidenti cerebro-vascolari	<input type="checkbox"/> Incontinenza
<input type="checkbox"/> Malattie croniche disabilizzanti	<input type="checkbox"/> Malnutrizione
<input type="checkbox"/> Confusione	<input type="checkbox"/> Polifarmacoterapia
<input type="checkbox"/> Dipendenza nelle ADL	<input type="checkbox"/> Alterazioni pressorie
<input type="checkbox"/> Depressione	<input type="checkbox"/> Allettamento
<input type="checkbox"/> Demenza	<input type="checkbox"/> Limitazioni
<input type="checkbox"/> Cadute	<input type="checkbox"/> Alterazione del sensorio
<input type="checkbox"/> Ridotta mobilità	<input type="checkbox"/> Problemi socio-economici e familiari

In un sondaggio rivolto a 62 geriatri americani (Fried, Ferrucci, Darer, Williamson, Anderson, 2004) circa la metà di essi ha citato le seguenti (Tabella II) come caratteristiche della fragilità, oltre a quelle proposte da Winograd e collaboratori (1991).

Tabella II. Criteri di fragilità (Fried et al., 2004)

CRITERI DI FRAGILITA'	
<input type="checkbox"/> Delirium	<input type="checkbox"/> Anoressia
<input type="checkbox"/> Debolezza generalizzata	<input type="checkbox"/> Disordine dell'andatura
<input type="checkbox"/> Età molto avanzata	<input type="checkbox"/> Frattura dell'anca
<input type="checkbox"/> Piaghe da decubito	<input type="checkbox"/> Dipendenza generalizzata
<input type="checkbox"/> Perdita di peso	<input type="checkbox"/> Paura di cadere

La fragilità è spesso l'epifenomeno di un paziente che presenta comorbidità mentre la disabilità ne è una conseguenza (Extermann, 2000). La comorbidità viene intesa come presenza di più patologie nello stesso individuo, che nel soggetto anziano si manifestano in modo atipico, dando origine ad un quadro d'insieme caratterizzato da deficit funzionali, fisiologici, psicologici e sociali. Nell'anziano spesso si assiste ad una condizione caratterizzata da instabilità reversibile ma arrivare ad una disabilità può risultare un processo assai rapido e talvolta inesorabile. E' necessario, quindi, ricercare delle aree sulle quali intervenire prima che tale equilibrio venga a mancare ed evitare i fattori che

possano destabilizzarlo. Ciò risulta di fondamentale importanza sia in quanto azione di prevenzione che di terapia della fragilità: nel primo caso andando ad agire sui parametri che possono ritardarne la comparsa (prevenzione) e, qualora presente, evitare il suo declino verso la disabilità (terapia).

Nonostante la crescente attenzione nei confronti dell'anziano fragile, esso storicamente è stato ignorato dalla medicina tradizionale per due ordini di motivi: in primo luogo, in quanto considerato scientificamente poco interessante e non gratificante, perché di fatto non guaribile (piano professionale); in secondo luogo perché si ritiene comunemente che ogni possibile intervento rivolto ad un soggetto "scomodo e disturbante" sia destinato a fallire, in quanto incapace di reagire efficacemente ad eventi che possano turbare il suo equilibrio (piano operativo).

Ne deriva per il medico e per le figure professionali, che si occupano dell'anziano, la necessità di valutare il paziente in tutte le "dimensioni critiche" che coinvolgono l'utente geriatrico, poiché è solo attraverso un approccio globale (olistico) che si può garantire il massimo beneficio preventivo e terapeutico.

Dal punto di vista operativo, nei confronti di un paziente così complesso, la medicina geriatrica si è proposta di utilizzare una metodologia di valutazione multidimensionale e pluri-professionale, e di creare una rete integrata di assistenza continuativa per ottenere migliori outcomes in termini trattamento, qualità di vita e di sopravvivenza.

1.4 Domini critici della fragilità

Il modello concettuale di definizione della fragilità adottato, ad esempio con una eccessiva enfasi data ad alcune caratteristiche (ad es. solo fisiche), potrebbe influenzare il precoce riconoscimento di tale sindrome in alcuni soggetti, ad esempio con una discreta performance fisica ma gravati da una componente cognitivo-depressiva importante.

Se la fragilità è vista solo come una sindrome fisica, tutte le componenti devono avere un legame plausibile con il sottostante percorso biologico. I criteri ampiamente utilizzati - come già asserito - includono dimagrimento (perdita di peso, sarcopenia), debolezza, lentezza, indebolimento/spossatezza (povera resistenza/sopportazione), scarsa attività. C'è anche un forte razionale per l'inclusione di componenti addizionali all'interno della fragilità quali stato cognitivo e tono dell'umore. Essi sembrerebbero influenzati dagli stessi processi biologici che condurrebbero alle manifestazioni cliniche della fragilità "fisica". Ad esempio, l'infiammazione cronica sembrerebbe giocare un ruolo centrale nella patogenesi della fragilità (Walston, McBurnie, Newman, et al. 2002).

Aumentati livelli di citochine e di markers dell'infiammazione sono anche associati sia ad uno score più basso al Mini Mental State Examination (Ravaglia, Forti, Maioli, et al. 2005) che ad un incrementato rischio di sviluppare demenza (Engelhart, Geerlings, Meijer, et al. 2004; Wilson, Finch, Cohen, 2002).

Specifici aspetti del declino cognitivo come la velocità psicomotoria sono associati alla fragilità. Come ci sono delle comuni basi biologiche della fragilità, allo stesso modo, possono esserci numerose modalità parallele che ne conducono lo sviluppo. La fragilità che si manifesta con deficit cognitivo potrebbe differenziarsi, nell'evoluzione, dalla fragilità che comincia con componenti fisiche. Clinici, familiari e spesso anche le stesse persone anziane, percepiscono aspetti dell'umore, quali ad esempio l'apatia, come il risultato della fragilità fisica (Studenski, Hayes, Leibowitz, et al. 2004). Ad ogni modo, la relazione è spesso bi-direzionale. La sintomatologia depressiva predice il declino delle funzioni fisiche (equilibrio, velocità del cammino) (Penninx et al. 1998) e le persone anziane che presentano una compromissione di queste ultime sono spesso depresse o sviluppano nel tempo depressione. Una serie di anomalie delle citochine infiammatorie sono state rilevate nei pazienti affetti da depressione maggiore, pattern di manifestazione simile alla fragilità nelle persone anziane

(O'Brien, Scott, Dinan, 2004). Sebbene la depressione non venga inclusa come una delle caratteristiche principali nel modello della fragilità ampiamente riconosciuto, gli items che derivano dalle scale di depressione sono state utilizzate nella pratica clinica per misurarne una delle caratteristiche: la stanchezza (Fried, Tangen, Walston, et al. 2001).

1.5 Quali differenze tra Fragilità ed Invecchiamento?

Molti degli attributi che vengono utilizzati per definire la fragilità sono applicabili al processo di invecchiamento, tanto che una netta distinzione tra invecchiamento e fragilità risulta a volte difficile, particolarmente nelle età estreme.

Quando le persone invecchiano mediamente accumulano disabilità in multipli domini e diventano sempre più vulnerabili ad outcomes avversi (Bergman et al., 2007). Questo processo di vulnerabilità e declino è inevitabilmente correlato al processo di invecchiamento (Fried et al., 2004). Diversi studi hanno dimostrato come alcuni gradi di perdita funzionale siano inevitabili nei soggetti molto anziani (Gondo, Hirose, Aray et al., 2006). Ad esempio, quasi tutti i centenari hanno almeno qualche deficit funzionale. Solo nove dei 138 centenari valutati nello studio "*AKEntAnnos. Sardinia Study of Extreme Longevity*" avevano ottenuto il punteggio massimo raggiungibile su un test standard delle funzioni muscolari agli arti inferiori (Deiana, Ferrucci, Pes et al., 1999). Se la fragilità fosse semplicemente il prodotto dell'impatto cumulativo dei cambiamenti fisiologici età-correlati e delle patologie sub-cliniche o cliniche, la fragilità potrebbe essere un sinonimo di questi concetti esistenti e di discutibile valore aggiunto.

Ma il concetto di fragilità può aiutare nella comprensione dell'eterogeneità del declino funzionale osservato con l'invecchiamento. L'età cronologica da sola è solamente una delega approssimativa alla vulnerabilità della persona ad outcomes avversi. Alcune persone sembrano essere fragili all'età di 70 anni, mentre altri acquisiscono questo stato successivamente. Se il concetto di fragilità permette una

più diretta quantificazione della vulnerabilità, allora essa potrebbe avere molte potenziali applicazioni nella ricerca gerontologica e nella pratica geriatrica. Una variabile di suscettibilità potrebbe dipendere dai tratti genetici e da fattori di rischio comportamentali, ambientali e sociali. Alcuni studi hanno riportato che una misura di fragilità - comprendente un diverso range di deficits quali limitazioni funzionali, morbilità, stato psicosociale e abilità cognitiva - risulta essere un migliore predittore di autonomia, istituzionalizzazione e mortalità rispetto alla sola età cronologica (Rockwood et al., 2006; Schuurmans et al., 2004). Di contro, altri studi suggeriscono come alcuni o tutte le manifestazioni della fragilità sono causate da un sottostante processo separato dall'invecchiamento, ma molto probabilmente si sviluppano e progrediscono con l'invecchiamento stesso (Walston, McBurnie, Newman et al., 2002).

Il meccanismo proposto conduce ad un danno multisistemico che tende ad emergere come cluster di sintomi e disabilità che possono essere identificate come parte di una sindrome. Gli elementi della sindrome sono legati in una catena fisiopatologica che genera una spirale verso il basso, che funge anche da criterio per la sua diagnosi. L'identificazione del processo sottostante può offrire l'opportunità di intervenire, alterandone il suo corso (Fried, Walston, 2003).

1.6 Relazione tra Fragilità e Declino Cognitivo nel paziente anziano

Con l'età, in media, le persone mostrano sia declino delle funzioni cognitive che della "forma fisica" - caratteristiche riconosciute come un indice di incrementata fragilità. È importante però capire la relazione esistente tra la fragilità e gli outcomes di salute quali lo stato cognitivo che incrementa gli "health costs" e riduce notevolmente la qualità della vita. Samper-Ternent e collaboratori (2008) hanno ipotizzato una stretta relazione tra fragilità e deficit cognitivo; infatti secondo quanto rilevato i soggetti fragili sarebbero esposti ad un più alto rischio di sviluppare nel tempo declino cognitivo rispetto alle persone non fragili o in

condizione di pre-fragilità. Tale studio ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra fragilità e successivo-progressivo declino cognitivo lungo un periodo di dieci anni (Figura 3).

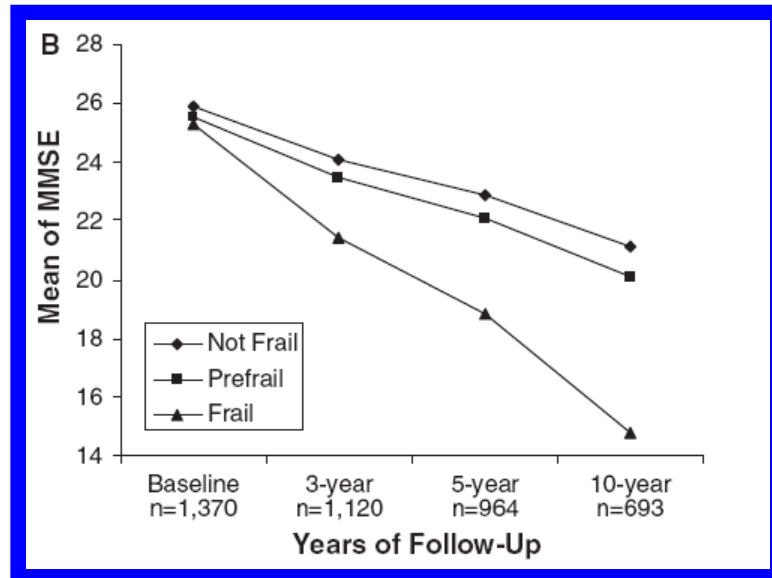


Figura 3. Declino cognitivo, misurato attraverso MMSE, associato allo stato di fragilità. Punteggio corretto mediante coefficienti di correzione in funzione della età e scolarità

Dalla figura si può osservare come i soggetti appartenenti alla categoria “fragilità” mostravano un declino più veloce e severo rispetto al gruppo dei “non fragili” e “pre-fragili”. Nello studio emerge, inoltre, che il rischio di sviluppare compromissione cognitiva ($MMSE < 21$) per i soggetti fragili era di 1,3 volte maggiore rispetto ai non fragili.

Un recente studio (Buchman, Boyle, Wilson et al., 2007) ha valutato un campione di circa 820 soggetti al fine di indagare la relazione esistente tra funzioni cognitive e stato di fragilità durante un periodo di 3 anni di follow-up. I risultati emersi mostrano che il rischio di sviluppare malattia di Alzheimer si era circa 2,5 volte in più quando la fragilità si presentava alla baseline (Buchman, Boyle, Wilson et al., 2007). Altri studi hanno mostrato come le alterazioni di alcune aree cerebrali (corteccia motoria primaria e supplementare, substantia nigra e striatum) siano particolarmente associate alle modificazioni delle componenti della fragilità,

come ad esempio la perdita di peso e l'andatura rallentata (Camicoli, Howieson, Oken, et al., 1998; Marquis, Moore, Howieson et al., 2002). Questi risultati suggeriscono che il declino cognitivo e la fragilità potrebbero avere delle basi eziologiche comuni; suggeriscono, inoltre, la possibilità che cambiamenti del sistema neurale - deputato al controllo delle funzioni motorie, del metabolismo e della fatica - potrebbero essere presenti nella condizione di fragilità. Ulteriori studi sono necessari per stabilire la relazione esistente tra processi biologici, cognitivi e psicologici e la fragilità.

CAPITOLO 2

LA VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

2.1 La Valutazione Multidimensionale

La popolazione anziana presenta spesso una variabilità più ampia rispetto al giovane adulto nella manifestazione di malattia, nel suo decorso e nella relativa risposta terapeutica. Per tale ragione, l'approccio diagnostico ed il trattamento devono essere spesso il più possibile "personalizzati". L'attenzione del medico e di tutti gli operatori geriatrici dovrebbe essere rivolta non solo alla malattia (o più malattie presenti contemporaneamente) ma anche alle variazioni funzionali, psichiche e sociali che la malattia ha indotto in quel determinato paziente.

Di fronte ad un paziente così complesso, la metodologia di studio e di definizione diagnostica più appropriata risulta essere la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VMD). Essa è considerata un valido strumento della medicina geriatrica che lo ha elaborato e validato. La VMD non si limita al solo momento valutativo-diagnostico ma dal punto di vista operativo si estende anche alla gestione del paziente. Rubenstein (1984) è stato uno dei primi a dimostrare la validità della VMD, come il metodo più adeguato di approccio all'anziano in quanto permette di eseguire la valutazione qualitativa e quantitativa degli aspetti psicologici, sociali e funzionali e la loro integrazione con gli aspetti medico-clinici che l'eventuale malattia presenta nel singolo paziente anziano. Solomon (1988) asserisce che è una metodica *".. con la quale vengono identificati e spiegati i molteplici problemi dell'individuo anziano, vengono valutate le sue limitazioni e le sue risorse, vengono definite le sue necessità assistenziali e viene elaborato un programma di cura complessiva per commisurare gli interventi a tali necessità.."*.

La VMD viene infatti definita come un processo diagnostico multidimensionale, interdisciplinare, che ha come obiettivo quello di determinare i bisogni clinici dell'anziano fragile al fine di sviluppare una valutazione globale del paziente, pianificare trattamenti e follow-up adeguati (Ferrucci et al., 2001). Questa metodica è risultata essere particolarmente utile ed indicata nell'anziano fragile. Di seguito (Figura 4) sono riportate le caratteristiche della VMD.

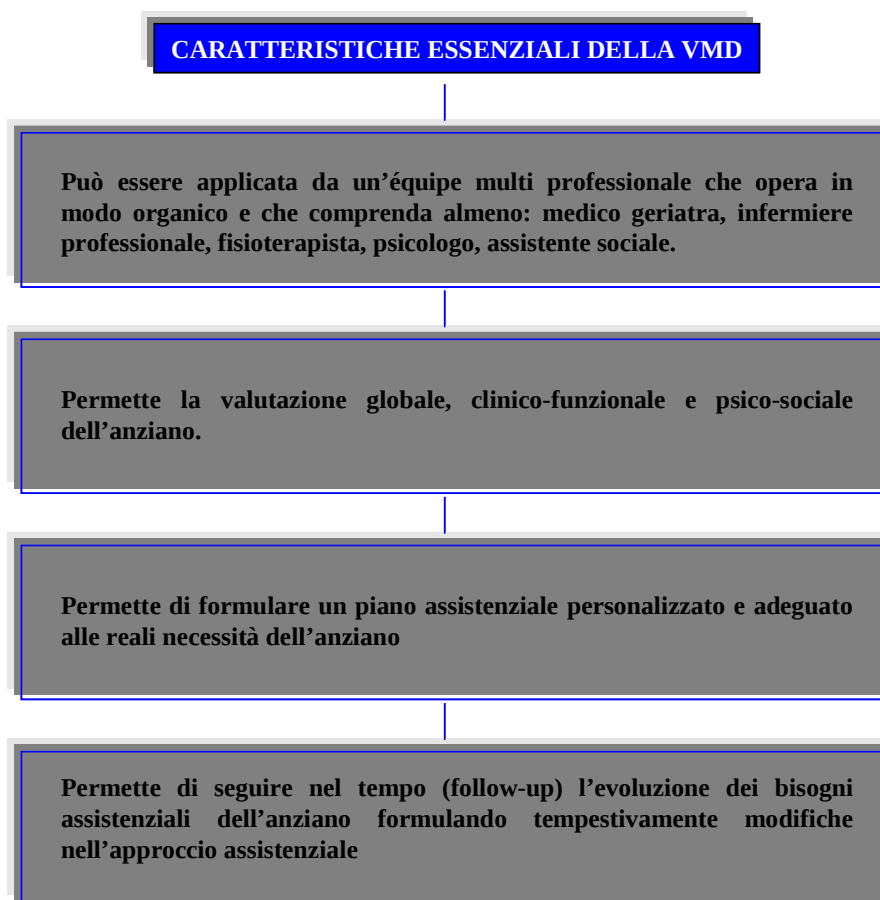


Figura 4. *Caratteristiche essenziali della VMD Geriatrica*

Qualora venga effettuata nello stesso paziente ad intervalli regolari, e non solo quando compare un nuovo problema, essa rappresenta uno strumento in grado di:

- 1) verificare l'efficacia degli interventi terapeutici ed assistenziali;
- 2) identificare precocemente le modificazioni dello stato di salute;
- 3) individuare i primi segni di un'evoluzione verso la fragilità.

Tale metodica si avvale dell'utilizzo di diverse scale cliniche, di semplice e rapida somministrazione, diffuse e confrontabili in diversi campi di applicazione.

Le aree della Valutazione Geriatrica Multidimensionale

La VMD geriatrica si focalizza nell'individuazione di specifiche aree che caratterizzano lo stato funzionale del paziente (Figura 5): stato fisico, stato cognitivo-affettivo, stato funzionale, stato socio-economico e condizioni ambientali.

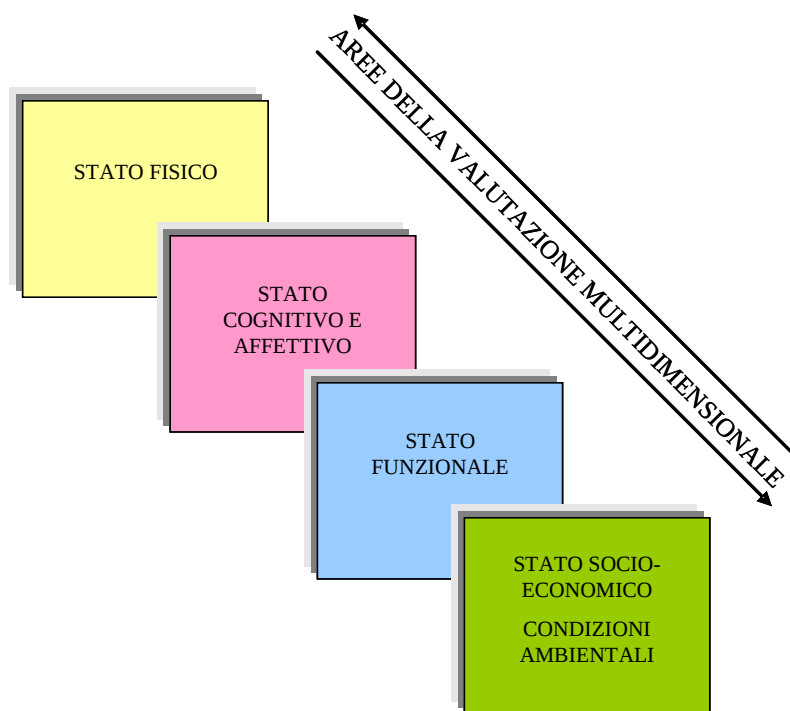


Figura 5. *Aree della valutazione multidimensionale*

2.2.1 Stato fisico

La valutazione dello stato fisico rappresenta il primo step di intervento; l'obiettivo è quello di individuare le malattie presenti, le sindromi geriatriche associate, la loro gravità ed il loro impatto sullo stato di salute del soggetto anziano.

2.2.2 Stato cognitivo

La valutazione dello stato cognitivo ed affettivo si rileva necessario per comprendere quanto i disturbi e le patologie della cognitiv  e del tono dell'umore (demenza, deterioramento cognitivo generale, depressione rispettivamente) rappresentano una realt  di comune riscontro nella popolazione geriatrica, con conseguenze rilevanti sullo stato di salute dell'individuo.

2.2.3 Stato funzionale

La valutazione delle capacit  funzionali residue del paziente e l'identificazione dei fattori che le condizionano rappresenta l'elemento cruciale della VMD. Infatti peculiarit  dell'anziano   lo stretto rapporto tra malattia, perdita di capacit  funzionale di base e strumentale della vita quotidiana, (dipendenza e perdita dell'autonomia). Questi fattori condizionano in maniera importante e negativa la qualit  di vita del paziente.

2.2.4 Stato socio-economico e condizioni ambientali

La valutazione del fattore economico e del supporto sociale si rivela fondamentale come anche lo screening delle condizioni ambientali in cui l'anziano vive. Queste misure offrono degli indicatori di idoneit  tra lo stato funzionale del soggetto e di programmazione degli interventi necessari a limitare la disabilit  o a prevenirla.

2.2.5 Altre aree della valutazione multidimensionale

Unitamente alle aree di indagine sopra elencate vengono spesso presi in considerazione altri parametri che rendono pi  completa la VMD quali: lo stato nutrizionale, la comorbidit , l'alterazione di alcuni parametri di laboratorio, il numero di farmaci assunti e le possibili interazioni, la presenza di sindromi geriatriche che, spesso, rappresentano le principali cause di un repentino aggravamento che inevitabilmente influenza in maniera negativa il quadro clinico

e la prognosi del paziente. La VMD viene utilizzata in diversi contesti sia assistenziali e clinici che di ricerca. Molteplici sono gli studi condotti in differenti ambiti assistenziali - come ad esempio in ospedale per acuti, nelle RSA e a domicilio - i quali hanno dimostrato l'efficacia di tale metodologia anche per il fatto di essere caratterizzata da un elemento fondamentale, ovvero l'interdisciplinarietà. Nella VMD infatti risulta indispensabile il lavoro in équipe; la sua applicazione prevede l'intervento contemporaneo - su ciascun paziente - di diverse figure professionali, rendendo in questo modo possibile la definizione dei problemi e la definizione di un piano di assistenza specifico per ogni paziente.

La gestione del paziente anziano attraverso questa metodologia permette di ottenere risultati e vantaggi evidenti che si traducono in: riduzione di morbilità, mortalità, disabilità e miglioramento soggettivo ed oggettivo della qualità della vita (Stuck et al., 1993).

2.3 Gli obiettivi della VMD

La VMD geriatrica si propone di identificare le modificazioni dello stato di salute dell'individuo rilevando segni precoci ed indicatori di un'evoluzione verso la fragilità; si pone inoltre l'obiettivo di valutare la prognosi ed indicare un programma di intervento altamente individualizzato (Figura 6). Gli interventi specifici permettono di ridurre la fragilità evitando, per quanto possibile, il suo declino verso la disabilità, cercando di ottimizzare le funzioni residue. Essa permette inoltre di seguire il paziente nel tempo e di verificare l'efficacia degli interventi terapeutici ed assistenziali applicati.

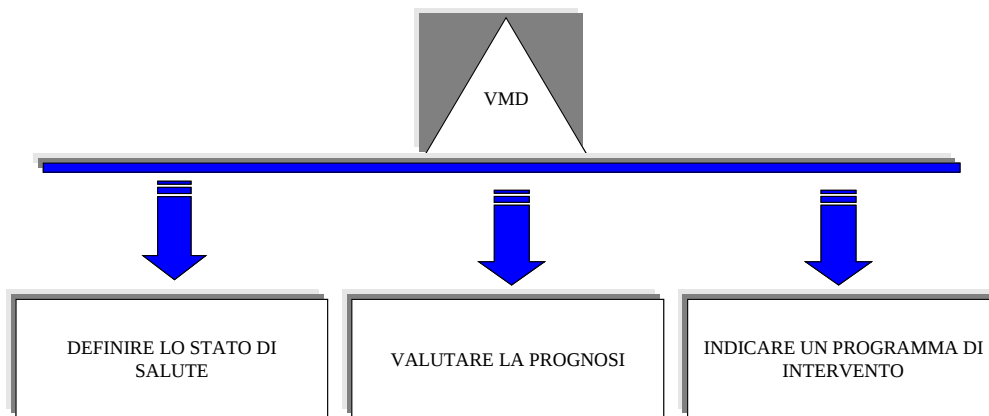


Figura 6. Obiettivi della VMD

A tal fine risulta di fondamentale importanza la presenza e l'operatività di una rete integrata di strutture e servizi (sia ospedalieri che territoriali) specificatamente progettati ed organizzati. In modo particolare è possibile quantificare e caratterizzare la gravità dell'area della non autosufficienza, consentendo una progressiva riorganizzazione dei servizi sulla base di stime realistiche delle risorse da impiegare. La VMD, inoltre, può fornire informazioni di carattere epidemiologico su larga scala, grazie all'elaborazione di banche dati che rendono confrontabili diverse esperienze cliniche ed operative, permettendo di identificare le necessità assistenziali della comunità di interesse attuali ed in proiezione. Wieland et al., (2003) hanno condiviso gli obiettivi appena descritti e presentati successivamente anche da Bernabei (2006), ma li hanno integrati con ulteriori aspetti clinici e non clinici che sono sintetizzati in Tabella III (Wieland et al., 2003).

Tabella III. *Obiettivi clinici e non clinici nella VMD*

OBIETTIVI CLINICI E NON CLINICI NELLA VMD
OBIETTIVI CLINICI
PROCESSO DI CURA Migliorando: <ul style="list-style-type: none">- accuratezza diagnostica- trattamento medico- gestione a lungo termine
OUTCOME DELLE CURE Migliorando: stato funzionale qualità della vita
CONTENIMENTI DEI COSTI DELLE CURE <ul style="list-style-type: none">- riducendo l'uso di servizi non necessari- prolungando la permanenza a casa
OBIETTIVI NON CLINICI
Condurre ricerche per determinare le caratteristiche di base e gli outcomes del trattamento

L'applicazione della VMD risulta efficace e vantaggiosa soprattutto in relazione agli anziani più fragili, ovvero quei soggetti a più alto rischio di scompenso funzionale in corso di evento acuto (Saltvedt et al., 2002).

A tal proposito, emergono importanti risultati, quali riduzione di morbilità, disabilità, mortalità e miglioramento della qualità della vita (Stuck et al., 1993). Tali dati hanno ricevuto ulteriori conferme in letteratura (Rubenstein, 1984, 2004) e, sulla base degli obiettivi individuati, permettono di identificare e definire i piani di intervento della VMD sintetizzati nei seguenti punti:

- 1) pianificare degli interventi mirati a ridurre l'ospedalizzazione;
- 2) preservare l'indipendenza funzionale, migliorando e mantenendo le funzioni residue;
- 3) migliorare il tono dell'umore e le carenze nutrizionali;
- 4) prevenire le sindromi geriatriche;
- 5) ridurre la percentuale di istituzionalizzazione;

- 6) ridurre la mortalità a breve termine;
- 7) ridurre i costi.

2.4 Gli strumenti della VMD

La VMD dispone di numerosi strumenti appositamente costruiti e validati anche in Italia. E' necessario sottolineare che gli strumenti con la quale essa viene tradizionalmente effettuata si rivelano solo parzialmente adeguati nell'anziano fragile per diversi ordini di motivi:

- ogni strumento è stato sviluppato e validato per esplorare una singola area (cognitività, tono dell'umore, stato nutrizionale, ecc.);
- gli strumenti sono puramente descrittivi in quanto analizzano lo stato della singola area esplorata senza risalire a fattori causali, non consentendo di acquisire le informazioni necessarie all'elaborazione ed attivazione del piano di cura/assistenza;
- la disponibilità di più strumenti per valutare ciascun area ha permesso che ogni operatore, ogni struttura o ambito assistenziale (domicilio, reparti, lungodegenza, RSA, ecc.) utilizzasse una propria batteria di test, rendendo con ciò impossibile seguire l'andamento nel tempo del paziente da parte delle persone chiamate ad assisterlo, valutare l'efficacia dei trattamenti, così come confrontare metodologie assistenziali diverse compiute sulla stessa tipologia di pazienti.

Da un punto di vista operativo la VMD si esegue somministrando al paziente le scale di valutazione specifiche (per esplorare: disabilità, stato cognitivo, comorbidità, nutrizione ecc.) e per condurre una completa VMD i diversi strumenti devono essere integrati tra loro.

Tali scale sono, come detto precedentemente, dei metodi validati in differenti tipologie di soggetti anziani, semplici e di rapida esecuzione.

Numerosi sono stati i tentativi di sviluppare metodologie multidimensionali geriatriche al fine di indagare le caratteristiche di fragilità dell'anziano, ma non è ancora presente unanime accordo sulle scale da utilizzare.

Esempi di Valutazione Multidimensionale Geriatrica prendono in considerazione i seguenti domini:

- età e sesso;
- supporto sociale;
- numero farmaci assunti;
- presenza di sindromi geriatriche;
- alterazioni di parametri laboratoristici;
- alterazioni della vista e dell'udito;
- attività di base e strumentale della vita quotidiana misurate rispettivamente dall'ADL (Activities of Daily Living; Katz et al., 1970) e IADL (Instrumental Activities of Daily Living; Lawton et al., 1969);
- valutazione dell'equilibrio e dell'andatura (Scala di Tinetti, Tinetti, 1986);
- stato cognitivo misurato mediante SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire; Pfeiffer, 1975) e MMSE (Mini Mental State Examination; Folstein, Folstein, McHugh, 1975);
- presenza o meno di depressione mediante GDS (Geriatric Depression Scale; Yesavage, Brink, Rose et al., 1983);
- stato nutrizionale con il MNA (Mini Nutritional Assessment; Vellas et al., 1999); misurazione del peso, del Body Mass Index (BMI) e Body Surface Area (BSA);
- comorbilità con la CIRS (Cumulative Illness Rating Scale; Conwell et al., 1993) e CCI (Charlson Comorbidity Index; Charlson et al., 1987);
- severità clinica misurata attraverso l'APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Knaus et al., 1985);

- rischio di sviluppare lesioni da decubito mediante EES (scala di Exton-Smith; Bliss et al., 1966);
- valutazione soggettiva del dolore percepito con la VNS (Visual Numeric Scale; Ritter et al., 2006);
- alterazioni comportamentali, attraverso NPI (UCLA- Neuropsychiatric Inventory; Cumming et al., 1994);
- carico del caregiver mediante CBI (Caregiver Burden Inventory; Novak et al., 1989);
- eventuale valutazione funzionale dell'attività svolta e della necessità di cure mediche, specifica per pazienti oncologici (Performance Status Scale) (Karnofsky et al., 1949);

2.5 Conclusioni

In letteratura emergono numerosi studi che hanno applicato la metodologia della VMD al fine di rilevare la relazione esistente tra patologie acute/croniche ed il declino dello stato funzionale. Un aspetto interessante della VMD è che differenti condizioni cliniche possono essere associate ad una peggiore prognosi e ad un maggiore rischio di mortalità. Alterazioni dello stato funzionale - declino fisico, psico-affettivo, socio-economico - si configurano come incipit di una serie di problematiche che avvicinano sempre più il paziente ad una prognosi infausta (Cohen et al., 1992). La diffusione della VMD ha permesso il consolidamento di un linguaggio comune tra i diversi comparti assistenziali, consentendo ai clinici di apprendere velocemente lo stato globale del paziente in riferimento agli outcomes derivanti dall'applicazione della metodologia in oggetto.

In sintesi la VMD si pone come uno strumento ideale nella pratica clinica e nella ricerca, risultando particolarmente utile nell'anziano fragile e consentendo la formulazione di un piano assistenziale adeguato ed altamente individualizzato.

CAPITOLO 3

FATTORI PROGNOSTICI DI OUTCOMES NEGATIVI E MULTIDIMENSIONAL PROGNOSTIC INDEX (MPI)

3.1 Introduzione

Fattori fisici, psichici e socio-economici possono condizionare in modo diverso il processo di invecchiamento. Essendo complessa la tipologia della popolazione anziana appare evidente come il decorso e la risposta terapeutica siano molto variabili rispetto alla controparte più giovane. Per una migliore gestione clinica, soprattutto nei soggetti di età avanzata (l'aspettativa di vita può essere direttamente influenzata dal piano di intervento organizzato) risulta di fondamentale importanza l'acquisizione di informazioni prognostiche del soggetto. In ambito geriatrico questo tipo di operazione risulta realizzabile anche utilizzando la VMD; attraverso quest'ultima sembra infatti possibile identificare meglio il rischio di mortalità e di differenziare l'approccio clinico relativo ad ogni soggetto.

3.2 Fattori prognostici di outcomes negativi

Diversi studi sono stati sviluppati al fine di identificare quali siano i domini della VMD geriatrica che possano predire con maggiore accuratezza l'elevato rischio di mortalità. Un indiscusso valore viene attribuito alle ADL e IADL come principali indicatori dello stato funzionale attraverso la valutazione dell'attività di base e strumentale della vita quotidiana.

Come evidenziato da Covinsky e collaboratori (1997) la perdita dell'indipendenza durante la malattia o la diminuzione dell'autonomia prima dell'evento acuto acquisiscono un valore prognostico negativo. L'importanza attribuita allo stato funzionale viene inoltre rinnovata dallo studio di Ponzetto e collaboratori (2003), i

quali prendono in considerazione sia lo stato funzionale che altri parametri (es., sesso maschile, comorbidità, presenza di una neoplasia), al fine di identificare quali tra essi possano essere considerati gli indicatori di mortalità a 6 mesi dopo l'ospedalizzazione. Dallo studio emerge che lo stato funzionale nelle IADL risulta essere il principale fattore predittivo negativo (Figura 7), mentre la comorbidità pur essendo un fattore di rischio non si riflette necessariamente in una prognosi infausta in termini di mortalità.

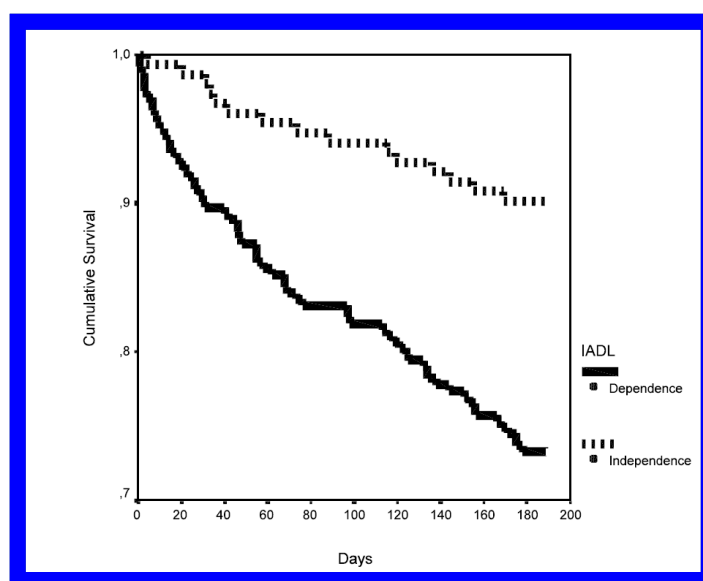


Figura 7. Curva di sopravvivenza cumulativa associata alle IADL
(Ponzetto et al., 2003)

Inouye et al., (1998) hanno Individuato - oltre allo stato funzionale- altri due predittori di mortalità a 90 giorni e a 2 anni; nello studio sono state identificate 3 variabili indipendenti che predicono una maggiore mortalità e che indagano i seguenti domini: stato funzionale, stato cognitivo e tono dell'umore che sono stati misurati rispettivamente attraverso:

- 1) IADL (qualsiasi dipendenza registrata);
- 2) MMSE (score < 20);
- 3) GDS (score \geq 7).

Mediante l'applicazione di tali scale in un campione di pazienti anziani ospedalizzati - 342 nello studio di sviluppo e 801 in quello di validazione - è stato individuato un indice prognostico stratificando un rischio progressivamente crescente di mortalità associato ad un peggioramento di tali domini. Sono stati individuati diversi livelli associati a differenti gradi di rischio di prognosi infausta (valutando la mortalità a 2 anni) (Figura 8):

- Basso rischio = 20% (nessun fattore di rischio funzionale).
- Rischio intermedio = 32% (1 fattore di rischio funzionale).
- Alto rischio = 60% (2 o 3 fattori di rischio funzionale)

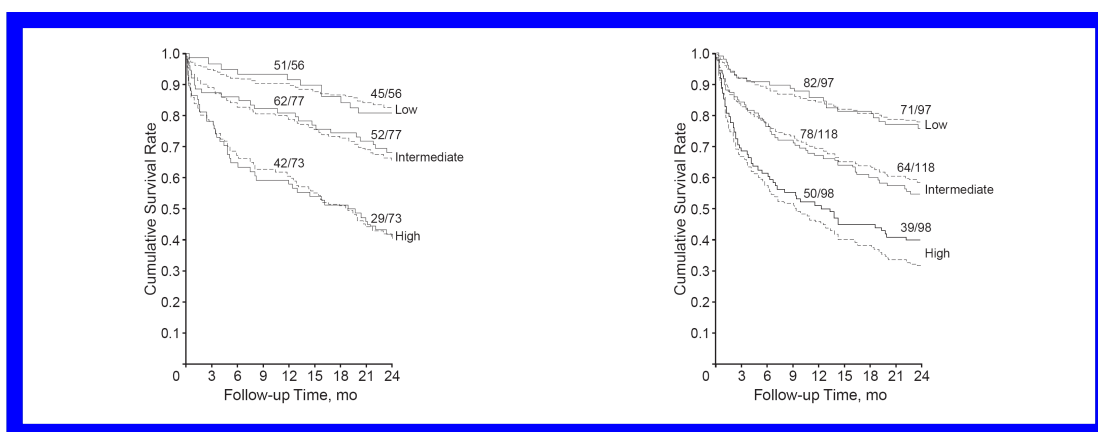


Figura 8. Curve di sopravvivenza cumulativa osservata e predetta per i tre livelli di rischio per la corte di sviluppo (a sinistra) e quella di validazione (a destra)

Un ulteriore tentativo di sviluppare un indice prognostico di mortalità a 4 anni è stato fornito dal contributo di Lee e colleghi (2006). Nello studio gli autori hanno tentato di sviluppare un indice prognostico al fine di identificare il rischio di mortalità a 4 anni in soggetti non ospedalizzati di età superiore ai 50 anni. L'aspetto fondamentale di questo ricerca risiedeva nel riconoscere l'importanza sia della comorbidità che dello stato funzionale come fattori di rischio associati ad una maggiore mortalità.

Sono stati presi in considerazione diversi parametri (Tabella IV) relativamente a quanto segue:

- a) informazioni demografiche (età, sesso);
- b) comorbidità (riferite a 6 condizioni cliniche);
- c) misure funzionali (attività di base della vita quotidiana).

Ad ogni dominio preso in considerazione è stato assegnato un punteggio che variava in base al rischio potenziale. I parametri presi in considerazione risultavano essere tutti associati ad aumentato rischio di mortalità.

Tabella IV. *Fattori di rischio per la mortalità a 4 anni in pazienti anziani non ospedalizzati (Lee et al., 2006)*

FATTORI DI RISCHIO PER LA MORTALITA' A 4 ANNI			
Fattori di rischio	Items	OR aggiustato (95% CI)	Punteggio
ETA'	60- 64	1.9 (1.4-2.5)	1
	65- 69	2.8 (2.1-3.7)	2
	70- 74	3.7 (2.8-4.9)	3
	75- 79	5.4 (4.1-7.1)	4
	80- 84	8.3 (6.3-11.0)	5
	≥ 85	16.2 (12.2- 21.6)	7
SESSO MASCHILE		2.0 (1.8-2.3)	2
COMORBIDITA'	Diabete mellito	1.8 (1.5-2.1)	1
	Cancro	2.1 (1.7-2.4)	2
	Malattie polmonari	2.3 (1.8-2.9)	2
	Disturbi cardiaci	2.3 (1.8-3.1)	2
	BMI <25	1.7 (1.4-1.9)	1
	Fumatore	2.1 (1.7-2.5)	2
STATO FUNZIONALE	Lavarsi	2.0 (1.6-2.4)	2
	Gestione finanze	1.9 (1.6-2.3)	2
	Cammino	2.1 (1.8-2.4)	2
	Alzare oggetti pesanti	1.5 (1.3-1.8)	1

Lo studio evidenzia come la comorbidità oltre allo stato funzionale è un fattore di rischio associato ad una maggiore mortalità. Il limite di tale studio risiede nell'applicazione di tale indice alla sola popolazione anziana non ospedalizzata, escludendo pazienti ospedalizzati o residenti in strutture sanitarie assistenziali.

Per ovviare al limite appena descritto, Walter e collaboratori (2001) hanno sviluppato un indice multidimensionale di mortalità ad 1 anno in pazienti geriatrici post-ospedalizzati. Come nello studio precedente ad ogni fattore prognostico negativo riscontrato veniva attribuito un punteggio per lo sviluppo dell'indice: sesso maschile (1 punto), declino funzionale nelle ADL (2 punti per la

dipendenza in 1-4 ADL, 5 punti per la dipendenza in tutte le ADL), presenza di scompenso cardiaco (2 punti), cancro (3 punti), metastasi (8 punti), bassi livelli di albumina (3-3,4g/dl 1 punto, <3gr/dl 2 punti), elevati livelli di creatinina (livelli >3mg/dl 2 punti).

In base al punteggio ottenuto relativo ad ogni paziente esaminato, venivano stratificati quattro livelli di rischio di mortalità, ottenendo le curve di sopravvivenza visualizzate nella figura sottostante (9).

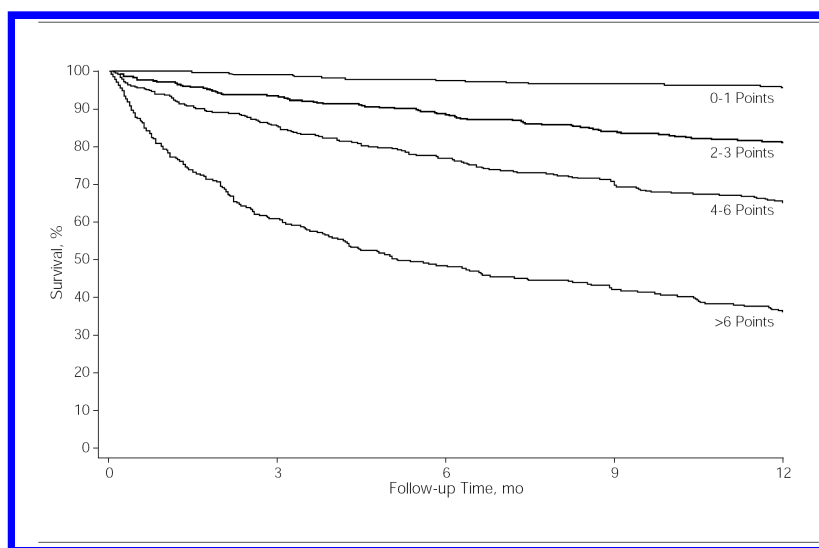


Figura 9. Curve di sopravvivenza per i 4 gruppi di rischio in base al punteggio derivato dallo sviluppo dell'indice

Anche in questo caso alla comorbidità e allo stato funzionale si sommano ulteriori importanti fattori nell'identificare la prognosi del paziente.

3.2.1 L'età: fattore prognostico di mortalità?

Rispetto ai parametri precedentemente descritti, il cui valore prognostico risulta indiscusso, il fattore età riceve pareri controversi. Per alcuni autori il declino funzionale è una inevitabile conseguenza nei soggetti di età molto avanzata e l'accumulo di deficit funzionali e clinici determina un'aumentata presenza di outcomes negativi (Fried et al., 2004). Infatti, l'età avanzata si configurerebbe

come il maggiore fattore predittivo di mortalità a 4 anni (Lee et al., 2006) (Figura 10).

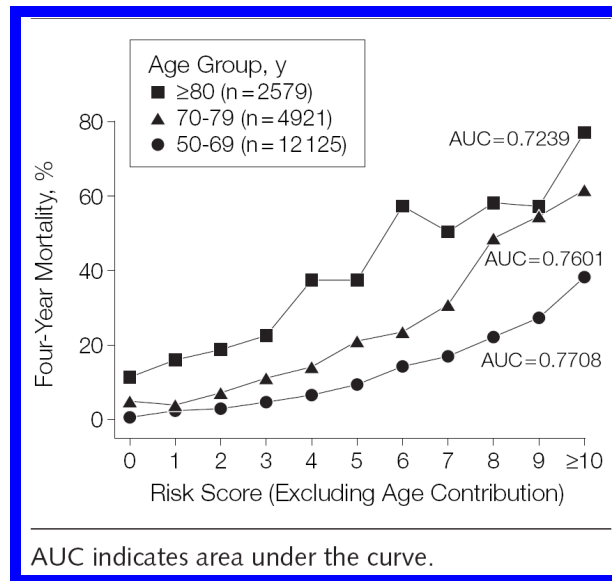


Figura 10. Mortalità a 4 anni dell'indice prognostico in differenti gruppi di età

Secondo altri autori invece, l'età non sembra acquisire potere prognostico, in quanto il declino funzionale ad essa associato si manifesta spesso in maniera eterogenea e l'avanzare dell'età costituisce uno strumento impreciso per individuare la fragilità e gli outcomes negativi (Bergman et al., 2007).

Alcuni pazienti acquisiscono una condizione di fragilità precocemente mentre altri in età avanzata. L'età da questo punto di vista non può essere considerata a priori un determinante di fragilità e mortalità (Ferrucci, 2006). Inoltre essendo la presenza di comorbidità e di danno funzionale una diretta conseguenza dell'età avanzata essa non può essere scissa da essi (Walter et al., 2001).

La variabile età viene quindi spesso valutata come un possibile fattore di rischio di mortalità, ma non sempre viene riconosciuto il suo valore prognostico.

3.3 MPI: un nuovo indice prognostico di mortalità?

E' stato recentemente sviluppato e validato per l'anziano ospedalizzato il Multidimensional Prognostic Index (MPI), un nuovo strumento prognostico di mortalità a sei mesi e ad un anno, basato sulla somministrazione di una VMD standard (Pilotto et al., 2008). L'MPI è uno strumento di valutazione valido, ripetibile, rapido e confrontabile, sviluppato con l'intento di indagare in modo globale i molteplici aspetti che caratterizzano l'anziano fragile ospedalizzato e, attraverso di esso, permette di identificare i fattori che predicono un maggior rischio di mortalità. L'MPI è stato costruito sulla base dell'esecuzione di una VMD su una popolazione di anziani ricoverati consecutivamente nell'arco di un anno presso una Unità Operativa Geriatrica per una patologia acuta o una riacutizzazione di patologia cronica. Sono state reclutate due coorti di soggetti, la prima, "Development Cohort", con 838 anziani che ha valutato l'indipendenza delle variabili ed identificato i domini più rilevanti nel predire la mortalità, la seconda, "Validation Cohort", con 857 anziani che ha confermato l'efficacia del MPI quale indice di rischio prognostico di mortalità. Si è arrivati allo sviluppo del MPI costituito da 8 domini con 63 items ricavati dai seguenti strumenti della VMD: ADL, IADL, SPMSQ, MNA, ESS, CIRS comorbidità, numero di farmaci, stato sociale-abitativo (Tabella V).

Tabella V. Domini del MPI (Pilotto et al., 2008)

DOMINI DELL'INDICE PROGNOSTICO MULTIDIMENSIONALE	
ADL (Activities of Daily Living)	6 items
IADL (Instrumental Activities of Daily Living)	8 items
SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire)	10 items
MNA (Mini-Nutritional Assessment)	18 items
ESS (Exton-Smith Scale)	5 items
CIRS (Cumulative Illness Rating Scale Comorbidity)	14 items
Numero di farmaci	1
Condizione sociale	1
TOTALE	63 items

Per sviluppare l'MPI è stata inizialmente valutata l'indipendenza delle variabili e identificati i domini più rilevanti della VMD nel predire la mortalità. Ciascun dominio è stato classificato in base al grado di rischio (0 = nessun problema; 0.5 = problemi minori; 1= problemi maggiori) (Tabella VI) e si basava sui cut-off convenzionali che derivano dalla letteratura.

Tabella VI. *Punteggio assegnato ad ogni dominio del MPI*

PUNTEGGIO ASSEGNATO AD OGNI DOMINIO DEL MPI, BASATO SULLA SEVERITA' DEL PROBLEMA			
	PROBLEMA		
	Basso (valore=0)	Medio (valore=0,5)	Alto (valore=1)
ADL	6-5	4-3	2-0
IADL	8-6	5-4	3-0
SPMSQ	0-3	4-7	8-10
CIRS-CI	0	1-2	≥3
MNA	≥24	17-23,5	<17
ESS	16-20	10-15	5-9
Numero di farmaci	0-3	4-6	≥7
Condizione sociale	Vive con famiglia	Istituzionalizzato	Vive solo

La somma derivante dal punteggio degli 8 domini diviso per il numero degli stessi permette di ottenere un MPI score che va da 0 a 1. I risultati conseguiti permettono di stratificare tre gruppi di rischio (Tabella VII): basso, moderato e ad alto rischio di mortalità.

Tabella VII. *Stratificazione dei gruppi di rischio (Pilotto et al., 2008)*

	Basso	Medio	Severo
Range	0.00-0.33	0.34-0.66	0.67±1.0
Punteggio (Media±DS)	0.18±0.09	0.48±0.09	0.77±0.08

In entrambe le coorti di pazienti, l'MPI ha presentato un valore prognostico di mortalità significativamente superiore rispetto a quello dei singoli parametri

impiegati per costruire l'MPI. Ciò sta ad indicare che la multidimensionalità rimane il criterio preponderante nel giustificare l'outcome clinico dell'anziano.

È stata, inoltre, trovata una stretta concordanza tra mortalità stimata dai 3 gradi del MPI e la mortalità osservata dopo 6 mesi ed 1 anno di follow-up nella *Development Cohort*. Dall'applicazione del MPI alla *Validation Cohort* sono stati ottenuti analoghi risultati e, come dimostrato nella prima coorte di soggetti, è stato rilevato un valore più elevato al MPI associato a:

- età avanzata
- sesso femminile
- basso livello di istruzione
- progressivo aumento della mortalità dopo 6 mesi e ad 1 anno di follow-up

Le curve di sopravvivenza (aggiustate per sesso ed età) per differenti gradi del MPI sono mostrate in Figura 11 e 12. Pazienti con un MPI più elevato dimostravano un tasso di mortalità più elevato.

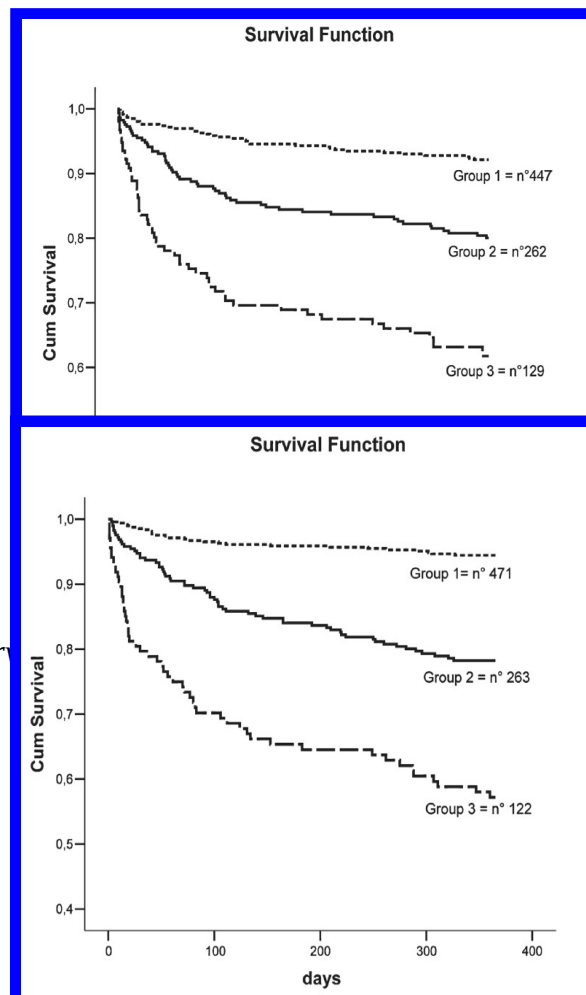


Figura 11. Curve di sopravvivenza, per differenti

Figura 12. *Curve di sopravvivenza, aggiustate per sesso ed età, per differenti gradi di MPI nella “Validation Cohort”*

Come per la *Development Cohort* anche per la *Validation Cohort* si è rilevata una stretta concordanza tra mortalità stimata ed osservata a 6 mesi e a 1 anno di follow-up.

L’MPI presenta diversi punti di forza sia nella pratica clinica che nella ricerca. Infatti nel primo caso permette di stratificare il rischio per comprendere ed individuare il miglior approccio al trattamento del paziente; soggetti a basso rischio possono essere indirizzati a programmi di screening o a prevenzione di malattie croniche, mentre i soggetti ad alto rischio sono indirizzati verso un programma di cure assistenziali avanzate. Nel secondo caso, nell’ambito della ricerca clinica, esso permette di effettuare studi epidemiologici per rilevare l’impatto di esposizione e trattamento sulla mortalità, e permette di individuare i possibili markers biologici o genetici responsabili della fragilità.

Il limite maggiore del MPI è rappresentato dalla sua applicabilità interna; infatti il suo utilizzo è focalizzato sui pazienti ospedalizzati ma non è rivolto ai pazienti istituzionalizzati o a domicilio. Necessita quindi di un’ulteriore elaborazione e dell’individuazione di parametri per poter rendere fruibile la sua applicazione in diversi ambiti.

3.4 Applicazioni del MPI in diverse patologie

L'efficacia prognostica e l'utilità clinica del MPI è risultata evidente anche quando è stato applicato in diverse patologie e, proprio grazie agli studi su diverse categorie di pazienti, è stato possibile confermare la validità dei tre gruppi di rischio e associare alla severità del MPI il maggior rischio di mortalità.

In particolar modo, l'MPI è stato validato in pazienti con emorragia digestiva alta (Pilotto et al., 2007).

La figura sottostante evidenzia le curve di sopravvivenza a 2 anni divise per i tre gradi del MPI (Figura 13). Esse confermano il valore prognostico del MPI anche in questa categoria di pazienti.

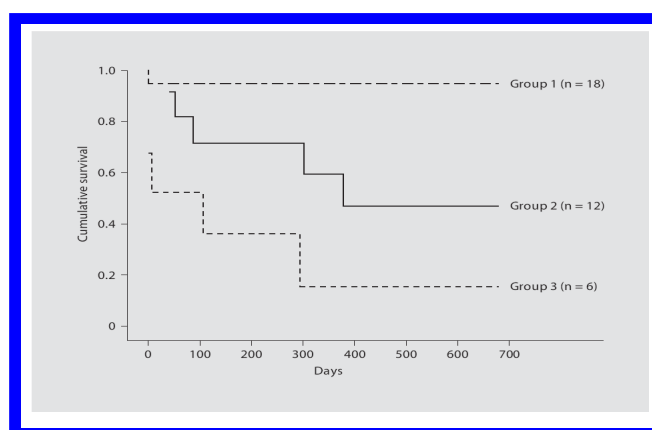


Figura 13. Curve di sopravvivenza divise per i tre gradi del MPI associati ad una crescente mortalità a 2 anni, in pazienti con emorragia digestiva alta

Medesimi risultati si sono osservati applicando l'MPI in soggetti ospedalizzati (Pilotto, 2007; Pilotto, Franceschi, Ferrucci, 2007) affetti da:

- ❑ demenza (mortalità a 1 anno con MPI: basso =3.5%, moderato =14.8%, severo =30.4%, OR =3.06, IC 95% =1.88-4.97, $p < 0.0001$);
- ❑ diabete mellito (mortalità a 2 anni con MPI: basso =13,9%, moderato =38.1%, severo =45.7%, OR =2.16, IC 95% =1.46- 3.23, $p < 0.0001$);

- ❑ obesità (mortalità a 2 anni con MPI: basso =9%, moderato =26.5%, severo =72.7%, OR =4.37, IC 95% =2.27- 8.39, $p < 0.0001$);
- ❑ ipertensione arteriosa (mortalità a 2 anni con MPI: basso =9.8%, moderato =23.1%, severo =37.1%, OR =2.14, IC 95% =1.42- 3.23, $p < 0.0001$).

In un recente studio sono stati utilizzati i domini del MPI in pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP) (Pilotto et al., 2009). Nei pazienti affetti da una patologia acuta come la polmonite, i risultati clinici e la mortalità sono la conseguenza di fattori biologici, funzionali, psicologici e ambientali che caratterizzano l'anziano fragile ed influenzano l'andamento della patologia stessa. E' stato, inoltre, confrontato l'MPI con un indice elaborato specificatamente per predire la mortalità a breve termine in pazienti con polmonite, il "Pneumonia Specific Index - PSI" (Fine et al., 1997) che permette di suddividere i pazienti in 5 classi in base alla gravità di presentazione di 20 variabili che includono sesso, età, comorbidità, anomalie nei segni vitali e alcuni segni laboratoristici e radiografici. Valori più elevati di PSI sono correlati ad una prognosi peggiore. Esiste una stretta correlazione tra la gravità considerata nel PSI e il livello di rischio del MPI. E' stata rilevata una stretta relazione tra mortalità stimata dal MPI e la mortalità osservata dopo 30 giorni, 6 mesi, 1 anno di follow-up (Figura 14).

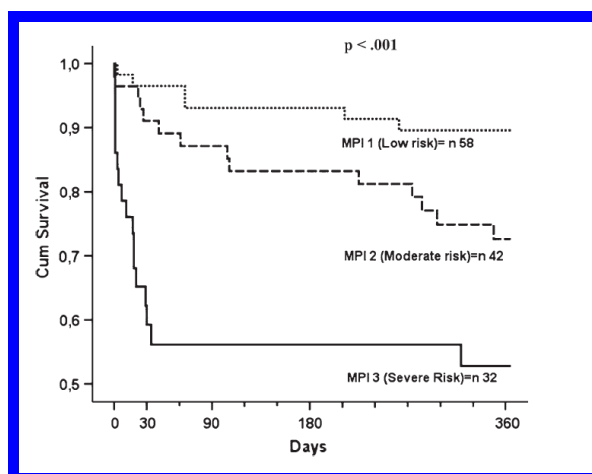


Figura 14. Curve di sopravvivenza, aggiustate per età e sesso, per differenti gradi del MPI ottenute nel paziente con polmonite

Inaspettatamente, considerato il fatto che il PSI era stato sviluppato per predire la mortalità a breve termine, si è dimostrato un valore prognostico

significativamente superiore, per la mortalità a 30 giorni e a 6 mesi, del MPI rispetto al PSI, con una sostanziale sovrapposizione dei due indici a 1 anno (Figura 15).

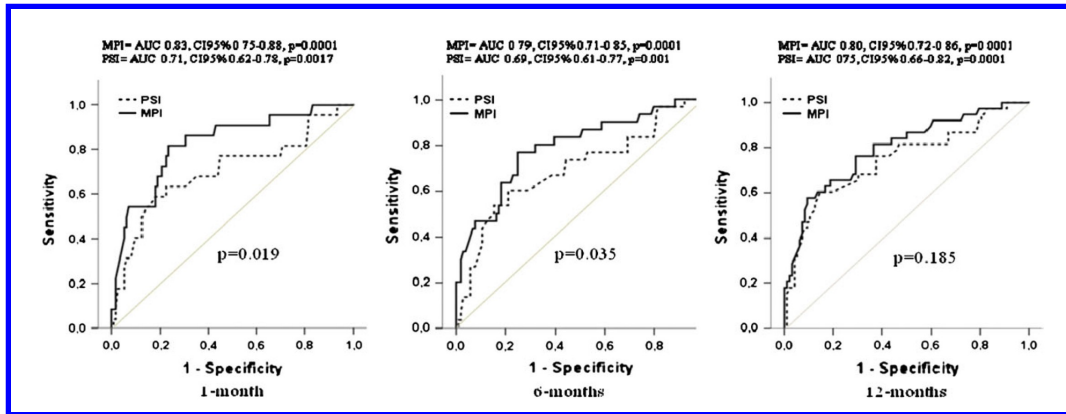


Figura 15. Curve di ROC per il Multidimensional Prognostic Index (MPI) ed il Pneumonia Severità Index (PSI) ad 1 mese, 6 mesi, 12 mesi di follow up

ASSESSMENT MULTIDIMENSIONALE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

4.1 Introduzione

La VMD è stata utilizzata in diversi setting clinici che riguardano l'anziano, anche se meno studiato risulta essere l'*assessment* multidimensionale del paziente affetto da patologia tumorale in età geriatrica. Nell'ambito dell'oncologia geriatrica vi è negli ultimi 10 anni un progressivo accresciuto interesse in merito a queste tecniche di valutazione (Maas et al., 2007).

La VMD può dimostrarsi estremamente utile nelle procedure diagnostiche, cliniche, nel trattamento terapeutico e nella realizzazione di un intervento integrato che miri a risolvere le numerose problematiche di salute che coesistono nei pazienti anziani neoplastici (Maas et al., 2007; Inouye et al., 1999).

Ancora poco indagato risulta invece essere lo sviluppo di un indice prognostico di mortalità in questa categoria di utenti, in particolare se si utilizza la VMD come strumento per elaborare un indicatore di sopravvivenza.

Il paziente anziano oncologico è un soggetto complesso in cui si devono tener in considerazione numerose variabili, quali: età, fragilità, sindromi geriatriche, alterazioni dello stato funzionale, comorbidità, alterazioni dello stato nutrizionale, cambiamenti dello stato fisico, psichico e sociale, patologia tumorale, terapie oncologiche o non oncologiche in atto; tutti fattori che possono alterare la presentazione del tumore stesso, la scelta e la tolleranza dei trattamenti (Balducci et al., 2000).

A ciò si somma il fatto che le sindromi geriatriche conferiscono al paziente anziano oncologico uno stato di maggior vulnerabilità in cui più eziologie si sovrappongono e rendono difficile separare l'aspetto oncologico da quello geriatrico.

4.2 La metodologia della VMD nel paziente oncologico

Rispetto a quanto emerge in letteratura, si può affermare che la VMD applicata al paziente oncologico utilizza indicativamente gli stessi strumenti (Tabella VIII) che costituiscono la VMD geriatrica tradizionale; un elemento aggiuntivo è che per le caratteristiche specifiche del soggetto preso in considerazione, assieme agli strumenti utilizzati tradizionalmente sono stati integrati ulteriori scale di valutazione per rilevare informazioni aggiuntive relativamente al dolore, alla qualità di vita e allo stato emotivo del paziente e della sua famiglia (Hurria et al., 2007).

Tabella VIII. *Elementi della VMD nel paziente oncologico (Hurria et al., 2007)*

STRUMENTI DELLA VMD NEL PAZIENTE ONCOLOGICO	
Stato funzionale	Farmaci collegati o meno alla patologia tumorale
Comorbidità	Dolore
Stato affettivo e cognitivo	Qualità di vita
Supporto sociale	Nutrizione
Condizioni economiche	Rischio di sviluppo di lesioni da decubito

La somministrazione di tali strumenti assume un ruolo fondamentale nella valutazione del paziente oncologico, poiché la presenza di numerose alterazioni (declino cognitivo, funzionale, quadro pluripatologico) possono influire negativamente sulla patologia tumorale, sull'approccio clinico/diagnostico, sul decorso della malattia e sulle scelte terapeutiche (Extermann, 2003).

Numerosi studi (Ingram et al., 2002; Extermann, 2003) dimostrano come i pazienti oncologici presentino un quadro importante di fragilità, di limitazioni funzionali e di comorbidità rispetto alla popolazione non oncologica di pari età.

4.3 Paziente geriatrico con neoplasia: obiettivi della VMD

Exterman (2003) individua i principali obiettivi che indirizzano la pratica clinica ad utilizzare la metodologia della VMD declinata al paziente anziano oncologico e sono: identificare i problemi presenti nel paziente oncologico che possono sommarsi al quadro clinico della patologia tumorale; individuare il potenziale valore prognostico delle variabili geriatriche ottenendo una valida e precisa stima della sopravvivenza; comprendere l'impatto terapeutico e la tolleranza ai farmaci chemioterapici. La VMD in oncologia geriatrica è basata sull'importanza di determinare la condizione clinica e funzionale del paziente oncologico dal punto di vista medico, psicologico e socio-assistenziale al fine di determinare i bisogni, sviluppare idonei trattamenti e seguire il paziente nel follow-up.

4.4 Indici prognostici di mortalità nel paziente anziano oncologico

Una accresciuta necessità si sta rapidamente sviluppando verso lo sviluppo di una VMD che permetta di associare al peggioramento dei domini rilevati dalle diverse scale un esito infausto (Inouye et al., 1998; Walter et al., 2001; Lee et al., 2006).

Sebbene in campo oncologico siano presenti numerosi esempi di indici prognostici di mortalità risulta ancora poco studiato lo sviluppo di un indice basato sull'utilizzo della VMD nei pazienti oncologici geriatrici.

E' stata sviluppata, ad esempio, una scala di valutazione multidimensionale per pazienti geriatrici oncologici, attraverso l'utilizzo di due strumenti: il Multidimensional Assessment Protocol for Cancer in the Elderly (MACE) ed il Sickness Impact Profile (SIP) (Monfardini et al., 1996); il primo strumento (MACE) riflette una valutazione basata sull'utilizzo di scale geriatriche e

sull'acquisizione di alcune caratteristiche principali del paziente, il secondo (SIP) identifica aspetti fisici/clinici e psico-sociali del paziente.

Recentemente è stata sviluppata una VMD che, sulla base degli outcomes derivanti dall'utilizzo di scale geriatriche, si propone di costituire tre classi (fit, vulnerabili e fragili) di pazienti anziani oncologici sulla base del grado di declino funzionale (Balducci et al., 2000):

- 1) Fit: indipendenti nelle ADL e IADL, non rilevanti segni di comorbidità, assenza di sindromi geriatriche.
- 2) Vulnerabili: dipendenza nelle IADL, comorbidità trattabili, moderato deficit di memoria, lieve depressione e assenza di sindromi geriatriche.
- 3) Fragili: età ≥ 85 anni, dipendenza nelle ADL, presenza di sindromi geriatriche, tre o più comorbidità di grado 3 o una comorbidità di grado 4 con limitazione della aspettanza di vita.

Con tale suddivisione in classi e cercando di identificare la categoria di appartenenza di ogni singolo soggetto risulta possibile sviluppare il tipo di trattamento individualizzato per ogni paziente. Ad esempio, i pazienti "Fit" possono essere considerati come i soggetti giovani-adulti e quindi ricevere il trattamento senza limitazioni, i pazienti "Vulnerabili" riceveranno un trattamento personalizzato ed adattato in base alle necessità espresse ed individuate e i pazienti "Fragili" vengono indirizzati verso programmi di sola assistenza e supporto.

E' stato riscontrato un maggior rischio di mortalità per i soggetti fragili rispetto agli altri due gruppi, una maggior comorbidità ed infine una minor risposta al trattamento oncologico effettuato. I soggetti appartenenti alla categoria "fragili" presentano una sopravvivenza minore dei soggetti "non fragili" che appartengono alle altre due categorie (Figura 16).

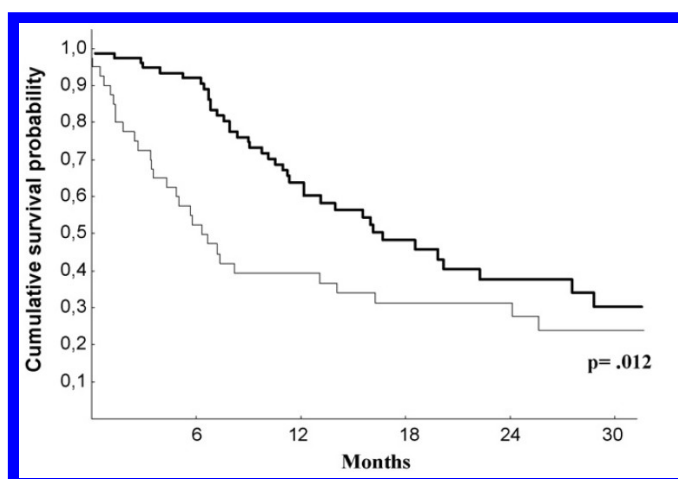


Figura 16. Sopravvivenza cumulativa dei pazienti non fragili (in grassetto) e fragili (non in grassetto)

4.5 Indicatori prognostici negativi

Il declino funzionale assume certamente un indiscusso valore prognostico negativo. È stato osservato che applicando la VMD ai pazienti anziani con neoplasia si riscontra - rispetto ai pazienti senza neoplasia - un'elevata presenza di comorbidità, a cui si associa declino delle ADL e IADL (Extermann, 2003). Quanto detto viene inoltre confermato da Repetto, Fratino, Audisio et al., (2002), i quali evidenziando la relazione esistente tra comorbidità e stato funzionale conseguentemente sottolineano l'inutilità di prenderli in considerazione separatamente. Se si tiene in considerazione il fatto che nel paziente anziano oncologico il deficit funzionale condiziona la sua prognosi in maniera negativa (Giordano et al., 2007), esso avrà anche un maggior rischio di mortalità rispetto al paziente fragile non oncologico.

Maas et al., (2007) nel loro studio hanno identificato come principali indici di mortalità il declino dello stato funzionale, il peggioramento della qualità di vita e la presenza di una sintomatologia depressiva se presente prima del trattamento chemioterapico. Balducci e collaboratori (2003) confermano quanto appena detto e aggiungono a tali domini anche la comorbidità.

Secondo altri autori (Chen et al., 2004), un altro indicatore prognostico negativo, è rappresentato dal calo ponderale; esso è spesso legato alla malnutrizione,

considerata una manifestazione severa conseguente alla presenza del tumore, a cui si associano anoressia, cachessia, sarcopenia ed alterazione di alcuni parametri di laboratorio (quali ad es., calo delle proteine, calo dei linfociti e diminuzione del colesterolo ecc). La perdita di peso spesso è anche conseguente all'assunzione di terapie farmacologiche specifiche (es. antitumorali) che non infrequentemente inducono nausea, vomito ed alterata percezione del gusto.

È stato rilevato che i soggetti oncologici sottoposti a VMD e a trattamento oncologico (chirurgico, radio-chemioterapico o assistenziale) hanno una sopravvivenza maggiore rispetto ai pazienti non valutati attraverso la VMD (McCurkle et al., 2000). Alla luce di quanto detto, un aspetto di fondamentale importanza è rappresentato dalla personalizzazione del trattamento in base alle caratteristiche e necessità cliniche, psicologiche e sociali rilevate attraverso VMD ed espresse dal paziente. In particolare i fattori che influenzano la scelta e l'efficacia di un trattamento derivano dalla VMD e sono (Balducci et al., 2003):

- spettanza di vita;
- riserva funzionale;
- comorbidità.

Numerosi altri studi poi (Chen et al., 2004; Cudennec et al., 2009) considerano la comorbidità un indicatore importante al fine di programmare un trattamento individualizzato tentando anche in questo modo di aumentare la probabilità di sopravvivenza di tale utente.

Un ulteriore indicatore di prognosi infausta che certamente indirizza e condiziona le scelte terapeutiche è rappresentato dal dolore. Esso caratterizza il paziente con neoplasia e sembra influenzare pesantemente e negativamente i processi cognitivi, il tono dell'umore, il sonno, in generale le funzioni fisiche e la qualità di vita del paziente e dell'intero nucleo familiare. Per queste ragioni è di fondamentale

importanza tenerlo in considerazione. Ciò nonostante ancora pochi studi coinvolgono il dolore nella valutazione multidimensionale.

SCOPO DELLO STUDIO

Data la scarsa presenza in letteratura di indicatori prognostici nel paziente geriatrico oncologico, il presente lavoro si è posto l'obiettivo di raccogliere una casistica di pazienti anziani affetti da neoplasia per:

- 1) Proporre la metodologia della VMD Geriatrica utilizzando i domini dell'Indice Prognostico Multidimensionale (MPI) e valutare se la sua validità, finora accertata in pazienti geriatrici con patologie acute o riacutizzazioni di patologie croniche, mantenga il suo significato prognostico anche nei pazienti anziani oncologici.
- 2) Valutare la mortalità dei pazienti oncologici a 6 mesi dalla data di reclutamento ed identificarne una possibile relazione con il peggioramento dei domini inseriti all'interno del MPI o con una maggiore severità del MPI stesso.
- 3) Prendere in esame ulteriori scale di valutazione geriatrica (MMSE, VNS, GDS, CBI, NPI, SR, LPSV, ICA) non inserite nel MPI e ricercare la loro associazione con l'MPI stesso nell'identificare un maggior rischio di mortalità a 6 mesi.
- 4) Valutare l'eventuale associazione, indipendentemente dal MPI, tra tutte le variabili utilizzate ed il rischio di mortalità, al fine di determinare i fattori che maggiormente influenzano la prognosi del paziente neoplastico.

MATERIALI E METODI

1. Soggetti

Il presente studio si è posto l'obiettivo di reclutare un campione di 160 pazienti affetti da neoplasia maligna (potenzialmente trattabile) o in fase avanzata di malattia, di età superiore o uguale ai 70 anni, ricoverati presso le tre Unità Operative (U.O.) dell'Ospedale di Padova, la Clinica Geriatrica (Azienda ULSS 16), la Clinica Chirurgica Geriatrica (Azienda Ospedaliera di Padova) e l'Oncologia Medica II - Istituto Oncologico del Veneto (IOV).

Lo studio è stato notificato al comitato etico per la ricerca dell'Azienda Ospedaliera di Padova. I pazienti e i familiari sono stati sempre adeguatamente informati degli obiettivi e delle valutazioni che si sarebbero effettuate, con la possibilità di recedere dalla ricerca stessa in qualsiasi momento. E' stato ottenuto un consenso scritto da parte dei pazienti e dei loro familiari prima dell'inizio della ricerca.

1.1 Criteri di inclusione

- Età \geq ai 70 anni;
- diagnosi istologica di malattia in fase iniziale o avanzata;
- consenso informato scritto per la partecipazione allo studio;
- disponibilità alla collaborazione da parte del paziente e dei familiari nella risposta ai diversi questionari;
- assenza di deterioramento cognitivo grave dei pazienti, che rendesse impossibile l'applicazione delle diverse scale di valutazione;
- possibilità di raccogliere una VMD completa;
- periodo di osservazione pari a 6 mesi per i sopravvissuti o rientrante entro tale intervallo di tempo per i deceduti;

- ❑ disponibilità a reperire informazioni relative allo stato vitale del paziente o data di decesso.

2. Valutazione Geriatrica Multidimensionale e MPI

L'intero campione è stato sottoposto a VMD, costituita da strumenti ampiamente utilizzati nella pratica geriatrica (vedi introduzione). Per ogni soggetto sono state raccolte informazioni anagrafiche (7 items), caratteristiche principali (15 items) e 14 scale di valutazione per un totale di 160 items (Tabella IX).

Tabella IX. Items rilevati

PRINCIPALI CARATTERISTICHE E SCALE DI VALUTAZIONE	
Dati anagrafici	7 items
Età; Scolarità (anni); Sesso	3 item
Altezza (cm)	1 item
Peso (kg)	1 item
BMI (kg/m ²)	1 item
BSA (m ²)	1 item
Sede del tumore primitivo; Stadiazione; Metastasi	3 items
Trattamento effettuato, Motivi della non conclusione del trattamento	2 items
Centro di cura	1 item
TOTALE CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI SOGGETTI	20 items
ADL (Activities of Daily Living)	6 items
IADL (Instrumental Activities of Daily Living)	8 items
SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire)	10 items
MNA (Mini-Nutritional Assessment)	18 items
ESS (Exton-Smith Scale)	5 items
CIRS (Cumulative Illness Rating Scale Comorbidity)	14 items
Numero di farmaci	1 item
Condizione sociale	1 item
TOTALE MPI	63 items
VNS (Visual Numeric Scale)	1 item
MMSE (Mini Mental State Examination)	11 items
GDS-SF (Geriatric Depression Scale- Short Form)	15 items
NPI (UCLA- Neuropsychiatric Inventory)	12 items
CBI (Caregiver Burden Inventory)	24 items
SR (Scala di responsabilizzazione)	4 items
LPSV (Livello di Protezione dello Spazio di Vita)	3 items
ICA (Indice di Copertura Assistenziale)	7items
TOTALE ALTRE SCALE DI VALUTAZIONE	77 items
TOTALE ITEMS RILEVATI	160 items

Stati presi in esame gli 8 domini che costituiscono l'MPI e che si focalizzano principalmente sulle seguenti aree:

1) Stato funzionale: esso è stato valutato attraverso l'utilizzo di due scale che analizzano le attività di base e strumentali della vita quotidiana rispettivamente l'ADL (Activities of Daily Living; Katz et al., 1970) e l'IADL (Instrumental Activities of Daily Living; Lawton et al., 1969) (Tabella X e XI).

Tabella X. Activities of Daily Living (ADL)

ACTIVITIES OF DAILY LIVING (ADL)	
	Punteggio
Fare il bagno (vasca, doccia, spugnature)	
Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo)	1
Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. schiena)	1
Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo	0
Vestirsi (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature o delle bretelle, se utilizzate)	
• Prende i vestiti e si veste completamente da solo senza bisogno di assistenza	1
• Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe	1
• Ha bisogno di assistenza per prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito	0
Toilette (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)	
• Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto, come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino)	1
• Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda	0
• Non si reca in bagno per l'evacuazione	0
Spostarsi	
• Si sposta dentro e fuori dal letto ed in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore)	1
• Compie questi trasferimenti se aiutato	0
• Allettato, non esce dal letto	0
Continenza di feci e urine	
• Controlla completamente feci e urine	1
• "Incidenti occasionali"	0
• Necessita di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere perché incontinente	0
Alimentazione	
• Senza assistenza	1
• Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane	1
• Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale	0
TOTALE FUNZIONI RESIDUE	/6
<p>6: indipendente nelle 6 funzioni; 5: indipendente in tutte le funzioni tranne una; 4: indipendente in tutte le funzioni eccetto il bagno ed un'altra funzione; 3: indipendente in tutte le funzioni eccetto il bagno, il vestirsi ed un'altra funzione; 2: indipendente in tutte le funzioni eccetto il bagno, il vestirsi, l'uso dei servizi ed un'altra funzione; 1: dipendente nel bagno, vestirsi, uso dei servizi igienici, nei trasferimenti e in un'altra funzione</p>	

Tabella XI. Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (IADL)	
Capacità di usare il telefono	
Usa il telefono di propria iniziativa	1
Compone solo alcuni numeri ben conosciuti	1
Risponde ma non è capace di comporre il numero	1
Non risponde al telefono	0
Non applicabile	NA
Fare acquisti	
Fa tutte le proprie spese senza aiuto	1
Fa piccoli acquisti senza aiuto	0
Ha bisogno di essere accompagnato	0
Completamente incapace di fare acquisti	0
Non applicabile	NA
Preparazione del cibo	
<ul style="list-style-type: none"> • Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati • Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti • Scalda o serve pasti preparati oppure prepara cibi ma non mantiene una dieta adeguata • Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti • Non applicabile 	<p>1</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>NA</p>
Governo della casa	
<ul style="list-style-type: none"> • Mantiene la casa da solo o con occasionale assistenza (per esempio aiuto per i lavori pesanti) • Esegue compiti quotidiani leggeri ma non mantiene un accettabile livello di pulizia della casa • Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa • Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa • Non applicabile 	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>NA</p>
Biancheria	
Fa il bucato personalmente e completamente	1
Lava le piccole cose (calze, fazzoletti)	1
Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	0
Non applicabile	NA
Mezzi di trasporto	
Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto	1
Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici	1
Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato	1
Può spostarsi solo con taxi o auto e con assistenza	0
Non si sposta per niente	0
Non applicabile	NA
Responsabilità nell'uso dei farmaci	
Prende le medicine che gli sono state prescritte	1
Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate	0
Non è in grado di prendere le medicine da solo	0
Non applicabile	NA
Capacità di maneggiare il denaro	
Maneggia le proprie finanze in modo indipendente	1
È in grado di fare piccoli acquisti	1
È incapace di maneggiare i soldi	0
Non applicabile	NA
TOTALE FUNZIONI RESIDUE	/8 se donna /6 se uomo
<p>0- 5 per gli uomini; 0- 8 per le donne; è necessario considerare le singole attività, perchè queste permettono di creare il profilo della disabilità dell'anziano</p>	

2) Stato nutrizionale: esso è stato analizzato mediante MNA (Mini Nutritional Assessment; Vellas et al., 1999). Lo strumento permette di esaminare lo stato di nutrizione/malnutrizione attraverso: valutazione antropometrica, valutazione globale, valutazione dietetica e valutazione soggettiva (Tabella XII).

Tabella XII. Mini Nutritional Assessment (MNA)

MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT				
Sesso	M	F	Altezza dal ginocchio	
Statura			BMI	
Peso				
Valutazione Antropometrica				
BMI	<19 (0)	19 ≤ BMI <21 (1)	21 ≤ BMI <23 (2)	BMI ≥23 (3)
Circonferenza metà braccio (MAC)		MAC <21 cm (0)	21 ≤ MAC <22 (0.5)	MAC ≥22 cm (1)
Circonferenza del polpaccio (CC)			CC < 31 cm (0)	CC ≥ 31 cm (1)
Perdita di peso recente (<3mesi)	> 3 kg (0)	Non nota (1)	Tra 1 e 3 kg (2)	Nessuna (3)
Valutazione globale				
Il paziente vive autonomamente a domicilio?			No (0)	Sì (1)
Prende più di 3 medicinali?			No (0)	Sì (1)
Nell'arco degli ultimi 3 mesi ha sofferto di malattie acute o stress psicologici?			No (2)	Sì (0)
Mobilità		Sempre a letto/ carrozzina (0)	Sì può alzare (1)	Non ha problemi (2)
Problemi neuropsicologici		Demenza o depressione grave (0)	Lieve (1)	Non ha problemi (2)
Piaghe da decubito			No (0)	Sì (1)
Valutazione dietetica				
Quanti pasti completi assume al giorno		Un pasto (0)	Due pasti (1)	Tre pasti (2)
Consuma: Almeno un pasto al giorno a base di latte e latticini?		No	Sì	Un sì (0) Due sì (1) Tre sì (2)
Una o due volte la settimana uova o piatti a base di legumi?		No	Sì	
Mangia tutti i giorni carne o pesce?		No	Sì	
Consuma almeno due volte al giorno frutta o verdura?		No (0)	Sì (1)	
L'appetito si è ridotto negli ultimi 3 mesi per vari motivi?		Notevolmente (0)	Moderatamente (1)	No (2)
Quanti liquidi assume al giorno?		Meno di 3 bicchieri (0)	Da 3 a 5 bicchieri (0.5)	Oltre i 5 bicchieri (1)
Come mangia?		Con assistenza (0)	Con difficoltà ma da solo (1)	Da solo (2)
Valutazione soggettiva				
Il paziente ritiene di avere problemi nutrizionali?		Sì (0)	Non lo sa, forse (0)	Mancano problemi nutrizionali (2)
In confronto ai suoi coetanei come considera il suo stato di salute?	Meno buono (0)	Non lo sa (0.5)	Abbastanza buono (1)	Migliore (2)
Punteggio totale / 30				
≥24: normale; 17- 23: a rischio di malnutrizione per difetto; <17: malnutrizione per difetto				

3) Comorbidità: è stata valutata attraverso la CIRS (Cumulative Illness Rating Scale; Conwell et al., 1993). Essa analizza le patologie presenti al momento del reclutamento del paziente (CIRS-C) e ne identifica la severità (CIRS-C) (Tabella XIII).

Tabella XIII. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE (CIRS)					
	Assente	Lieve	Moderato	Grave	Molto Grave
Patologie cardiache (solo cuore)	1	2	3	4	5
Iperensione: si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente	1	2	3	4	5
Patologie vascolari: sangue, midollo, vasi, milza, sistema linfatico	1	2	3	4	5
Patologie respiratorie: polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe	1	2	3	4	5
O.O.N.G.L.: occhio, orecchio, naso, gola, laringe	1	2	3	4	5
Apparato GI superiore: esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas	1	2	3	4	5
Apparato GI inferiore: intestino, ernie	1	2	3	4	5
Patologie epatiche: solo fegato	1	2	3	4	5
Patologie renali: solo rene	1	2	3	4	5
Altre patologie genito-urinarie: ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali	1	2	3	4	5
Sistema muscolo-scheletro-cutaneo: muscoli, scheletro, tegumenti	1	2	3	4	5
Patologie sistema nervoso. SNC e SNP, non include la demenza	1	2	3	4	5
Patologie endocrino-metaboliche: include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici	1	2	3	4	5
Patologie psichiatriche-comportamentali, include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi	1	2	3	4	5
Punteggio	Indice di comorbidità $\frac{\quad}{13}$ Indice di severità $\frac{\quad}{5}$				

4) Rischio di sviluppare piaghe da decubito: per stimare il rischio di sviluppo di lesioni da decubito è stata utilizzata l'ESS (Exton Smith Scale; Bliss et al., 1966). In condizioni generali scadenti, ridotta mobilità, allettamento, incontinenza e stato mentale alterato suggerisce una maggior predisposizione allo sviluppo di piaghe da decubito (Tabella XIV).

Tabella XIV. Exton Smith Scale (ESS)

EXTON SMITH SCALE (ESS)	
Condizioni	Punteggio
Condizioni generali	
Pessime	1
Scadenti	2
Discrete	3
Buone	4
Incontinenza	
Doppia	1
Abituale	2
Occasionale	3
Assente	4
Stato Mentale	
Stuporoso	1
Confuso	2
Apatico	3
Lucido	4
Mobilità	
Immobile	1
Molto limitata	2
Leggermente limitata	3
Normale	4
Deambulazione	
Allettato	1
Sedia a rotelle	2
Si aiuta	3
Normale	4
Punteggio	/20
20-15: rischio assente; 14-13: rischio lieve; 12-5: rischio elevato	

5) Stato cognitivo: esso è stato valutato attraverso l'SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire; Pfeiffer, 1975). Tale strumento permette di indagare: lo stato cognitivo, in modo particolare: orientamento spazio-temporale e quello anagrafico, memoria e attenzione al calcolo (Tabella XV).

Tabella XV. Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)

SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE (SPMSQ)		
	SI	NO
Qual è la data di oggi (giorno, mese, anno)?	0	1
Che giorno della settimana ?	0	1
Qual è il nome di questo posto ?	0	1
Qual è il suo numero di telefono ? (oppure) Qual è il suo indirizzo ?	0	1
Quanti anni ha ?	0	1
Quando è nato ?	0	1
Chi è il presidente della repubblica?	0	1
Chi era il presidente precedentemente ?	0	1
Qual era il cognome di sua mamma prima di sposarsi?	0	1
Sottragga 3 da 20 e da ogni numero fino in fondo.	0	1
Numero totale di errori /10		
0-2: assenza di deterioramento cognitivo; 3-4: deterioramento cognitivo lieve; 5-7: deterioramento cognitivo moderato; 8-10: deterioramento cognitivo grave		

6) Numero di farmaci: viene quantificato il numero di farmaci assunti dal paziente all'ingresso in reparto. Sono state individuate tre categorie:

- 0-3 farmaci;
- 4-6 farmaci;
- ≥ 7 farmaci.

7) Stato sociale: è volto ad identificare se il paziente vive da solo, in famiglia oppure in residenza.

Per ogni dominio del MPI considerato è stata effettuata una tripartizione gerarchica corrispondente alla gravità del problema per ogni categoria (0= bassa severità; 0,5= moderata severità; 1= alta severità) basata sui cut-off derivanti dalla letteratura per SPMSQ, MNA, EES, ADL e IADL (Tabella XVI).

Tabella XVI. *Punteggio MPI assegnato ad ogni dominio basato sulla severità del problema*

PUNTEGGIO ASSEGNATO AD OGNI DOMINIO DEL MPI, BASATO SULLA SEVERITA' DEL PROBLEMA			
DOMINI MPI	PROBLEMA		
	Nessuno (valore = 0)	Minore (valore = 0,5)	Severo (valore = 1)
1) ADL ^a	6-5	4-3	2-0
2) IADL ^a	8-6	5-4	3-0
3) SPMSQ ^b	0-3	4-7	8-10
4) CIRS-CI ^c	0	1-2	≥3
5) MNA ^d	≥24	17-23,5	<17
6) ESS ^e	16-20	10-15	5-9
7) Numero di farmaci	0-3	4-6	≥7
8) Condizione sociale	Vive con famiglia	Istituzionalizzato	Vive solo
^a Numero di attività funzionali attive			
^b Numero di errori			
^c Numero di disturbi			
^d Punteggio MNA: ≥24, stato nutrizionale soddisfacente; 17-23,5, a rischio di malnutrizione; <17, malnutrizione			
^e Punteggio ESS: 16-20, rischio minimo; 10-15, rischio moderato; 5-9, alto rischio			

La somma dei punteggi calcolati derivata dagli otto domini è stata divisa per otto (numero di domini del MPI) ottenendo un valore finale MPI compreso tra 0 e 1. L'MPI è stato espresso - in accordo agli indici basati sulle regole utilizzate per esplorare l'impairment multidimensionale nei soggetti anziani - con la seguente stratificazione:

- Basso: valore MPI ≤ 0.33
- Moderato: valore $0.34 \leq \text{MPI} \leq 0.66$
- Severo: valore MPI ≥ 0.67

Sono stati, inoltre, presi in considerazione ulteriori parametri che non rientrano nei domini del MPI quali: il peso (Kg), l'altezza (cm), il BMI (kg/m²) (peso/altezza²), il BSA (m²) (peso^{0.425} x altezza^{0.725} x 0.007184), la sede del tumore, la stadiazione TNM, la presenza di metastasi, il trattamento oncologico effettuato e la sua eventuale conclusione (e motivazione di conclusione) ed ulteriori scale di valutazione geriatriche e sociali al fine di indagare la loro possibile associazione con l'MPI e indipendentemente da esso, con un aumentato rischio di mortalità:

8) Dolore percepito: è stato indagato attraverso VNS (Visual Numeric Scale; Ritter et al., 2006). Essa è una scala ampiamente utilizzata per quantificare l'entità del dolore percepito. Il paziente effettua una stima soggettiva del livello di dolore percepito al momento della valutazione in una scala da 0 a 10: il valore 0 indica assenza di dolore, mentre l'estremo opposto 10 indica il peggior dolore immaginabile (Figura 17 A e 17 B).

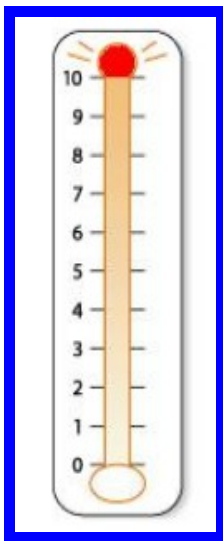


Figura 17. A

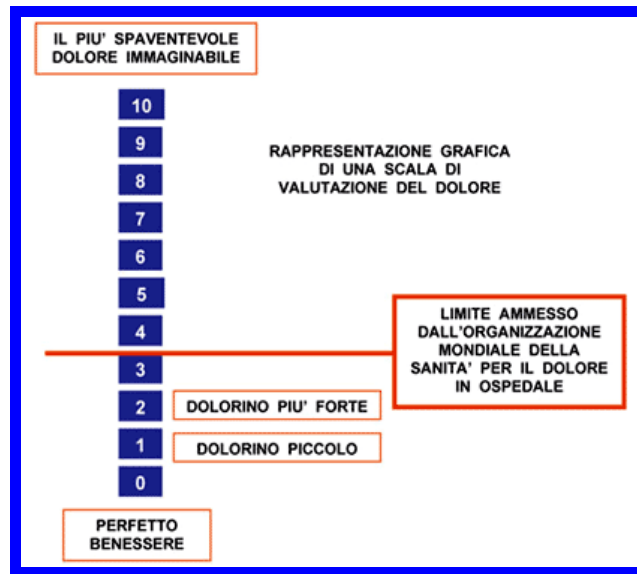


Figura 17. B

Figura 17. Visual Numeric Scale (Ritter et al., 2006). Figura A - il termometro del dolore; Figura B - Interpretazione del dolore espresso

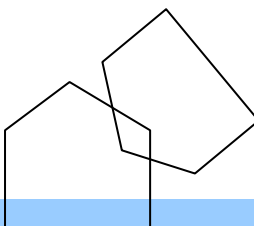
9) Depressione: il tono dell'umore è stato valutato attraverso GDS- short form (Geriatric Depression Scale; Sheikh e Yesavage, 1986). Tale scala è utilizzata per la valutazione di sintomi depressivi nell'anziano e trova una sua applicabilità anche nel paziente demente di grado lieve-moderato (Tabella XVII).

Tabella XVII. Geriatric Depression Scale (GDS)

GERIATRIC DEPRESSION SCALE (GDS)		
	1	0
E' fundamentalmente soddisfatto della sua vita?	No	Si
Ha abbandonato molte delle sue attività o interessi?	Si	No
Sente che la sua vita è vuota? (Ha l'impressione che...)	Si	No
Si sente spesso annoiato?	Si	No
E' di buon umore per la maggior parte del tempo?	No	Si
Teme che possa succederle qualche cosa di male ? (di brutto?)	Si	No
Si ritiene nel complesso felice (contento?)	No	Si
Si sente spesso non aiutato (senza aiuto, senza appoggio?)	Si	No
Preferisce stare in casa piuttosto che uscire a fare cose nuove (diverse dal solito?)	Si	No
Pensa di avere più problemi di memoria degli altri (suoi coetanei?)	Si	No
Pensa che sia bello stare al mondo (vivere) in questo momento?	No	Si
Pensa che attualmente la vita che fa abbia poco senso (sia quasi senza valore?)	Si	No
Si sente pieno (carico) di energia?	No	Si
Ritiene che la sua situazione (condizione) sia senza speranza ?	Si	No
Pensa che gli altri siano meglio di lei (in condizioni migliori?)	Si	No
Punteggio totale /15		
0-3 punti (normale)		
4-7 punti (depressione lieve)		
8-11 punti (depressione moderato)		
12-15 punti (depressione clinicamente rilevante)		

10) Stato Cognitivo Generale: e' stato approfondito mediante MMSE (Mini Mental State Examination; Folstein, Folstein, McHugh, 1975) corretto per età e livello di istruzione: analizza lo stato cognitivo generale al fine di identificare: orientamento spazio-temporale, memoria immediata e differita, attenzione al calcolo, linguaggio (denominazione, comprensione, scrittura) e esecuzione di comandi (Tabella XVIII).

Tabella XVIII. Mini Mental State Examination (MMSE)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)	
<p>Orientamento spazio- temporale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il paziente sa riferire l'anno, la stagione, la data del giorno, il mese • Il paziente sa riferire lo stato, la regione, la città, luogo, il piano in cui si trova 	<p>0 1 2 3 4 5 0 1 2 3 4 5</p>
<p>Memoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il medico pronuncia ad alta voce (una sola volta) il nome di 3 oggetti (casa, pane, gatto) al ritmo di uno al secondo. • Il paziente deve ripeterli una prima volta. • Fa ripetere al paziente la sequenza delle 3 parole fino a quando non le abbia imparate (numero massimo di ripetizioni = 6) 	<p>0 1 2 3</p>
<p>Attenzione al calcolo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Partendo da 100 far sottrarre 7 per 5 volte • Se il paziente avesse difficoltà di calcolo, far scandire lettera per lettera la parola "mondo" all'indietro 	<p>0 1 2 3 4 5</p>
<p>Richiamo delle 3 parole Richiamare i 3 termini precedentemente imparati</p>	<p>0 1 2 3</p>
<p>Linguaggio Il paziente deve riconoscere un oggetto. "Come si chiama questa?" (indicando una matita) "Come si chiama questo?" (indicando un orologio)</p>	<p>0 1 2</p>
<p>Invitare il paziente a ripetere la frase "TIGRE CONTRO TIGRE"</p>	<p>0 1</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Esecuzione di un compito su comando: prenda un foglio con la mano destra, lo pieghi a metà, lo butti sul tavolo 	<p>0 1 2 3</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Presentare al paziente un foglio con la seguente scritta "Chiuda gli occhi". Il paziente deve ubbidire all'ordine 	<p>0 1</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Fare scrivere al paziente una frase formata almeno da soggetto e verbo 	<p>0 1</p>
<p>Fare copiare al paziente il disegno</p>	<p>0 1</p>
	<p>0 1</p>
<p>Punteggio totale 0-10 punti (deterioramento cognitivo grave) 11-19 punti (deterioramento cognitivo moderato) 20-26 punti (deterioramento cognitivo lieve) 27-30 punti (assenza di deterioramento cognitivo)</p>	<p>/30</p>

11) Carico assistenziale: misurato attraverso CBI (Caregiver Burden Inventory; Novak et al., 1989). Lo strumento è indicato per valutare il carico assistenziale a cui il caregiver (familiare, amico od operatore) è sottoposto; nello specifico permette di individuare: il carico oggettivo, il carico evolutivo, il carico fisico, il carico sociale e quello emotivo (Tabella XIX).

Tabella XIX. Caregiver Burden Inventory (CBI)

CAREGIVER BURDEN INVENTORY (CBI)	
Carico oggettivo	
Il mio familiare necessita del mio aiuto per svolgere molte delle abituali attività quotidiane	0 1 2 3 4
Il mio familiare è dipendente da me	0 1 2 3 4
Devo vigilarlo costantemente	0 1 2 3 4
Devo assisterlo anche per molte delle più semplici attività quotidiane (vestirlo, lavarlo, uso dei servizi igienici)	0 1 2 3 4
Non riesco ad avere un minuto di libertà dai miei compiti di assistenza	0 1 2 3 4
Carico evolutivo	
Sento che mi sto perdendo la vita	0 1 2 3 4
Desidererei poter fuggire da questa situazione	0 1 2 3 4
La mia vita sociale ne ha risentito	0 1 2 3 4
Mi sento emotivamente svuotato a causa del mio ruolo di assistente	0 1 2 3 4
Mi sarei aspettato qualcosa di diverso a questo punto della mia vita	0 1 2 3 4
Carico fisico	
Non riesco a dormire a sufficienza	0 1 2 3 4
La mia salute ne ha risentito	0 1 2 3 4
Il compito di assisterlo mi ha reso più fragile di salute	0 1 2 3 4
Sono fisicamente stanco	0 1 2 3 4
Carico sociale	
Non vado d'accordo con gli altri membri della famiglia come di consueto	0 1 2 3 4
I miei sforzi non sono considerati dagli altri familiari	0 1 2 3 4
Ho avuto problemi con il coniuge	0 1 2 3 4
Sul lavoro non rendo come di consueto	0 1 2 3 4
Provo risentimento verso dei miei familiari che potrebbero darmi una mano e non lo fanno	0 1 2 3 4
Carico emotivo	
Mi sento in imbarazzo a causa del comportamento del mio familiare	0 1 2 3 4
Mi vergogno di lui/lei	0 1 2 3 4
Provo del risentimento nei suoi confronti	0 1 2 3 4
Non mi sento a mio agio quando ho amici a casa	0 1 2 3 4
Mi arrabbio per le mie reazioni nei suoi riguardi	0 1 2 3 4
Punteggio	/96

12) Disturbi neuropsichiatrici: sono stati valutati attraverso NPI (UCLA-NeuroPsychiatric Inventory; Cumming et al., 1994). Tale inventario permette di identificare un'ampia gamma di modificazioni comportamentali (12) e qualora presenti di quantificare l'importanza del disturbo attraverso la frequenza e la gravità delle modificazioni comportamentali (Tabella XX).

Tabella XX. UCLA- Neuropsychiatric Inventory (NPI)

NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (NPI)					
	N.A.	Frequenza (a)	Gravità (b)	axb	Distress
Deliri		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Allucinazioni		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Agitazione		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Depressione/disforia		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Ansia		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Euforia/esaltazione		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Apatia/indifferenza		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Disinibizione		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Irritabilità/labilità		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Attività motoria		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Sonno		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
Disturbi dell'appetito		0 1 2 3 4	1 2 3		0 1 2 3 4 5
		Punteggio /144			
Frequenza 0=mai; 1=raramente; 2=talvolta; 3=frequentemente; 4=quasi costantemente Gravità 1=lievi (non producono disturbo al paziente); 2=moderati (comportano disturbo per il paziente); 3=severi (richiedono la somministrazione di farmaci; sono molto disturbanti per il paziente). Stress emotivo o psicologico 0= Nessuno; 1= Minimo; 2= Lieve; 3= Moderato; 4= Severo; 5= Grave					

13) Bisogno sociale ed indice di copertura assistenziale: gli strumenti per la valutazione del bisogno sociale assumono la logica del lavoro per progetti mediante la messa a fuoco del problema e dei bisogni di salute che si intendono affrontare, di individuazione degli obiettivi di cura, di definizione delle risorse, in primis quelle umane, che concorrono alla progettazione e alla realizzazione della presa in carico. La figura 18 a tal proposito mostra la mappa dei soggetti e delle risorse (attuali e potenziali) implicate nella presa in carico del familiare.

Per quel che concerne la capacità della comunità di farsi carico dei bisogni del paziente e della famiglia sia sul versante di programmazione del progetto personalizzato che in termini operativi è stata utilizzata la LPSV (Livello di protezione nello spazio di vita; Pompei A., et al., 2005) (Figura 19; scoring Tabella XXI).

Il bisogno sociale è stato valutato mediante SR (Scala di Responsabilizzazione; Pompei A., et al., 2005) e misura la capacità di partecipare, condividere e

integrare le responsabilità di progettazione, esecuzione e valutazione delle cure promosse per risolvere il problema del paziente e della famiglia (Tabella XXII). Infine sono state determinate le misure assistenziali che venivano assicurate al paziente - in condizione di bisogno - in una settimana dai diversi soggetti (professionali e di altra natura) attraverso ICA (Indice di Copertura assistenziale; Pompei et al., 2004) (Tabella XXIII).

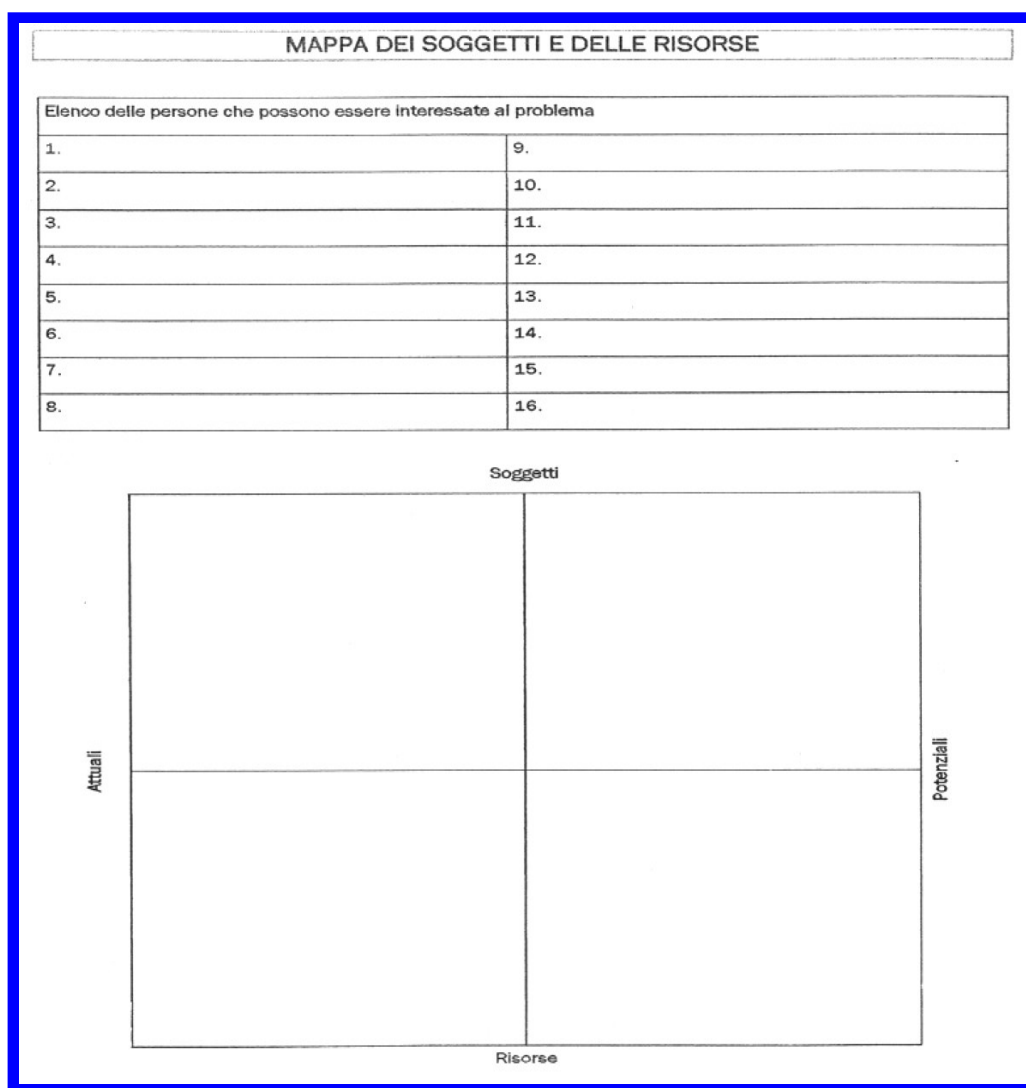


Figura 18. *Mappa dei soggetti e delle Risorse Attuali e Potenziali. Il Soggetto è colui che si assume responsabilità sia di natura programmatoria che operativa; la Risorsa identifica colui che limita la sua partecipazione alla fase operativa. Attuale si riferisce a persona attiva nella presa in carico; Potenziale è una persona che entra in gioco in futuro.*

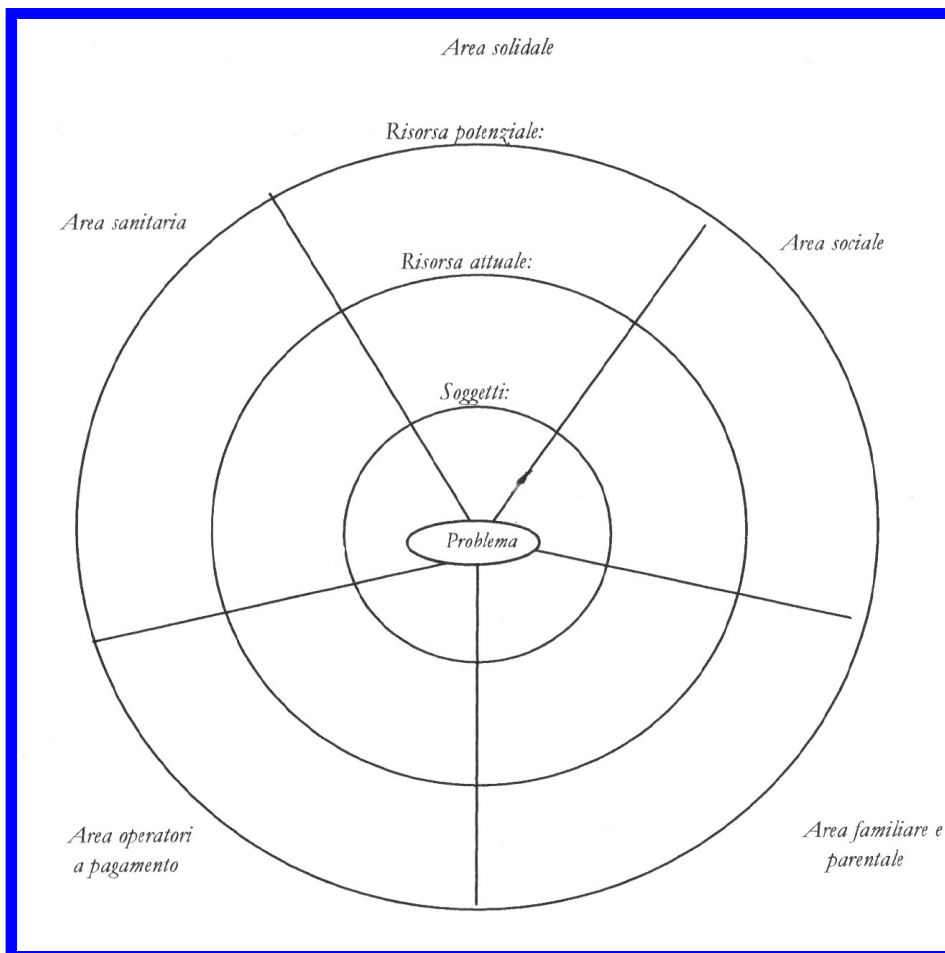


Figura 18. Livello di Protezione dello Spazio di Vita (LPSV)

Tabella XXI. Scoring LPSV

SCORING LPSV		
Per ogni soggetto	Punti 6	Cerchio di primo livello "centrale"
Per ogni risorsa attuale	Punti 3	Cerchio di secondo livello
Per ogni risorsa potenziale	Punti 1	Cerchio di terzo livello "esterno"

Tabella XXII. Scala di Responsabilizzazione (SR)

SCALA DI RESPONSABILIZZAZIONE (SR)				
Area	Profilo Professionale		Punteggio Massimo Attribuibile	Totale Punteggio Attribuito
Sanitari	Geriatra o medico specialista	0,5	2	
	Infermiere	0,5		
	Medico di medicina generale	0,5		
	Altro operatore	0,5		
	Altro operatore	0,5		
Sociale	Assistente sociale	0,5	2	
	Operatore sociosanitario	0,5		
	Educatore	0,5		
	Altro operatore	0,5		
	Altro operatore	0,5		
Famiglia	Familiare 1	2	4	
	Familiare 2	2		
	Parente 1	1		
	Parente 2	1		
	Altro familiare/parente	1		
Solidale	Volontario 1	1	2	
	Volontario 2	1		
	Volontario 3	0,5		
	Volontario 4	0,5		
	Volontario 5	0,5		
				Punteggio /10
<p>Si considerano esclusivamente i Soggetti Attuali della matrice "soggetti/risorse". Vengono considerati i punteggi per ogni area fino al tetto massimo di area indicata (2 oppure 4). I totali di area vengono sommati per ottenere il totale di scala (massimo 19)</p>				

Tabella XXIII. Indice di Copertura Assistenziale (ICA)

INDICE DI COPERTURA ASSISTENZIALE																											
		ORE																									
		7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	4	5	6		
Lunedì	F																										
	S																										
	V																										
	P																										
totale																											
Martedì	F																										
	S																										
	V																										
	P																										
totale																											
Mercoledì	F																										
	S																										
	V																										
	P																										
totale																											
Giovedì	F																										
	S																										
	V																										
	P																										
totale																											
Venerdì	F																										
	S																										
	V																										
	P																										
totale																											
Sabato	F																										
	S																										
	V																										
	P																										
totale																											
Domenica	F																										
	S																										
	V																										
	P																										
totale																											
Punteggio: Totale delle ore di copertura settimanale		/7= _____ (valore compreso tra 0 e 24)																									
		F: caregiver familiare; S: servizio pubblico; V: volontario; P: a pagamento																									

La mortalità al 180° giorno di osservazione è stata verificata attraverso l'ufficio anagrafe del Comune di Padova o attraverso contatto telefonico con i familiari.

3. Analisi Statistica

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il SAS - Statistical Software Package rel. 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) presso l'Istituto di Neuroscienze sezione Invecchiamento di Padova (CNR).

Le variabili continue sono state descritte come media \pm deviazione standard; il confronto tra femmine e maschi è stato effettuato tramite il Test di Mann-Whitney. Le analisi attraverso il test Kruskal-Wallis sono state utilizzate per confrontare le singole variabili continue (età, genere, scolarità e mortalità) con l'MPI ed il centro di provenienza.

Per le variabili categoriali è stata fornita la percentuale di soggetti appartenenti ad una determinata categoria. Il confronto tra variabili categoriali e MPI è stato eseguito mediante Test chi-quadro (celle con frequenze >5) ed il test di Fischer (celle con frequenze ≤ 5).

Il livello di significatività considerato per ogni test è $<0,05$.

Le associazioni del MPI e delle variabili prese in considerazione (ADL, IADL, SPMSQ, MNA, ESS, CIRS-SI, CIRS-CI, VNS, MMSE, GDS, CBI, NPI, SR, LPSV, ICA, età, peso, BMI, BSA, altezza, scolarità, sesso, sede del tumore primitivo, stadiazione, metastasi, trattamento, motivi della non conclusione, centro di appartenenza, condizione sociale, numero di farmaci) con la mortalità sono state valutate utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox (Hazard Rate), aggiustato per sesso ed età.

HR e gli IC 95% sono calcolati per stimare la forza dell'associazione.

L'analisi multivariata è stata effettuata tramite il metodo di selezione step-wise considerando per ciascuna variabile una probabilità di entrare nel modello di 0.25 ed una probabilità di rimanere nel modello di 0.10.

L'assunzione di proporzionalità delle variabili introdotte nel modello è stata valutata tramite l'analisi dei residui di Schoenfeld.

I grafici delle curve di sopravvivenza e del rischio cumulativo sono stati realizzati attraverso il plotting $-\log [-\log (\text{funzione di sopravvivenza})]$.

Il periodo di osservazione per i pazienti in vita è stato calcolato dal giorno del reclutamento al 180° giorno; in caso di decesso prima del 180 giorno ci si riferiva alla data di morte del paziente.

RISULTATI

1. Caratteristiche dei partecipanti

Il campione previsto di 160 soggetti (88 femmine e 72 maschi; età media: 79.4 ± 5.7 , range: 69-93) è stato studiato nell'arco temporale compreso tra il 17 Aprile 2008 e il 15 Gennaio 2010. Erano tutti pazienti affetti da neoplasia maligna, ricoverati in misura diversa presso le tre Unità Operative di Padova citate nella sezione riguardante i "materiali e metodi" (Tabella XXIV), e rispettano i criteri di inclusione ed esclusione previsti.

Tabella XXIV Unità operative coinvolte nello studio

UNITA' OPERATIVE	Pazienti
Clinica Chirurgica Geriatrica	34
Clinica Geriatrica	35
Oncologia Medica II	81
Totale	160

Dieci pazienti dei 160 studiati sono stati esclusi dalle analisi finali di questa tesi in quanto non avevano ancora raggiunto il periodo di osservazione previsto di 180 giorni.

Il campione finale ai fini di questa tesi è risultato quindi di 150 pazienti (82 femmine e 68 maschi; età media: 79.2 ± 5.6 anni, range: 69-93 anni; scolarità media: 6.4 ± 3.7 anni, range 0-19).

Le caratteristiche principali del campione sono descritte nella tabella sottostante (XXV) mentre i valori (media \pm deviazione standard, range) delle diverse scale utilizzate nel calcolo del MPI sono riportate in Tabella XXVI.

Tabella XXV. Caratteristiche del campione distinte per sesso

Caratteristiche	Femmine (n=82)	Maschi (n=68)	p	Totale (n=150)
Età (anni)	79.9 \pm 5.6 (70-93)	78.4 \pm 5.6 (69-92)	NS*	79.2 \pm 5.6 (69-93)
Scolarità(anni)	6.0 \pm 3.2 (0-18)	7.0 \pm 4.1 (0-19)	NS*	6.4 \pm 3.7 (0-19)
Peso (kg)	62.2 \pm 11.9 (34.8- 95)	73.9 \pm 12.3 (48-103)	<0.0001	67.5 \pm 13.4 (34.8-103)
Altezza (cm)	158.1 \pm 6.7 (144-182)	172.3 \pm 6.3 (155-185)	<0.0001	164.6 \pm 9.6 (144-185)
BSA (m²)	1.6 \pm 0.2 (1.2-2.1)	1.9 \pm 0.2 (1.5-2.2)	<0.0001	1.7 \pm 0.2 (1.2-2.2)
BMI (Kg/m²)	24.8 \pm 4.5 (15.5-42.2)	24.9 \pm 3.7 (16.1-34.4)	NS*	24.9 \pm 4.1 (15.5-42.2)

*NS: Non Significativo

Tabella XXVI. Valori dei diversi domini del MPI

Scale	Femmine (n=82)	Maschi (n=68)	p	Totale (n=150)
MNA	20.3 \pm 5.5 (6.5-29)	20.5 \pm 5.8 (8-29)	NS*	20.4 \pm 5.6 (6.5-29)
ADL **	0.8 \pm 0.3	0.7 \pm 0.3	NS*	0.8 \pm 0.3
IADL **	0.6 \pm 0.3	0.5 \pm 0.2	0.0001	0.6 \pm 0.3
CIRS- SI	1.7 \pm 0.4 (1.1-3.1)	2.0 \pm 0.5 (1.2-3.2)	0.0009	1.8 \pm 0.4 (1.1-3.2)
CIRS- CI	2.9 \pm 1.5 (0-8)	4.2 \pm 2.1 (1-9)	<0.001	3.5 \pm 1.9 (0-9)
ESS	17.2 \pm 2.8 (9-20)	17.4 \pm 2.9 (8-20)	NS*	17.3 \pm 2.8 (8-20)
SPMSQ	6.3 \pm 3.7 (0-10)	5.6 \pm 4.1 (0-10)	NS*	6.0 \pm 3.9 (0-10)

*NS: Non Significativo; **Rapporto tra le funzioni conservate ed il totale di risposte fornite

Per quel che concerne la condizione sociale della popolazione osservata (figura 19), si sono osservate differenze significative tra il sesso e le tre condizioni sociali esaminate ($p = 0.002$). Una maggiore percentuale di femmine viveva da sola (32.9 % vs 11.8%); una maggiore percentuale di uomini viveva in famiglia (86.8% vs 63.4%); solo il 4% del totale risiedevano in strutture residenziali.

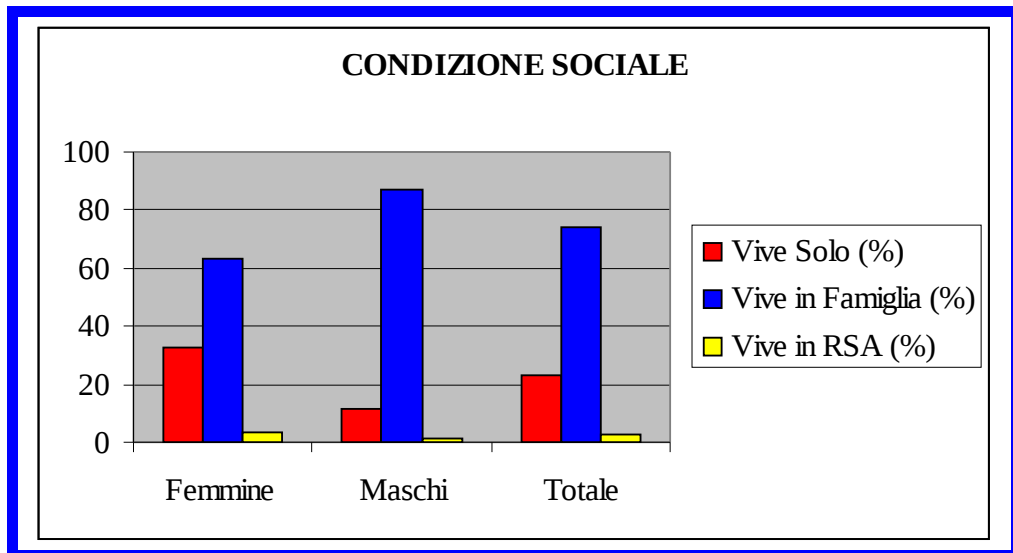


Figura 19. Condizione sociale divisa per sesso

Non era significativa la distinzione tra i sessi in merito all'assunzione dei medicinali, in termini di numerosità di farmaci assunti suddivisi in tre range: 0-3; 4-6; ≥ 7 (Figura 20).

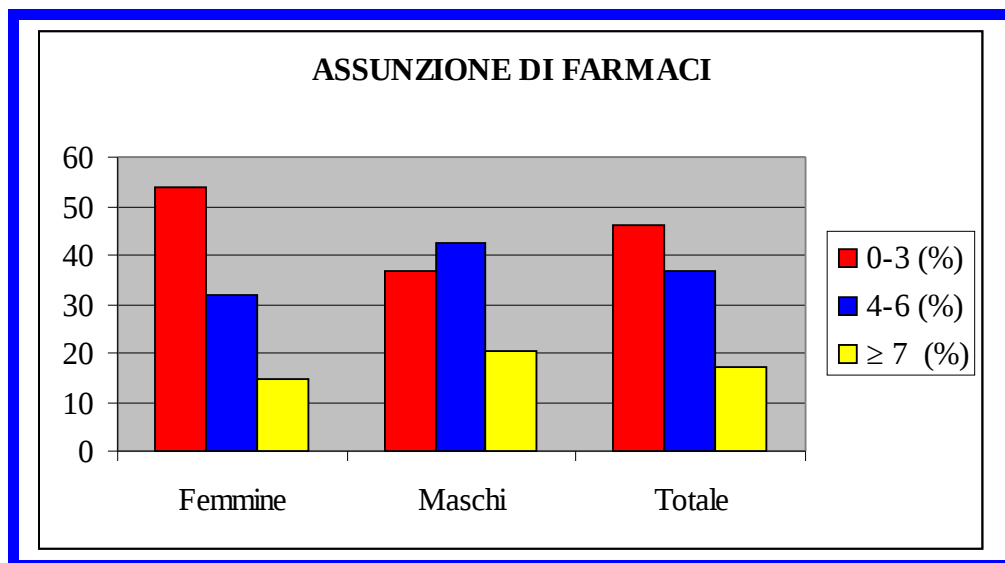


Figura 20. Numero di farmaci assunti diviso per sesso

La figura 21 mostra le principali sedi del tumore primitivo nella popolazione oggetto di studio; di maggiore rilevanza sono le localizzazioni colica (30%), mammaria (22%) e polmonare (17%).

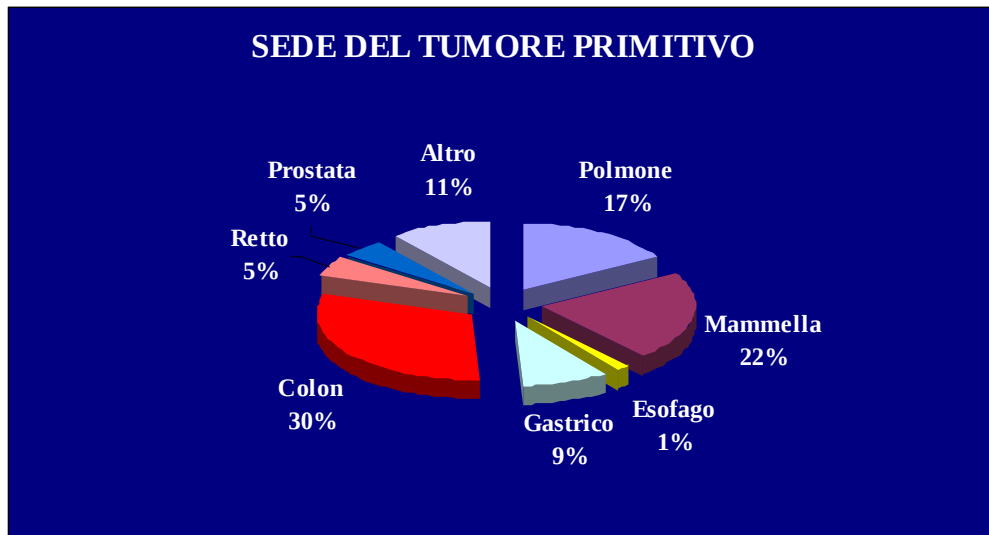


Figura 21. Sede del tumore primitivo

La figura 22 riporta le principali sedi del tumore primitivo associate al sesso. La localizzazione polmonare era più rappresentata nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile (32.4% vs 3.7%; $p < 0.0001$); allo stesso modo la neoplasia al colon era più presente nei maschi (35.3% vs 26.8%; $p < 0.0001$). Tra le femmine il 39% presentava neoplasia alla mammella, mentre il 10.3% dei maschi presentava tumore alla prostata (Figura 22).

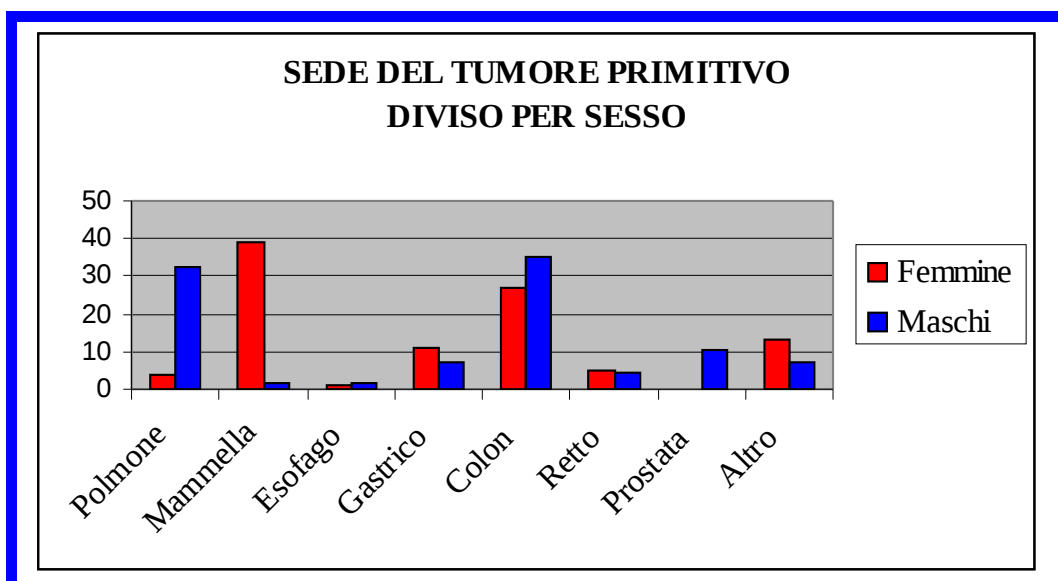


Figura 22. Sede del tumore primitivo divisa per sesso

Non si sono rilevate differenze significative tra la sede delle metastasi e il sesso, eccezion fatta per la localizzazione pleura/peritoneo ($p = 0.03$).

Esaminando l'associazione tra sesso e l'aver ricevuto trattamento oncologico o meno si è visto che dei 150 pazienti considerati, il 92.7% delle donne ed il 79.4% dei maschi sono stati sottoposti a trattamento (chemioterapia, radioterapia, endocrinoterapia, chirurgia). Tale differenza è risultata significativa ($p=0.02$).

Il 52% del campione aveva ricevuto un trattamento di tipo chemioterapico, il 27% un trattamento di tipo chirurgico, l'11% di tipo endocrino-terapico, infine il 10% di tipo radioterapico (Figura 23). Le analisi relative al tipo di trattamento effettuato suddiviso per sesso non sono risultate significative eccezion fatta per l'endocrinoterapia (Tabella XXVII).

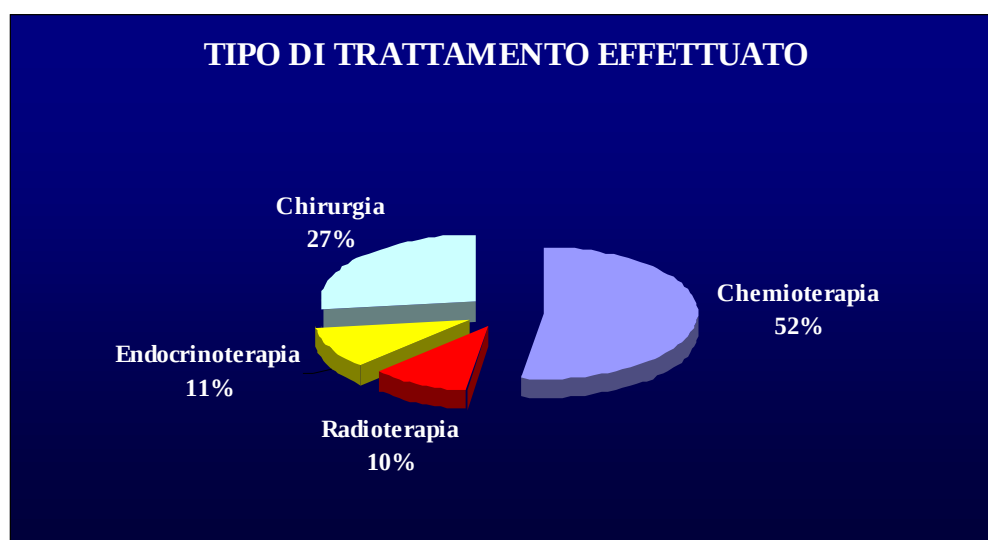


Figura 23. Tipo di trattamento effettuato

Tabella XXVII. Trattamento effettuato, suddiviso per sesso

Trattamento effettuato	Sesso				p
	F		M		
	N	%	N	%	
Chemioterapia	41	53.9	37	68.5	NS*
Radioterapia	7	9.2	8	14.8	NS*
Endocrinoterapia	15	19.7	1	1.9	0.002

Chirurgia	24	31.6	16	29.6	NS*
Trattamento concluso	44	57.9	35	64.8	NS*

*NS: Non Significativo

51 pazienti (32 femmine e 19 maschi) dei 130 pazienti trattati non hanno concluso il trattamento per i motivi riportati nella Tabella XXVIII.

Non è emersa nessuna differenza significativa.

Tabella XXVIII. *Trattamento non concluso: motivi (non vi erano differenze significative)*

Motivo	Sesso				Totale	
	F		M		N	%
	N	%	N	%		
Rifiuto	6	18.8	4	21.1	10	19.6
Tossicità	2	6.3	4	21.1	6	11.8
In corso	21	65.6	7	36.8	28	54.9
Decesso	0	0.0	2	10.5	2	3.9
Ictus	1	3.1	0	0.0	1	2.0
Scompenso cardiaco	0	0.0	1	5.3	1	2.0
Progressione di malattia	1	3.1	1	5.3	2	3.9
Altro	1	3.1	0	0.0	1	2.0

Non Significativo

2. Classificazione per MPI: analisi delle caratteristiche del campione

Nel campione dei 150 soggetti considerati, 54 di essi presentavano un MPI basso, 76 un MPI moderato e 20 presentavano un MPI elevato. La Tabella XXIX riporta la stratificazione del MPI (basso, moderato e severo) divisa per sesso.

Tabella XXIX. *Distribuzione del MPI divisa per sesso*

Distribuzione del MPI divisa per sesso		MPI		
		Basso (0.0-0.33)	Moderato (0.34-0.66)	Severo (0.67-1)
Femmine	n (%)	34 (63%)	38 (50%)	10 (50%)

Maschi	n (%)	20 (37%)	38 (50%)	10 (50%)
TOTALE (%)	n (%)	54 (100%)	76 (100%)	20 (100%)

P = non significativo

E' stata osservata una associazione significativa tra MPI ed età (p=0.04): al crescente aumento dell'età è correlato ad una maggiore severità del MPI.

Al contrario non è stata rilevata un'associazione significativa tra MPI e scolarità, MPI e sesso, come visualizzato nella tabella sottostante (XXX).

Tabella XXX. Caratteristiche principali dei pazienti divise per MPI

Caratteristiche	MPI			P
	Basso	Moderato	Severo	
Età (anni)	77.6 ± 4.9 (69-89)	80.2 ±(5.4 (70-92)	79.7 ± 7.3 (69-93)	0.04
Scolarità (anni)	5.9 ± 3.2 (0-17)	6.3 ± 3.4 (0-19)	8.4 ± 5.0 (3-18)	NS*
Sesso Femminile n(%)	34 (63.0)	38 (50.0)	10 (50.0)	NS*
Sesso Maschile n(%)	20 (37.0)	38 (50.0)	10 (50.0)	NS*

* NS: Non significativo

L'analisi della valutazione dei parametri antropometrici ha mostrato una significativa associazione tra la severità del MPI, peso e BMI (rispettivamente: p=0.007 e P<0.0001); di contro non sono state rilevate significative correlazioni tra MPI e altezza o BSA (Tabella XXXI).

Tabella XXXI. Caratteristiche antropometriche dei pazienti divise per MPI

Caratteristiche	MPI			P
	Basso	Moderato	Severo	
Peso (kg)	70.8 ± 14.0	67.2 ± 13.1	59.9 ± 9.1	0.007
Altezza (cm)	164.5 ± 9.4	164.4 ± 9.8	165.5 ± 9.6	NS*

BSA (m²)	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2	NS*
BMI (Kg/m²)	26.1 ± 4.4	24.8 ± 3.9	21.8 ± 2.5	<0.0001

* NS: Non significativo

È stata osservata invece un'associazione significativa tra la severità del MPI e il centro di appartenenza: in modo particolare ad un MPI più severo corrispondeva una percentuale significativamente superiore ($p < 0.0001$) di pazienti ammessi presso la Clinica Geriatrica (50%) rispetto alla Chirurgia Geriatrica (30%) ed all'Oncologia Medica II (20%) (Figura 24).

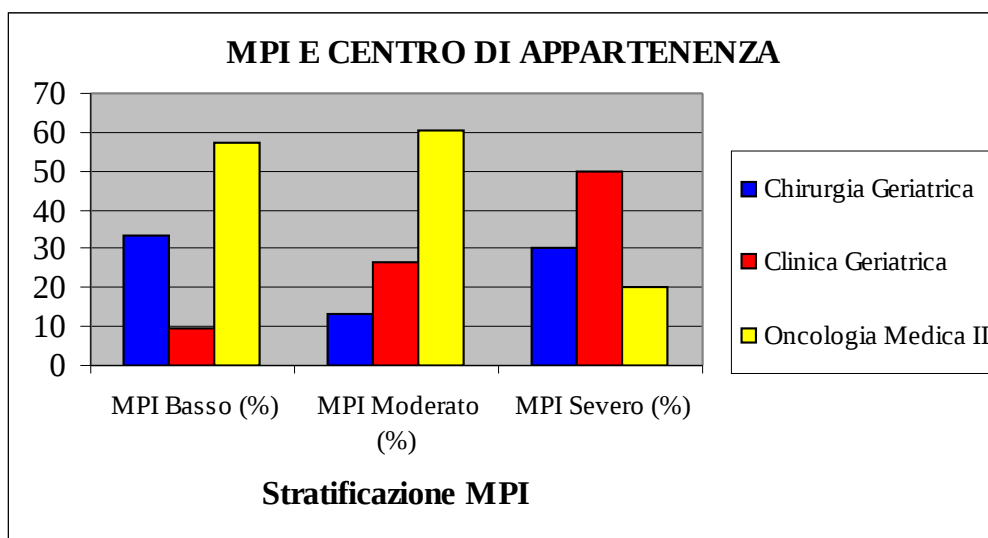


Figura 24. Stratificazione del MPI e Centro di appartenenza

E' inoltre risultata significativa l'associazione tra MPI e la condizione sociale: infatti "Vivere da solo" e "Vivere in residenza" sono significativamente associati ad un grado di MPI più severo (Tabella XXXII), rispettivamente il 40% per la prima condizione (rispetto al 13% corrispondente a MPI Basso e 20% a MPI Moderato) e 10% per la seconda condizione (rispetto al 3.7% corrispondente a MPI Basso e 0% a MPI Moderato). Anche la relazione tra il numero di farmaci assunti e l'MPI si è mostrata significativa (Tabella XXXIII); infatti l'assunzione

di un numero superiore ai sette farmaci era significativamente associata ($p < 0.0001$) in percentuale maggiore (55%) ad un MPI più severo.

Tabella XXXII. *Condizione Sociale divisa per MPI*

Condizione sociale	MPI			P
	Basso	Moderato	Severo	
Vivere da solo (%)	13.0	26.3	40.0	0.005
Vivere in famiglia (%)	83.3	73.7	50.0	
Vivere in residenza (%)	3.7	0.0	10.0	

Tabella XXXIII. *Numero di farmaci assunti diviso per MPI*

Assunzione di farmaci	MPI			p
	Basso	Moderato	Severo	
0-3 farmaci (%)	68.5	39.5	10.0	$p < 0.0001$
4-6 farmaci (%)	25.9	44.7	35.0	
≥ 7 farmaci (%)	5.6	15.8	55.0	

Non è stata, invece, riscontrata alcuna associazione significativa tra stato cognitivo (misurato con lo SPMSQ) e MPI. Prendendo in esame le altre scale di valutazione si è potuta rilevare un'associazione significativa tra un grado severo di MPI ed un peggioramento al MNA, una maggiore dipendenza nelle ADL e IADL, una maggiore comorbidità e severità rispettivamente nella CIRS-CI e nella CIRS-SI ed un peggioramento dell'ESS (Tabella XXXIV).

Tabella XXXIV. *Scale di valutazione della VMD divise per diversi gradi del MPI.*

Scale VMD	MPI			P
	Basso	Moderato	Severo	
MNA	24.6 ± 3.4	19.2 ± 4.9	13.8 ± 4.4	<0.0001

ADL **	1.0 ± 0.0	0.7 ± 0.3	0.2 ± 0.3	<0.0001
IADL **	0.8 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.2 ± 0.2	<0.0001
CIRS-SI	1.6 ± 0.3	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.5	<0.0001
CIRS-CI	2.6 ± 1.5	3.8 ± 1.8	4.5 ± 2.2	<0.0001
ESS	19.1 ± 1.4	17.1 ± 2.3	13.1 ± 2.7	<0.0001
SPMSQ	6.2 ± 4.0	6.0 ± 3.9	5.3 ± 3.3	NS*

*NS: Non Significativo; **Rapporto tra le funzioni conservate ed il totale di risposte fornite

Per quel che concerne il trattamento (chemioterapia, radioterapia ed endocrinoterapia) non è stata riscontrata alcuna associazione significativa con l'MPI eccezion fatta per trattamento chirurgico ed MPI (p=0.04). Allo stesso modo la conclusione di un trattamento terapeutico ed i motivi di non conclusione di un trattamento terapeutico sono positivamente associati ai diversi gradi di MPI (p=0.02) (Tabella XXXV).

Tabella XXXV. *Trattamento non concluso. Associazione tra i motivi e MPI*

Trattamento non concluso MOTIVO	MPI			P
	Basso	Moderato	Severo	
	%	%	%	
Rifiuto	15.4	15.6	50.0	p=0.02
Tossicità	0.0	15.6	16.7	
In corso	84.6	53.1	0.0	
Decesso	0.0	3.1	16.7	
Ictus	0.0	3.1	0.0	
Scompenso Cardiaco	0.0	3.1	0.0	
Progressione di malattia	0.0	6.3	0.0	
Altro	0.0	0.0	16.7	

3. Analisi della mortalità a 6 mesi

Mentre l'MPI era perfettamente confrontabile nel valore medio tra i due sessi, la percentuale di mortalità a 6 mesi era lievemente diversa tra maschi e femmine, anche se la differenza non raggiunge una sufficiente significatività (Tabella

XXXVI). Il 35.3% dei soggetti della presente ricerca è deceduto (53 morti; 97 vivi- 64.7%) in percentuale maggiore rispetto allo studio di riferimento (15.7%).

Tabella XXXVI. Valore medio del Multidimensional Prognostic Index (MPI) e della mortalità a 6 mesi (%/n), con distinzione per sesso. (OK)

MPI e mortalità	Femmine (n=82)	Maschi (n=68)	p	Totale (n=150)
MPI	0.4 ± 0.2 (0.1-0.9)	0.4 ± 0.2 (0.1-0.8)	NS*	0.4 ± 0.2(0.1-0.9)
Mortalità a 6 mesi % (n)	32.9 (27)	38.2 (26)	NS*	35.3 (53)

*NS: Non Significativo

Vi era inoltre una netta prevalenza di mortalità nei primi mesi di osservazione con il 64.2% dei decessi entro i primi 90 giorni di osservazione (Tabella XXXVII).

Tabella XXXVII. Mortalità divisa per sesso

Mortalità	Sesso				P	Totale	
	F		M			N	%
	N	%	N	%			
<90 giorni	16	59.3	18	69.2	NS*	34	64.2
90-180 giorni	11	40.7	8	30.8	NS*	19	35.8
Totale	27	100.0	26	100.0	NS*	53	100.0

*NS: Non Significativo

Stratificando la mortalità per i diversi livelli di rischio del MPI, si può osservare come ad un MPI più severo si associ un significativo aumento ($p < 0.0001$) della mortalità a 6 mesi (Figura 25).

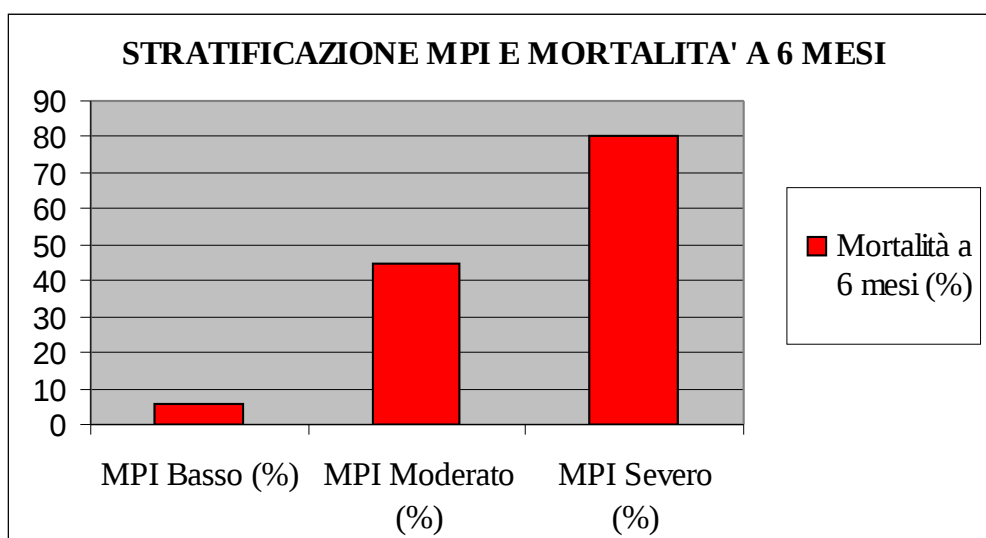


Figura 25. *Mortalità a 6 mesi correlata al MPI*

È stato, inoltre, osservato che la mortalità nei tre centri di appartenenza presenta una percentuale più elevata di decessi presso la Clinica Geriatrica (49.1%) rispetto all'Oncologia Medica II (43.4%) e alla Chirurgia Geriatrica (7.5%) (Tabella XXXVIII) e tale differenza risulta significativa ($p < 0.0001$). Del resto in tale U.O. era nettamente più grave l'MPI.

Tabella XXXVIII. *Mortalità a 6 mesi divisa per centro*

Mortalità per centro	CENTRO			P	Totale
	Chirurgia Geriatrica	Clinica Geriatrica	Oncologia Medica II		
Mortalità a 6 mesi	7.5 %	49.1 %	43.4 %	< 0.0001	35.3%

Suddividendo la sopravvivenza media dei soggetti deceduti per i diversi gradi del MPI si può notare come una minore sopravvivenza sia associata ad un MPI più severo anche se non si raggiunge una significatività statistica (Tabella XXXIX).

Tabella XXXIX. *Sopravvivenza media divisa per MPI*

Sopravvivenza per MPI	MPI			P
	Basso	Moderato	Severo	
Sopravvivenza (giorni)	85.0 ± 35.7	77.1 ± 50.0	57.4 ± 46.6	NS*

*NS: Non Significativo

Considerando il numero medio di giorni di sopravvivenza dei soggetti deceduti - entro i 6 mesi di osservazione - si nota come esso sia nettamente inferiore sia nella Clinica Geriatrica che nella Clinica Chirurgica Geriatrica rispetto all'Oncologia Medica II (Tabella XL). La sopravvivenza minore (in giorni) si è registrata nella Clinica Geriatrica dove anche più severo è l'MPI registrato ($p < 0.0001$).

Tabella XL. Sopravvivenza media divisa per centro

Sopravvivenza per centro	CENTRO			P	Totale
	Chirurgia Geriatrica	Clinica Geriatrica	Oncologia Medica II		
Sopravvivenza (giorni)	61.0 ± 70.8 (32-129)	43.0 ± 49.5 (1-119)	100.0 ± 96.7 (13-173)	0.0026	61.0 ± 71.6 (1-173)

La figura 26 mostra le curve di sopravvivenza (aggiustate per sesso ed età) per i diversi gradi del MPI. Esse mostrano una correlazione tra la severità del MPI ed una minor sopravvivenza a 6 mesi di osservazione, con una significativa diversità nella distribuzione delle curve ($p < 0.0001$), in modo particolare dopo il 60° giorno.

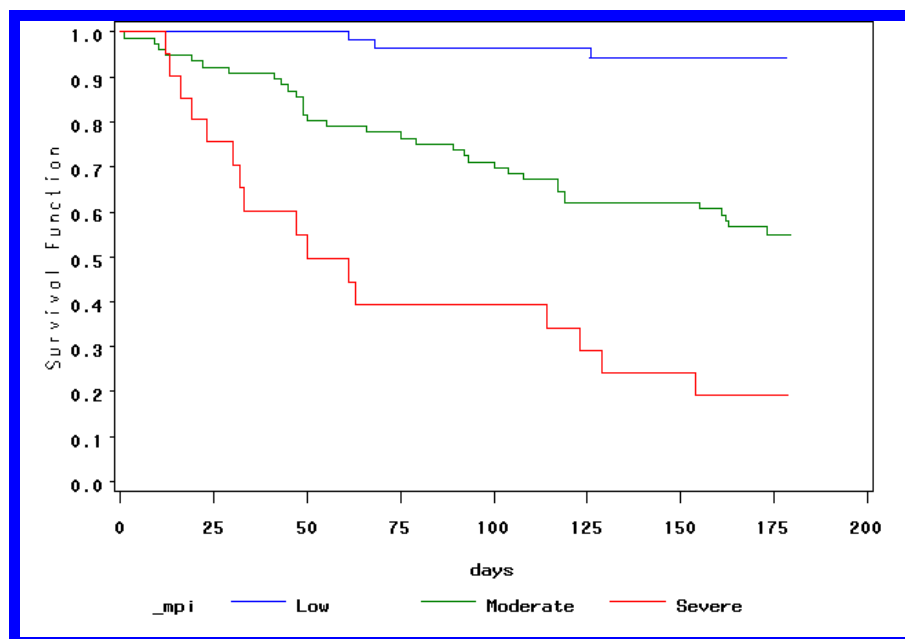


Figura 26. Curve di sopravvivenza, aggiustate per sesso ed età, per i diversi gradi del MPI

Attraverso un confronto tra la mortalità osservata e la mortalità attesa (rischio cumulativo, Hazard Rate) associate ai diversi gradi di MPI a 6 mesi, è stato possibile registrare una buona concordanza per MPI di grado basso-moderato che diminuiva al crescere del MPI (Tabella XLI).

Tabella XLI. Mortalità attesa (Rischio Cumulativo, HR) e mortalità osservata a 6 mesi associate ai diversi gradi del MPI

Mortalità attesa e osservata	Mortalità attesa (rischio cumulativo, HR)	IC 95%	Mortalità osservata (frequenze)	Δ
MPI basso	0.056	0.018-0.173	0.056	0.000
MPI moderato	0.584	0.415-0.823	0.447	0.137
MPI severo	1.553	0.904-2.669	0.800	0.753

La figura sottostante riporta il rischio cumulativo (HR) di mortalità attesa associato ad un grado più severo del MPI.

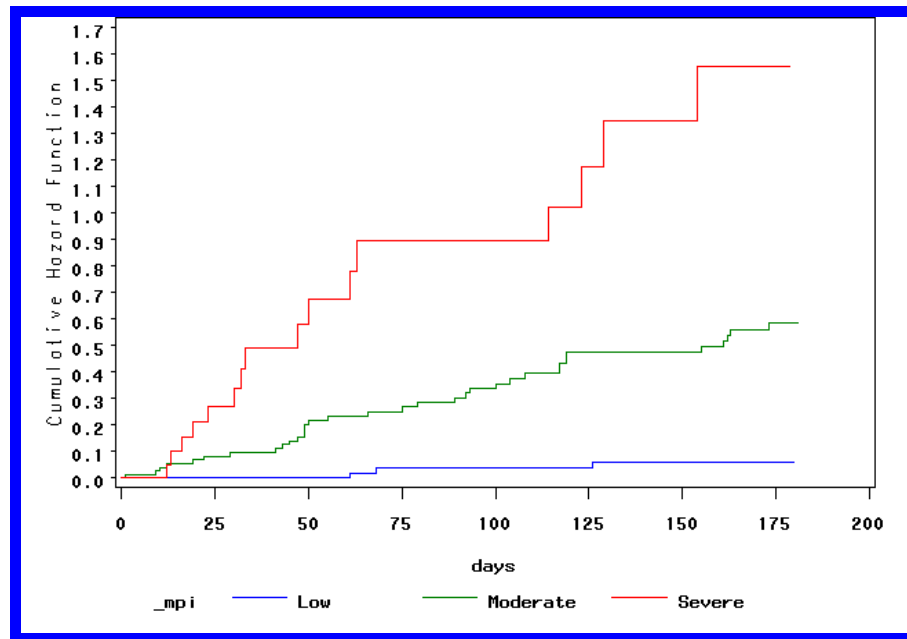


Figura 27. *Rischio cumulativo (HR) di mortalità attesa associato ad un grado più severo del MPI.*

L'MPI viene confermato essere significativamente associato ($p < 0.0001$) ad un maggior rischio di mortalità anche nel campione di pazienti anziani oncologici, infatti all'aumentare della severità del MPI aumenta il rischio di mortalità (Tabella XLII).

Tabella XLII. *Rischio di mortalità (Hazard Rate) del MPI*

Hazard Rate di MPI	Hazard Rate	IC 95%
MPI basso	1	-
MPI moderato	9.32	2.83-30.65
MPI severo	27.20	7.84-94.31

4. Altri possibili predittori associati al MPI?

Nel presente lavoro sono state prese in considerazione ulteriori scale di valutazione geriatrica (MMSE, VNS, GDS, CBI, NPI, SR, LPSV, ICA) non presenti nel calcolo dell'indice prognostico di mortalità; il fine ultimo è stato

quello di indagare un possibile valore prognostico delle scale in termini di mortalità a 6 mesi e di esaminarne l'associazione con l'MPI. La tabella che segue (XLIII) mostra le caratteristiche delle scale esaminate suddivise in base al genere: non si rilevano differenze significative tra i sessi.

Tabella XLIII. Scale di valutazione geriatrica non comprese nel MPI (divise per sesso)

Scale VMD	Femmine (n=82)	Maschi (n=68)	P	Totale (n=150)
MMSE	23.8 ± 5.2 (10-30)	24.8 ± 4.3 (7-30)	NS*	24.2 ± 4.9 (7-30)
VNS	2.0 ± 2.6 (0-10)	2.9 ± 3.0 (0-10)	NS*	2.4 ± 2.8 (0-10)
GDS	5.3 ± 3.2 (0-13)	4.4 ± 3.5 (0-12)	NS*	4.9 ± 3.3 (0-13)
CBI	7.2 ± 11.3 (0-47)	9.9 ± 13.6 (0-53)	NS*	8.4 ± 12.5 (0-53)
NPI	3.5 ± 5.9 (0-32)	3.4 ± 6.1 (0-40)	NS*	3.5 ± 6.0 (0-40)
SR	2.5±1.0 (0.5-4.0)	2.6±0.9 (0.5-4.0)	NS*	2.5±1.0 (0.5-4.0)
LPSV	13.6±4.8 (4.0-28.0)	13.6±4.7 (6.0-30.0)	NS*	13.6±4.7 (4.0-30.0)
ICA	15.3±8.1 (2.0-24.0)	14.5±8.7 (1.6-24.0)	NS*	14.9±8.4 (1.6-24.0)

*NS: Non Significativo

E' stata inoltre esaminata la relazione esistente tra la stratificazione del MPI e le scale di valutazione utilizzate non incluse nei domini del MPI (Tabella XLIV).

Tabella XLIV. Scale di valutazione geriatrica divise per MPI

Scale VMD	MPI			p	Totale
	Basso	Moderato	Severo		
MMSE	24.9 ± 3.9	24.6 ± 4.4	19.8 ± 5.3	0.0007	24.1 ± 4.6
VNS	1.2 ± 1.9	2.8 ± 2.7	4.5 ± 3.8	<0.0001	2.4 ± 2.8
GDS	3.7 ± 2.8	5.2 ± 3.3	6.9 ± 3.6	0.0009	4.9 ± 3.3
CBI	3.6 ± 5.9	8.6 ± 12.8	21.6 ± 15.4	0.0001	8.4 ± 12.5
NPI	0.8 ± 1.8	4.1 ± 5.7	8.1 ± 10.1	<0.0001	3.5 ± 6.0
SR	2.3 ± 0.8	2.5 ± 1.0	3.0 ± 1.2	0.02	2.5 ± 1.0
LPSV	13.0 ± 4.4	13.6 ± 4.8	15.4 ± 5.4	NS*	13.6 ± 4.7
ICA	14.6 ± 7.7	16.0 ± 8.8	11.7 ± 8.1	NS*	14.9 ± 8.4

*NS: Non Significativo

In quest'ultima tabella si può notare una significativa associazione tra le scale valutate e l'MPI; nella fattispecie sono associati positivamente a MPI severo:

- 1) maggior declino dello stato cognitivo (MMSE);
- 2) maggior dolore (VSN);

- 3) maggior sintomatologia depressiva (GDS);
- 4) maggiore carico assistenziale (CBI);
- 5) maggiori alterazioni comportamentali (NPI);
- 6) maggior bisogno sociale (maggiore responsabilità di progettazione, esecuzione e valutazione delle cure promosse per risolvere il problema del paziente e della famiglia) (SR).

5. Analisi dell'associazione tra tutti i parametri considerati e il rischio di mortalità

Dopo aver analizzato il valore prognostico del MPI all'interno del campione osservato, si è valutata, la correlazione tra le caratteristiche principali - comprese nei domini considerati nello sviluppo dello stesso MPI - ed il rischio di mortalità. Dalle analisi è emerso un significativo aumento del rischio di mortalità associato all'avanzare dell'età, alla diminuzione del peso, del BMI e della BSA. Non risultano associate ad un maggior rischio di mortalità il sesso, la scolarità e l'altezza (Tabella XLV).

Tabella XLV. *Caratteristiche principali ed associazione con il rischio di mortalità*

Caratteristiche	HR	IC 95%	p
ETA'	1.059	1.008 - 1.113	0.0228
SESSO	1.269	0.741 - 2.175	NS*
SCOLARITA'	1.016	0.945 - 1.093	NS*
PESO	0.964	0.944 - 0.986	0.0011
ALTEZZA	0.991	0.963 - 1.019	NS*
BSA	0.148	0.036 - 0.559	0.0074
BMI	0.866	0.801 - 0.937	0.0003

*NS: Non Significativo

Non si è inoltre registrata una significativa associazione tra numero di farmaci assunti, condizione sociale ed aumentato rischio di mortalità.

Un aumentato rischio di mortalità è risultato associato significativamente al peggioramento del MNA, alla maggior dipendenza nelle ADL e IADL, alla

presenza di comorbidità e di aumentata severità delle patologie presenti e ad un peggioramento dell'ESS. E' inoltre presente una correlazione significativa tra SPMSQ e rischio di mortalità (Tabella XLVI).

Tabella XLVI. Domini del MPI e rischio di mortalità

Domini MPI e mortalità	HR	IC 95%	p
MNA	0.834	0.795 - 0.876	<0.0001
ADL	0.669	0.598 - 0.747	<0.0001
IADL	0.686	0.612 - 0.768	<0.0001
CIRS-SI	5.458	3.130 - 9.518	<0.0001
CIRS-CI	1.393	1.216 - 1.596	<0.0001
ESS	0.780	0.724 - 0.840	<0.0001
SPMSQ	0.911	0.849 - 0.978	0.0102
Numero di Farmaci			NS*
0-3	1	—	
4-6	1.740	0.941 - 3.215	
≥7	2.160	1.048 - 4.453	
Condizione Sociale			NS*
Vive solo	1	—	
Vive in famiglia	0.826	0.446 - 1.528	
Vive in RSA	1.095	0.249 - 4.819	

Si è poi valutata l'eventualità di individuare altri possibili predittori della mortalità associati alle scale non presenti nello sviluppo e validazione del MPI.

È emersa una significativa associazione tra un aumentato rischio di mortalità e: maggior dolore percepito, sintomatologia depressiva, alterazioni comportamentali, maggiore carico assistenziale; la stessa associazione positiva non è stata riscontrata tra il rischio di mortalità e MMSE, SR, LPSV e ICA (Tabella XLVII).

Tabella XLVII. Scale di valutazione geriatrica e rischio di mortalità

Scale VMD e mortalità	HR	IC 95%	p
MMSE	0.958	0.911 - 1.009	NS*
VNS	1.175	1.079 - 1.280	0.0002
GDS	1.231	1.132 - 1.339	<0.0001
CBI	1.038	1.020 - 1.056	<0.0001

NPI	1.100	1.068 – 1.133	<0.0001
SR	1.223	0.929 – 1.608	NS*
LPSV	1.042	0.987-1.100	NS*
ICA	0.973	0.941 – 1.006	NS*

*NS: Non Significativo

Un tentativo di analisi multivariata non ha permesso di riformulare un nuovo indice prognostico in base alle variabili considerate, forse a causa della bassa numerosità del campione.

Nel modello sono risultate significative le seguenti variabili: età, numero di farmaci assunti, MNA, CIRS e IADL.

Un interessante indicazione per ulteriori studi legati al paziente oncologico è l'inclusione di altre scale di valutazione, quali la VSN, la GDS, il CBI e l'NPI, per la significatività osservata e la relazione esistente con il rischio di mortalità.

DISCUSSIONE

Il presente studio ha esaminato un campione di pazienti anziani oncologici sottoposti a VMD geriatrica, attraverso l'utilizzo dei domini che costituiscono

l'indice prognostico multidimensionale. L'MPI è basato su informazioni che includono diversi parametri (clinici, funzionali, cognitivi, nutrizionali e sociali). Inoltre, sono state considerate delle scale geriatriche supplementari al fine di valutare la loro possibile associazione con l'MPI; in ultima istanza si è indagato se il peggioramento delle diverse aree analizzate fosse associato ad un rischio più elevato di mortalità.

1. Caratteristiche del campione distinte per sesso

Prendendo in considerazione un campione di 150 pazienti affetti da neoplasia ed esaminando le caratteristiche principali, si è rilevato come la condizione sociale della popolazione osservata mostrasse delle differenze significative tra il genere e le tre condizioni sociali esaminate; infatti una maggiore percentuale di femmine viveva da sola rispetto alla controparte maschile. Una spiegazione plausibile è che le donne rispetto agli uomini conservano una maggiore indipendenza nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana (ADL e IADL). Inoltre la popolazione femminile rispetto a quella maschile presenta una minore comorbidità e severità (migliore salute fisica). Alla bassa comorbidità è associato un minore consumo di farmaci tra le femmine rispetto ai maschi anche se tale differenza non è risultata significativa.

Le principali sedi del tumore primitivo di maggiore rilevanza presentate dalla popolazione oggetto di studio sono state il colon, la mammella ed il polmone.

Sono state osservate differenze significative riguardo alla sede del tumore e al tipo di trattamento (endocrinoterapia) tra i due sessi. Il polmone era la sede più frequente nel sesso maschile; nelle femmine la mammella, come riconosciuto anche dai dati epidemiologici sulla popolazione, è la sede più rappresentata; ciò potrebbe spiegare il maggiore utilizzo dell'endocrinoterapia nelle femmine (19.7) rispetto ai maschi (1.9%).

2. Classificazione per MPI e analisi delle caratteristiche del campione

Nello studio “*Development and Validation of a Multidimensional prognostic Index for One-Year Mortality from a Comprehensive Geriatric Assessment in Hospitalized Older Patients*” di Pilotto e collaboratori (2008), si osservava un grado più severo del MPI associato al sesso femminile, all’aumentare dell’età, alla minor scolarità. L’andamento di queste caratteristiche è stato osservato nel campione esaminato per verificare se tali correlazioni (riscontrata in pazienti geriatrici) mantenessero il loro valore prognostico anche in campo oncologico.

Nel campione esaminato 54 pazienti presentavano un MPI Basso, 76 un MPI Moderato e 20 un MPI Severo.

Per quel che concerne il sesso non sono state rilevate differenze significative tra i due sessi e i differenti gradi di MPI. In letteratura, Walter e collaboratori (2001) associavano al sesso maschile un maggior rischio di mortalità ad un anno, evidenziando quindi la difficoltà nel predire dal sesso una maggiore o minore mortalità.

Nel presente studio è stata osservata un’associazione significativa tra l’MPI ed un crescente aumento dell’età, infatti l’aumento dell’età è correlato ad una maggiore severità dell’MPI. In letteratura, l’età rimane ancora un discusso parametro di valore prognostico; essa, infatti, non può essere considerata a priori un fattore di rischio di mortalità per i pazienti anziani oncologici corrispondenti alle caratteristiche del nostro studio, perché ad essa talvolta non corrisponde una severità clinica e funzionale, come affermato da Ferrucci (2006). Se invece si considerano comorbilità e declino funzionale come conseguenze dirette dell’età (Walter et al., 2001), essa non aggiunge valore prognostico in quanto già considerata all’interno dei due parametri.

Non è stata invece rilevata una significativa associazione tra livello di istruzione e MPI. La differenza, in merito a quest’ultimo punto, rispetto allo studio di riferimento risiede probabilmente nel fatto che le patologie croniche geriatriche

come, ad esempio, la demenza, potrebbero essere messe in relazione al livello di scolarità, per cui una bassa scolarità predispone l'anziano ad un maggior declino soprattutto cognitivo, mentre essa non influisce direttamente sulla patologia tumorale. L'MPI è inoltre associato ad alcuni parametri antropometrici quali peso e BMI.

E' stata osservata un'importante associazione tra la severità del MPI ed il centro di appartenenza: in modo particolare ad un MPI più severo corrispondeva una percentuale significativamente superiore di pazienti ammessi presso la clinica geriatrica (50%) rispetto agli altri due centri (Clinica Chirurgica Geriatrica: 30% e Oncologia Medica II: 20%). Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che in questa U.O. i pazienti presentavano un'età media più avanzata, anche se non significativamente diversa dalle altre due U.O. e una maggiore gravità clinica e funzionale. E' inoltre da tenere in considerazione il fatto nella Clinica Geriatrica venivano più facilmente inviati pazienti dal reparto di accettazione clinica con poca o nulla probabilità di trattamento anti-tumorale (perché più fragili, più anziani, più scompensati, più cognitivamente deteriorati, ecc.).

È inoltre risultata significativa l'associazione tra MPI e la condizione sociale: il vivere da soli è positivamente correlato ad un MPI severo. Ciò può essere ragionevolmente spiegato dal fatto che alla solitudine si associano frequentemente depressione, aumentato rischio di cadute, malnutrizione e precarietà economica, che influiscono sul declino funzionale e cognitivo. Dalla letteratura emerge una significativa associazione tra isolamento sociale ed un aumentato rischio di mortalità, sia in campo oncologico che in quello geriatrico (Reuben et al., 1992; Kroenke et al., 2006). Questo dato suggerisce l'importanza di ottimizzare la condizione sociale ed evitare l'isolamento sociale al fine di migliorare l'outcome del paziente anziano oncologico.

3. Valutazione Geriatrica Multidimensionale e MPI

La VMD geriatrica si dimostra una metodologia fondamentale applicata al paziente anziano in quanto contribuisce a determinare i fattori di rischio associati ad una prognosi peggiore.

Prendendo in considerazione il numero di farmaci assunti e l'MPI si è riscontrata una correlazione significativa tra MPI severo e l'assunzione di più di sette farmaci.

Per quel che concerne lo stato cognitivo generale misurato attraverso lo SPMSQ non è stata riscontrata alcuna associazione significativa con la severità del MPI. Tale scala non sembra acquisire un'importanza prognostica nei pazienti anziani oncologici. In merito alle altre scale di valutazione (gli altri domini presenti nell'indice prognostico di mortalità), la presenza di pluripatologie e la loro severità misurate rispettivamente dalla CIRS-CI e CIRS-SI indicavano una prognosi più infausta ovvero un MPI più severo. Questo dato conferma quanto già presente in letteratura (Chen et al., 2004; Cudennec et al., 2009) che attribuisce alla comorbidità un indiscusso valore in termini di outcomes negativi, soprattutto se associata ad un declino dello stato funzionale. Come riportato da Zagonel et al., (2002) in merito al maggior rischio di morte in pazienti con minor grado di indipendenza nelle ADL e IADL, un'ulteriore dimostrazione del valore prognostico dei domini del MPI deriva dalla maggiore dipendenza nelle ADL e IADL associata ad un MPI severo riscontrato nelle analisi del campione oggetto di studio. A conferma di quanto affermato in letteratura (Wedding et al., 2007), sia la comorbidità che lo stato funzionale rappresentano fattori di rischio soprattutto nel paziente oncologico, in quanto influiscono negativamente sulla patologia tumorale peggiorandone la prognosi.

Un'associazione significativa è stata rilevata tra un grado severo di MPI e basso peso corporeo ($p=0.007$), ridotto BMI ($p<0.0001$), peggior stato nutrizionale (MNA) ($p=0.0001$). Ragionevolmente è possibile ipotizzare che il calo ponderale (basso peso corporeo) sia strettamente legato alla malnutrizione conseguente alla

patologia tumorale che determina ad esempio sarcopenia e cachessia. Tale condizione è da considerare, quindi, un fattore di rischio di mortalità (Dewis et al., 1980) ed influisce, inoltre, negativamente sulla tolleranza ad un trattamento chemioterapico. Inoltre anche il trattamento oncologico, nella fattispecie quello chemioterapico può certamente influire negativamente sul peso inducendo nausea, vomito e alterata percezione del gusto. Il potere prognostico del MNA è stato accertato dalla letteratura sull'argomento (De Groot e collaboratori, 1998).

Nessun potere prognostico è derivato dalla determinazione del grado di superficie corporea (BSA) dei soggetti.

Un grado severo di MPI è associato ad un peggioramento misurato dall'ESS; infatti il declino delle condizioni cliniche generali, una scarsa mobilità e capacità di deambulare aumenta il rischio di sviluppare piaghe da decubito è conseguenza di uno stato di allettamento, che ha sua volta è influenzato dal declino fisico-funzionale, cognitivo e dalle conseguenze (cliniche e sintomatologiche) indotte dalla patologia tumorale e dalle comorbilità presenti. Alla luce di quanto detto, appare evidente come un prolungato allettamento sia la causa e la conseguenza di alterazioni funzionali e di pluripatologie, che in campo oncologico, riflettono un quadro più infausto. Infatti, sviluppare lesioni da decubito predice un maggior rischio di mortalità in pazienti assistiti in RSA (Takahashi et al., 2008).

4. Analisi della mortalità: MPI a 6 mesi

Una volta analizzato il valore dei domini presenti nel MPI, un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di esaminare se l'MPI mantenesse il suo valore predittivo (capacità di discriminare il basso o alto rischio di mortalità) nei pazienti oncologici. Nel campione osservato è presente una mortalità più elevata (35.3%) rispetto allo studio di sviluppo e validazione del MPI (15.7%), una maggiore

mortalità nei primi 90 giorni di osservazione (64.2%) rispetto ad un periodo compreso tra 90 e 180 giorni (35.8%). In modo particolare presso la Clinica Geriatrica è stata riscontrata una maggiore e significativa mortalità a 6 mesi (49.1%) rispetto alla Chirurgia Geriatrica (7.5%) ed all'Oncologia Medica II (43.4%). La sopravvivenza media (in giorni) infatti all'interno della Clinica Geriatrica era di 43 giorni rispetto ai 61 giorni della Chirurgia Geriatrica ed ai 100 dell'oncologia Medica II.

Si è ritenuto utile valutare la mortalità a 6 mesi e non anche a 12 mesi come nello studio di riferimento, data l'elevata percentuale di decessi già dopo 90 giorni dal reclutamento ed il relativo breve periodo di osservazione dall'inizio dello studio, A conferma di ciò, anche in tale studio la mortalità risultava più frequente nei primi 6 mesi di osservazione, nonostante i pazienti non presentassero una patologia tumorale, per cui, a maggior ragione nei pazienti oncologici il riferimento a tale data sembra dare migliori risultati. In breve, nel presente campione emerge che ad un più severo MPI è significativamente associato un rischio di mortalità a 6 mesi maggiore ed una sopravvivenza media minore. Quanto emerso induce a sostenere il valore prognostico del MPI anche in ambito oncologico nel predire il rischio di mortalità. La percentuale di pazienti che presentavano un MPI moderato o severo era molto più elevata rispetto a quanto rilevato da Pilotto e collaboratori (2008) nella loro ricerca. Questo suggerisce come nel paziente geriatrico affetto da neoplasia il rischio di mortalità sia più elevato rispetto ad altre condizioni e ad altri pazienti (Balducci et al., 2000), perché non è possibile separare il piano geriatrico da quello oncologico e l'unione di questi due aspetti peggiora il quadro di riferimento del soggetto.

Attraverso un confronto tra mortalità osservata e la mortalità attesa associate ai diversi gradi di MPI a 6 mesi è stato possibile registrare la presenza o meno di una concordanza. Non è presente un'uguale concordanza nel grado severo del MPI rispetto al grado basso-moderato del MPI. In conclusione, nei pazienti oncologici

l'MPI sembrerebbe sovrastimare il rischio di mortalità, indicando un rischio di mortalità maggiore rispetto alla mortalità osservata e, inoltre, non vengono discriminati in modo efficiente i gradi più severi del MPI.

Ad ogni modo l'MPI viene confermato essere significativamente associato ($p < 0.0001$) ad un maggior rischio di mortalità anche nel campione di pazienti oncologici; infatti all'aumentare della severità del MPI aumenta il rischio di mortalità (HR: 27.20; IC 95%: 7.84-94.31).

5. Ulteriori scale di valutazione geriatrica e MPI

Il valore prognostico delle scale geriatriche utilizzate per costruire i diversi domini dell'MPI, anche nel nostro campione di pazienti viene confermato il suo valore prognostico ad eccezione del dominio cognitivo misurato attraverso SPMSQ che non è risultato significativamente correlato ad un severo MPI anche se risultava mediamente più basso in esso rispetto al grado di MPI basso e moderato.

Nel presente lavoro sono state prese in considerazione ulteriori scale di valutazione geriatrica non presenti nel MPI al fine di indagare il possibile valore prognostico a 6 mesi nel paziente oncologico e di esaminare l'associazione con i diversi gradi di MPI. Si è potuto in tal modo rilevare come il MMSE - uno dei test più utilizzati dalla comunità scientifica per valutare lo stato cognitivo - presentasse una significativa associazione con l'MPI. Infatti, ad un maggiore declino dello stato cognitivo, valutato mediante MMSE, correlava una maggiore severità del MPI ($p = 0.0007$). Ciò avvalorava quanto affermato dalla letteratura in merito all'importanza di utilizzare il MMSE anche in ambito geriatrico-oncologico (Mystakidou et al., 2007), principalmente in quanto al declino cognitivo è spesso associato dipendenza funzionale, depressione ed elevato rischio di mortalità (Extermann et al., 2005).

È stata inoltre presa in considerazione una scala valutazione soggettiva del dolore percepito (VNS). L'assunto di base è che il dolore essendo uno tra i sintomi più rilevanti associato al paziente con neoplasia sia un parametro utile per capire se il suo riconoscimento e trattamento può aiutare maggiormente ad individuare la prognosi. La VSN nel presente studio è risultata positivamente associata al grado severo di MPI ($p < 0.0001$). Questo dato, come rilevato da Balducci (2003) conferma l'importanza di non sottovalutare il dolore perché esso può influenzare in maniera negativa il decorso della patologia tumorale aggravandone la prognosi, ma se adeguatamente trattato, permette di ridurre il rischio di mortalità e di migliorare, per quanto possibile, le ultime fasi della vita. Oltre allo stato cognitivo ed alla valutazione soggettiva dell'umore è stato indagato il ruolo del tono dell'umore e degli eventuali disturbi comportamentali rispettivamente misurati attraverso GDS e NPI. In entrambi i casi si è rilevata la positiva associazione tra grado severo di MPI e maggiore stato depressivo e aumentata presenza di sintomi comportamentali. Dalla letteratura emerge che ad uno stato depressivo è associato un rischio di mortalità più elevato (Maas et al., 2007); allo stesso modo le modificazioni comportamentali presenti (es.: allucinazioni, deliri, agitazione, ansia, disturbi del sonno ecc.) vanno ad influire negativamente sulla qualità di vita.

E' stato inoltre indagato se ad un maggior carico assistenziale (CBI) corrisponda un grado di MPI più severo; l'associazione si è dimostrata positiva ($p = 0.0001$). Un maggiore carico assistenziale può, infatti, essere un indicatore di maggiore problematicità del paziente e di conseguenza di maggiore difficoltà nell'assistenza e di carico oggettivo ed emotivo da parte di colui che assiste. Non è infrequente che spesso una più rilevante difficoltà di assistenza derivi dal fatto di non disporre di una rete di supporto familiare e sociale sufficientemente adeguata; essere soli in questo ruolo sembrerebbe predisporre il caregiver ad una maggiore probabilità di alterazioni del tono dell'umore, dei disturbi del sonno e dell'appetito (Rhee et al.,

2008). La vicinanza di un caregiver pesantemente provato da un carico assistenziale eccessivo rende necessario lo sviluppo di un programma di assistenza più efficace che non lasci al singolo caregiver un impegno troppo oneroso.

In tale studio è stata indagata inoltre indagata la relazione esistente tra il bisogno sociale misurato attraverso SR ed il grado di MPI; dallo studio emerge che una maggiore severità del MPI è positivamente associata ad un maggiore bisogno sociale. L'SR si configurerebbe come un indicatore di maggiore problematicità del paziente e conseguentemente a ciò di maggiore difficoltà nell'assistenza. L'applicazione di tale scala ha permesso di indagare il ruolo e la presa in carico del caregiver sia per quel che concerne la responsabilità di progettazione nella gestione della malattia, che una responsabilità di esecuzione e di valutazione delle cure promosse per il risolvere i problemi legati al malato. Tanto più grave è la situazione legata al paziente tanto più è necessaria un'efficiente rete di supporto; L'applicazione delle ulteriori scale sociali non hanno prodotto valori prognostici aggiuntivi.

6. Parametri considerati e associazione con il rischio di mortalità

Un passo successivo all'analisi del valore prognostico del MPI si è compiuto verso la possibile associazione tra i parametri considerati (domini inclusi o meno nell'indice) ed il rischio di mortalità associato, al fine di individuare quali fattori - nel paziente anziano oncologico - potessero essere maggiormente associati al rischio di mortalità.

Un aumento dell'età è risultato positivamente associato ad un elevato rischio di mortalità (ed è precedentemente risultato significativamente associata al MPI). Questo dato potrebbe aiutare a chiarire il dubbio valore prognostico del fattore età.

Sono risultati positivamente associati al rischio di mortalità il calo ponderale, una diminuzione dell'indice di massa corporea (BMI) e della BSA (che si riflettono sulla severità del MNA. Come sottolineato da Newman et al., (2001), infatti, lo stato di malnutrizione - a cui spesso segue un deperimento organico - è un importante fattore di esito negativo nei pazienti anziani.

E' stato inoltre osservato un aumentato rischio di mortalità associato alla maggiore dipendenza nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana (ADL e IADL), alla presenza di comorbidità e severità delle patologie presenti ed anche un peggioramento all'EES. Questi dati confermano l'importanza di mantenere un buon livello di funzionale per permettere una maggior tolleranza ai trattamenti antitumorali (Chen et al., 2003) e per ridurre il rischio di prognosi infausta.

Anche lo stato cognitivo misurato attraverso SPMSQ è risultato significativamente associato ad un aumentato rischio di mortalità a differenza delle analisi precedenti, le quali non avevano mostrato una associazione significativa con i diversi gradi di MPI.

Relativamente alle scale non presenti nello sviluppo e validazione del MPI, sono emerse delle significative associazioni tra rischio di mortalità ed un maggior grado di dolore, alterazioni comportamentali e del tono dell'umore, un aumento del carico assistenziale da parte del caregiver.

Risulta di fondamentale importanza il riconoscimento precoce ed il trattamento adeguato di tali parametri al fine di migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di esiti infausti. In ultima analisi, per quanto riguarda lo stato cognitivo si è potuto rilevare come il MMSE, che in relazione ai diversi gradi di MPI mostrava un'associazione significativa, non confermi in questa analisi il suo valore prognostico; a tal proposito la valutazione dello stato cognitivo non risulta essere un sicuro parametro ai fini prognostici nei pazienti anziani oncologici.

Un limite del presente studio risiede nella ancora ridotta numerosità del campione anche se si rivela sufficientemente elevata per confermare la validità del MPI in campo oncologico.

L'utilizzo di un indice prognostico come l'MPI si rivela un utile strumento che permette di identificare, attraverso scale di valutazione geriatrica, i pazienti con diverso grado di rischio di mortalità. La conoscenza del rischio di prognosi assume un ruolo determinante nella decisione terapeutica; infatti, soggetti a basso rischio possono essere indirizzati verso trattamenti oncologici più aggressivi (es.: chemioterapia, radioterapia e chirurgia) mentre quelli ad alto rischio non possono beneficiare di tali trattamenti per l'incapacità di sopportare uno stress elevato che potrebbe peggiorare ulteriormente il loro stato funzionale (Christakis et al., 1998). A questi ultimi vengono in alternativa proposti piani di cura assistenziali e terapie palliative per migliorare la qualità delle ultime fasi della loro vita.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha permesso di rilevare come l'utilizzo della VMD geriatrica possa essere un valido strumento in ambito oncologico-geriatrico. In particolare l'MPI derivato dalla VMD ha evidenziato un importante valore ai fini prognostici nei pazienti anziani affetti da neoplasia, nonostante il fatto che tenda a sovrastimare il rischio di mortalità non essendoci una corrispondenza precisa nel grado severo di MPI tra mortalità stimata ed osservata.

È, inoltre, presente una maggiore mortalità nel campione analizzato rispetto allo studio di sviluppo e di validazione del MPI, a conferma della severità della patologia tumorale in ambito geriatrico. La mortalità è risultata significativamente associata ad una maggiore severità del MPI ed il peggioramento di tutti i domini del MPI stesso, ad eccezione dello SPMSQ.

Età, peso, BMI, condizione sociale ed il ricovero presso la Clinica Geriatrica sono risultati significativamente associati al MPI.

Il peggioramento di tutte le ulteriori scale di valutazione geriatrica prese in considerazione - MMSE, VNS, GDS, CBI, NPI, SR - e non inserite nei domini del MPI, è risultato positivamente associato ad un grado più severo del MPI, eccezion fatta per la scala LPSV ed ICA. Di conseguenza il MMSE potrebbe essere una scala più sensibile rispetto allo SPMSQ nella valutazione prognostica.

È stata rilevata una significativa associazione fra il peggioramento di tutte le variabili analizzate ed un aumentato rischio di mortalità, ad eccezione del sesso, della scolarità, dell'altezza, del numero di farmaci assunti, della condizione sociale, SR, LPSV, ICA e del MMSE. La valutazione del solo stato cognitivo non risulta essere un sicuro parametro per la predizione di mortalità nei pazienti anziani oncologici. Anche il peggioramento del MPI è associato ad un rischio più elevato di mortalità.

Nonostante la numerosità ancora ridotta del campione, essa è risultata comunque sufficientemente elevata per permettere di confermare la validità del MPI in

campo oncologico. Nel modello risultavano comunque significative l'età, il numero di farmaci in uso, il valore del MNA e della CIRS e delle IADL.

In conclusione l'MPI sembra possedere diverse potenzialità sia in ambito clinico che di ricerca. Nei setting clinici l'indice potrebbe rivelarsi utile al fine di identificare i pazienti ad alto e a basso rischio di mortalità e nella pianificazione di specifici interventi; nell'ambito della ricerca, l'MPI potrebbe essere un valido strumento negli studi epidemiologici che esaminano l'impatto dell'esposizione e i trattamenti sulla mortalità, come anche negli studi che tentano di valutare e identificare i markers biologici e genetici della fragilità nell'anziano.

Inoltre esso assume un ruolo fondamentale nella conoscenza multidimensionale dell'utente e del rischio di andare incontro a prognosi avversa.

Da un punto di vista operativo l'indice prognostico di mortalità derivato dalla VMD potrebbe diventare parte integrante della cura primaria di alta qualità.

BIBLIOGRAFIA

Baldereschi M., Di Carlo A., Maggi S., Inzitari D., (2004). Le demenze: epidemiologia e fattori di rischio. Le Demenze. 4^a edizione p.13-35. UTET.

Balducci L., Yates J., (2000). General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology*; 14: 221-227.

Balducci L., Santa G., (2000): Cancer in the frail patient. *Hematol Oncol Clin North Am*; 14: 235-251.

Balducci L., (2003). New paradigms for treating elderly patients with cancer: the Comprehensive Geriatric Assessment and Guidelines for Supportive Care. *The Journal of Supportive Oncology*; 1: 30-37.

Bergman H., Ferrucci L., Guralnik J., Hogan D.B., Hummel S., Karunanathan S., Wolfson C., (2007). Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Geront A Biol Sci Med Sci*; 62 (7): 731-737.

Bernabei R., (2006). Il ruolo dello specialista in geriatria nel SSN. *Bollettino SIGG*.

Bliss M.R., McLaren R., Exton Smith A.N. (1966). Mattresses for preventing pressure sores in geriatric patients. *Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv*.

Buchman A.S., Boyle P.A., Wilson R.S., et al., (2007). Frailty is associated to with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in elderly. *Psychosom Med*; 69:483-489.

Camicoli R., Howieson D., Oken B., et al., (1998). Motor slowing precedes cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*; 50:1496-1498.

Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R., (1987): A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*; 40(5): 373-383.

Chen C.C.H., Kenefick A.L., Tang S.T., McCorkle R., (2004). Utilization of comprehensive geriatric assessment in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Haematology*; 49: 53-67.

Cherubini A., Dell'Aquila G., (2004). La sarcopenia nell'anziano: definizione, significato clinico e trattamento. In: [Hptt:/ www. medsolve.it](http://www.medsolve.it).

Christakis N.A., Iwashyna T.J., (1998). Attitude and self- reported practise regarding prognostication in a national sample of internists. *Arch Intern Med*; 158: 2389-2395.

Cohen H.J., C.C., Samsa G., McVey L.J., Davis D., Feussner J.R., (1992). Predictors of two-year post-hospitalization mortality in elderly veterans in a study evaluating a geriatric consultation team. *J Am Geriatr Soc*; 40: 1231-1235.

Cohen H.J., Harris T., Pieper C.F., (2003). Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med*, 114:180-187.

Conwell Y., Forbes N.T., Cox C., Caine E.D., (1993). Validation of a measure of physical illness burden at autopsy: the cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*; 41: 38-41.

Covinsky K.E., Justice A.C., Rosenthal G.E., et al., (1997). Measuring prognosis and case- mix in hospitalized elders: the importance of functional status. *J Gen Intern Med*; 12: 203-208.

Covinsky K.E., Eng C., Lui L.Y., Sands L.P., Yaffe K., (2003). The last 2 years of life : functional trajectories of frail older people. *J Am Geriatr Soc*, 51: 492-498.

Cudennec T., Gendry T., Labrune S., Giraud V., Moulias S., (2009). Use a simplified geriatric evaluation in thoracic oncology. *Lung Cancer*; 3329.

Cummings J.L., Mega M., Gray K. et al., (1994). The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*; 44: 2308-2314.

De Groot L.C., Beck A.M., Schroll M., et al., (1998). Evaluating your Nutritional Health Checklist and the Mini Nutritional Assessment as tools to identify nutritional problems in elderly Europeans. *Eur J Clin Nutr*; 52: 877-883.

Deiana L., Ferrucci L., Pes G.M., et al., (1999). AKEntAnnos. The Sardinia Study of Extreme Longevity. *Aging (Milano)*; 11:142-149. [PubMed: 10476308].

Dewis W.D., Begg C., Lavin P.T., et al., (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*; 69: 491-497.

Engelhart M.J., Geerlings M.I., Meijer J., et al., (2004). Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol*; 61:668-672. [PubMed: 15148142].

Extermann M., (2000). Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Haematol*; 35: 181-200.

Extermann M., Chen H., Canton M.B., et al., (2002). Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer*; 38: 1466-1473.

Extermann M., (2003). Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer. *Cancer Control*; 10: 463-469.

Extermann M., (2005). Older patients, cognitive impairment and cancer: an increasingly frequent triad. *J Naatl Compr Canc Netw*; 3(4): 593-596.

Exterman M., Aapro M., Bernabei R., Cohen H.J., Droz J.P., Lichtman S., Mor V., Monfardini S., Repetto L., Sorbje L., Topinkova E., (2005). Use of a comprehensive geriatric assessment in older patients: recommendations from the task force on CGA of the international society of geriatric oncology (SIOG). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*; 55: 241-252.

Ferrari E., Cravello L., Muzzoni B., Casarotti D., Paltro M., Solerte S.B., Fioravanti M., Cuzzoni G., Pontiggia B., Magri F., (2003). Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol*; 144: 319-329.

Ferrucci L., Marchionni N., Abate G., Bandinelli S., Baroni A., Benvenuti E., Bernabei R., Brandi A., Cavazzini C., Carbonin P.U., Cesari M., Cherubini A., Corgatelli G., Cucinotta D., Di Iorio A., Frisoni G., Galluzzi S., Gianpaoli S., Landi F., Lauretani F., Masotti G., Morosini P., Paolucci S., Rengo F., Salvioli G., Savorani G., Senin U., Taglietti P., Trabucchi M., Tratti Clementoni M., (2001). Linee guida sull'utilizzazione della valutazione multidimensionale per l'anziano fragile nella rete dei servizi. *G Geront*; 49: 1-73.

Ferrucci L., (2006). I poeti dicono bugie. *G Gerontol*; 54: 1-4.

Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al., (1997). A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New Engl J Med*; 336 (4): 243-250.

Folstein, M., Folstein, S., McHugh, P.R., (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*; 12: 189-198.

Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A., (2001). Cardiovascular health study collaborative research group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Geront*; 56: M146-M156.

Fried L.P., Walston J., (2003). Frailty and failure to thrive. In Hazzard, WR.; Blass, J.P.; Halter J.B., et al., editors. Principles of Geriatric medicine and Gerontology. Vol 5. New York: McGraw Hill; p. 1487-1502.

Fried L.P., Ferrucci L., Darer J., Williamson J.D., Anderson G., (2004). Untangling the concept of disability, frailty and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Geront Biol Sci Med Sci*; 59A: 255-263.

Gondo Y., Hirose N., Aray Y., et al., (2006). Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*, 61A:305-310.

Giordano A., Rozzini R., Trabucchi M, (2007). La fragilità nell'anziano: una prospettiva clinica. *G Gerontologia*; 55: 2-6.

Hildebrand J.K., Joos S.K., Lee M.A., (1997). Use of the diagnosis "Failure to Thrive" in older veterans. *J Am Geriatr Soc*; 45: 1113-1117.

Hogan D.B., MacKnight C., Bergman H., (2003). Steering Committee: Canadian initiative on frailty and aging. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*; 7: 94-109.

Hurria A., Lichtman S.M., Gardes J., Li D., Limaye S., Patil S., Zuckerman E., Tew W., Hamlin P., Abau A.G.K., Lachs M., Kelly E., (2007). Identifying vulnerable older adults with cancer: integrating geriatric assessment into oncology practise. *JAGS*; 55: 1604-1608.

Ingram S., Seo P.H., Martell R.E., Clipp E.C., Dayle M.E., Montana G.S., Cohen H.J., (2002). Comprehensive assessment of the elderly cancer patients: the feasibility of self-report methodology. *Journal of Clinical Oncology*; 20 (3): 770-775.

Inouye S.K., Peduzzi P.N., Robinson J.T., et al., (1998). Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*; 279(15): 1187-1193.

Inouye S.K., Bogardus S.T., Charpentier P.A., et al., (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*; 340: 669-676.

Karnofsky D.A., Burchenal J.H., (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Macleod CM eds, Columbia University Press Publ, New York, pp. 199-205.

Katz S., Downs T.D., Cash. H.R., Grotz H.R. (1970). Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*; 10: 20-30.

Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E., (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985; 13: 818–29.

Lawton M.P., Brody E.M., (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*; 9: 179-186.

Lee S.J., Lindquist K., Segal M.R., et al., (2006). Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*; 295(7): 801-808.

Maas H.A.A.M., Jansen-Heijnen M.L.G., Olde Rikkert M.G.M., Machteld Wymenga A.N., (2007). Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *European Journal of Cancer*; 43: 2161-2169.

Marquis S., Moore M.H., Howieson D.B., et al., (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol*; 59:601-606.

Masotti G., Senin U., Marchionni N., Cherubini A., Ungar A., Fumagalli S., (1994). La valutazione multidimensionale geriatrica come strategia fondamentale in geriatria. In: Atti del 95° Congresso nazionale della Società Italiana di medicina Interna, 211-222.

McCurkle R., Strumpf N.E., Nuamah I.F., et al., (2000): A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J Am Geriatr Soc*; 48: 1707-1713.

McDowell I., (2001). Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging Clin Exp Res*. 13:143-162.

Monfardini S., Ferrucci L., Fratino L., Del Lungo I., Serraino D., Zagonel V., (1996). Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *American Cancer Society*; 77: 395-401.

Newman AB., Yanez D., Harris T., et al., (2001). Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc*; 49: 1309-1318.

Novak M., Guest C., (1989). Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *Gerontologist*; 29: 798-803.

O'Brien S.M., Scott L.V., Dinan T.G., (2004). Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol*; 19:397-403. [PubMed: 15303243].

Penninx B.W., Guralnik J.M., Ferrucci L., Simonsick E.M., Deeg D.J., Wallace R.B., (1998). Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *JAMA*; 279:1720-1726. [PubMed:9624025].

Pfeiffer E., (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*; 23: 433-441.

Pilotto A., D'Ambrosio P., Scarcelli C., Cascavilla L., Niro V., Longo M.G., Paris F., Seripa D., Piacentino G., Corridore M., Franceschi M., (2006). Valutazione multidimensionale e prevenzione in età geriatrica. *G Gerontol*; 54 (Suppl 2): 59-64.

Pilotto A., Franceschi M., Ferrucci L., (2007). Il multidimensional prognostic index (MPI) per la valutazione dell'anziano fragile ospedalizzato. *G Gerontol*; 55: 7-10.

Pilotto A., Ferrucci L., Scarcelli C., Niro V., Di Mario F., Seripa D., Andriulli A., Leandro G., Franceschi M., (2007). Usefulness of the comprehensive geriatric assessment in older patients with upper gastrointestinal bleeding: a two year follow-up study. *Digestive Disease*; 25: 124-128.

Pilotto A., (2007). Comprehensive geriatric assessment in the older patient with metabolic syndrome. *Adv Gerontol*; 25: 124-8.

Pilotto A., Ferrucci L., Franceschi M., D'Ambrosio L.P., Scancelli C., Cascavilla L., Paris F., Piacentino G., Seripa D., Dalla Piccola B., Leandro G. (2008). Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res*; 11(1): 151-161.

Pilotto A., Addante F., Ferrucci L., Leandro G., D'Onofrio G., Corridore M., Niro V., Scancelli C., Dalla piccola B., Franceschi M., (2009). The multidimensional prognostic index predicts short- and long-term mortality in hospitalized geriatric patients with pneumonia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 1-5.

Pompei A., Gavazzano A., Bezze M., Corsi M., Vergani C., Vecchiato T., (2004). Un nuovo strumento per la valutazione del bisogno: l'Indice di copertura assistenziale. In: *Studi Zancan. Politiche e Servizi alla persona*, n5. p. 24-34, Fondazione Zancan, Padova.

Pompei A., Bezze M., Corsi M., Vecchiato T., (2005). Due nuovi strumenti per la valutazione del bisogno sociale: la scala di responsabilizzazione e il livello di protezione nello spazio di vita. In: Studi Zancan. Politiche e Servizi alla persona, n6. p. 63-75, Fondazione Zancan, Padova.

Ponzetto M., Zanocchi M., Maero B., Giona E., Francisetti F., Nicola E., Fabris F. (2003). Post hospitalization mortality in the elderly. Arch Gerontol Geriatr; 36: 83-91.

Radloff L., (1977). The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement;1:385-401.

Ravaglia G., Forti P., Maioli F., et al., (2005). Serum C-reactive protein and cognitive function in healthy elderly Italian community dwellers. J Gerontol Biol Sci Med Sci; 60A:1017-1021.

Repetto L., Granetto C., Venturino A., et al., (1998). Prognostic Evaluation of the Older Cancer Patients. In: Comprehensive Geriatric Oncology. Balducci L., Lyman G.H., Ershler W.B., eds Hardwood Academic Publisher Publ, London, pp. 287-300.

Repetto L., Fratino L., Audisio R.A., et al., (2002). Comprehensive geriatric assessment adds information to eastern cooperative oncology group performance status in elderly cancer patients: an italian group for geriatric oncology study. J Clin Oncol; 20: 494-502.

Rhee Y.S., Yun Y.O., Park S., Shin D.O., Lee K.M., Yoo H.J., Kim J.H., Kim S.O., Lee R., Lee Y.O., Kim N.S., (2008). Depression in family caregivers of cancer patients: the feeling of burden as predictor of depression. Journal of Clinical Oncology; 26 (36): 5890-5895.

Ritter P.L., Gonzales V.M., Laurent D.D., Lorig K.R., (2006). Measurement of pain using the visual numeric scale. The Journal of Rheumatology; 33: 3.

Rockwood K., Mogilner A., Mitniski A. (2004). Changes with age in the distribution of a frailty index. *Mech Ageing Dev*; 125: 517-519.

Rockwood K., Mitniski A., Song X., Steen B., Skoog I., (2006). Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc*; 54:975-979. [PubMed: 16776795].

Rubenstein L.Z., Josephson K.R., Wieland G.D., English P.A., Sayre J.A., Kane R.L., (1984). Effectiveness of a geriatric evaluation unit: a randomized clinical trials. *N Engl J Med*; 311: 1664-1670.

Rubenstein L.Z., (2004). Comprehensive geriatric assessment: from miracle to reality. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*; 59A(5): 473-477.

Saltvedt I., Opdahl Mo.E.S., Fayers P., Kaasa S., Sletvold O., (2002). Reduced mortality in treating acutely sick, frail older patients in a geriatric evaluation and management unit. A Prospective Randomized Trial. *JAGS*; 50: 792-798.

Samper-Ternent R., Snih S.A., Raji M. A., Markides K.S., and Ottenbacher K.J., (2008). *Journal of Americans Geriatrics Society*; vol 56, Issue 10, p 1845-1852.

Schuermans H., Steverink N., Lindenberg S., Frieswijk N., Slaets J.P., (2004). Old or frail: what tell us more? *J Gerontol Biol Sci Med Sci*; 59A:M962-M965.

Seripa D., Franceschi M., Matera M.G., Panza F., Kehoe P.G., Gravina C., Orsitto G., Solfrizzi V., Di Minno G., Dallapiccola B., Pilotto A., (2006). Sex differences in the association of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms with healthy aging and longevity: a population-based study from Southern Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:918–923.

Sheick J.I., Yesavage J.A., (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. The Haworth Press, New York; pp. 165-73.

Solomon D.H., (1988). Geriatric assessment: methods for clinical decision making. *JAMA*, 259: 2450-2452.

Stuck A.E., Siu A.L., Wieland G.D., Adams J., Rubenstein L.Z., (1993). Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*; 342: 1032-1036.

Studenski S., Hayes R.P., Leibowitz R.Q., et al., (2004). Clinical global impression of change in physical frailty: development of a measure based on clinical judgment. *J Am Geriatr Soc*; 52:1560-1566. [PubMed: 15341562].

Takahashi P.Y., Cha S.S., Kiemle L.J., (2008). Six month mortality risks in long-term care residents with chronic ulcers. *Int Wound J*; 5(5): 625-631.

Tinetti M.E., (1986). Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*; 34: 119-26.

Vanittallie T.B., (2003). Frailty in the elderly: contributions of sarcopenia and visceral protein depletion. *Metabolism*; 52: 22-26.

Vellas B. et al., (1999). The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*; 15: 116-122.

Verdery R.B., (1996). Failure to thrive in older people. *J Am Geriatr Soc*; 44: 465- 466.

Wallace J.I., Schwartz R.S., La Croix A.Z., et al., (1995). Involuntary weight loss in older outpatients: incidence and clinical significance. *J Am Geriatr*; 43 329-337.

Walston J., McBurnie M.A., Newman A., et al., (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: result from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*; 162:2333-2341. [PubMed: 12418947].

Walter L.C.; Brand R.J.; Counsell S.R. et al., (2001). Development and validation of a prognostic index for 1 year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA*; 285(23): 2987-2994.

Wedding U., Roehrig B., Klippstein A., et al., (2007). *J Cancer Res Clin Oncol*; 133 (12): 945-950.

Wieland D., Hirth V., (2003). Comprehensive geriatric assessment. *Cancer Control*; 10(6): 454-462.

Williams F.T., (1998). Comprehensive geriatric assessment. In: *Practice of geriatrics*. Duthie E.H. JR, Katz P.R. (Eds), 3rd, W.B. Saunders Company:15-22.

Wilson C.J., Finch C.E., Cohen H.J., (2002). Cytokines and cognition- the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc*; 50:2041-2056. [PubMed: 12473019].

Winograd C.H., Gerety M.B., Chung M., et al., (1991). Screening for frailty: criteria and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc*; 39: 778-784.

Yesavage Y.A., Brink T.L., Rose T.L., et al., (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*; 17: 37-49.

Zagonel V., Fratino L., Piselli P. et al., (2002). The comprehensive geriatric assessment (CGA) predicts mortality among elderly cancer patients (ECP). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*; 21: 14.