



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dottorato di ricerca in Scienze di Sanità Pubblica e Microbiologia

Coordinatore Prof. Stefano D'Amelio

Curriculum Medicina sociale e legale

Responsabile Prof. Serafino Ricci

Qualità della vita in chemioterapia ed implicazioni medico legali e medico sociali.

Dottorando

Dott. Francesco Massoni

N° matricola 935990

Tutor

Prof. Serafino Ricci

A.A. 2014/2015

Indice.

- Abstract.....
- Introduzione.....
- Obiettivi.....
- Materiali e metodo.....
- Risultati.....
- Discussione.....
- Limiti.....
- Conclusioni.....
- Bibliografia.....

Abstract.

La disabilità rappresenta un gravoso impegno per la macchina giudiziaria del nostro Paese per le difficoltà interpretative ed applicative della normativa da cui inevitabilmente soluzioni giurisprudenziali spesso non uniformi, che non è escluso che possano rappresentare un problema anche in termini di valutazione della condotta professionale del medico legale. E' questo il caso del diritto al beneficio dell'indennità di accompagnamento nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia.

L'autore procede all'analisi di una casistica per verificare l'impiego della variabile considerata (chemioterapia) come criterio diagnostico per il riconoscimento del beneficio (indennità di accompagnamento). Il campione risulta composto da 63 pazienti (20/63 M e 43/63 F; età 18-87) selezionati sulla base di criteri di inclusione come malattia (tumore maligno), terapia (chemioterapia in atto) e domanda del beneficio inoltrata nel periodo 1 luglio 2013-30 giugno 2014. Il gruppo di controllo è composto da 58 pazienti oncologici (36/58 M e 22/58 F; età 30-85) non in chemioterapia. Dopo aver collezionato i dati dei verbali delle commissioni è stata calcolata l'associazione (Odds Ratio) tra chemioterapia e riconoscimento del beneficio, anche in funzione di variabili quali genere, età ed organo interessato.

Lo studio conferma l'associazione statisticamente significativa (OR 5.28; CI 95%: 2.28-12.26; $p < 0.001$) anche in funzione di variabili come genere [sia nell'uomo (OR 5.25; CI 95%: 1.60-17.27; $p < 0.01$) che nella donna (OR 9.55; CI 95%: 1.98-45.96; $p < 0.005$)], età [< 50 anni (OR 20.57; CI 95%: 2.17-194.95; $p < 0, 01$), 51-65 anni (OR 18.78; CI 95%: 2.07-170.22; $p < 0.01$) e > 66 anni (OR 1.87; CI 95%: 0.60-5.85; $p < 0.5$)] e non risulta condizionata dalla tipologia di organo interessato dalla neoplasia [es. K mammella (OR 12.38; CI 95%: 1.29-118.34; $p < 0.05$); K colon-retto (OR 13.91; CI 95%: 0,62-312.62; $p < 0.1$)].

La chemioterapia si associa ad effetti indesiderati che incidono sulla qualità della vita, ed un ottuso inquadramento per codici e tabelle che obbedisca ad una presunzione di obiettività e rigore valutativo, tradisce tutti i limiti e le difficoltà di un sistema che abbia al centro il dato biologico e non funzionale.

Introduzione.

La tutela della salute dell'individuo e della collettività è un interesse politico, giuridico ed economico ed investe le strutture sociali fondamentali (1). Compito dello Stato diventa quello di assicurare i diritti sociali mediante il soddisfacimento dei bisogni fondamentali con l'obiettivo di colmare carenze di salute, istruzione, occupazione, disuguaglianze sostanziali ed emarginazione (*welfare state*) (2). In questo senso l'assistenza sociale diventa l'insieme di strumenti che garantiscono la libertà dell'uomo privo di mezzi di sostentamento dal bisogno (3) ed in questo ambito si colloca la materia dell'invalidità civile.

L'art. 2 della legge n. 118 del 1971 (G.U. 2 aprile 1971, n. 82), modificata ed integrata successivamente, rappresenta la tappa normativa basilare per la disciplina dell'assistenza agli invalidi civili (2), definiti come: *"i cittadini affetti da minorazioni congenite ed acquisite, anche a carattere progressivo, compresi gli irregolari psichici per oligofrenie, di carattere organico e dismetabolico, insufficienze mentali derivanti da difetti sensoriali e funzionali della capacità lavorativa non inferiore ad un terzo o, se minori di anni 18, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti o le funzioni proprie della loro età"*.

L'infermità, a prescindere che sia congenita o acquisita, o che si tratti di una infermità fisica, psichica o sensoriale, viene considerata qualora determini un danno funzionale permanente e questo si traduca in una riduzione della *"capacità lavorativa"* che rappresenta il solo effetto giuridicamente rilevante (2,3).

In accordo con una proposizione negativa della definizione di invalido civile quale colui sprovvisto di altra o diversa tutela legislativa (5,6), il concetto di invalidità civile prescinde dalla causalità posto che, a differenza di altre forme di tutela come l'infortunio sul lavoro o in guerra, sia necessario soltanto raggiungere una determinata soglia di invalidità per il riconoscimento della prestazione (2).

La menomazione, da intendere come anomalia, difetto o perdita di un arto, organo o tessuto o altra struttura del corpo, compreso il sistema delle funzioni mentali, costituisce la deviazione dalla norma sul piano biomedico dell'individuo e può essere singola o plurima ovvero caratterizzata dalla compresenza di distinte minorazioni invalidanti (2).

Il concetto di *"capacità"* si riferisce alla possibilità di porre in atto una determinata attività che non è una generica azione, ma nel caso di specie del soggetto in età lavorativa è quella *"lavorativa"* e richiede, oltre alla validità psico-fisica, anche la preparazione tecnica e

l'attitudine (3,7). In altre parole non è la mera valutazione psico-fisica dell'individuo ad essere oggetto di attenzione, bensì anche la sua inclinazione naturale ovvero formazione a dover essere necessariamente considerati. Non fosse altro perché il D.lgs. 509/88 (G.U. 26 novembre 1988, n. 278) ed il D.M. 43/92 (G.U. 26 febbraio 1992, n. 47) pretendano una personalizzazione della valutazione, passando dalla capacità lavorativa "generica" a quella "semispecifica" o "specifica".

Con la prima si intende la possibilità di svolgere qualsiasi attività che possa essere fonte di guadagno, mentre quella "specifica" è quella esercitata realmente dal soggetto in questione. Infine, per capacità "semispecifica" ci si riferisce alla capacità in "attività confacenti le proprie attitudini", definita, dunque, da quelle variabili che rendano l'attività, seppur non svolta, ma possibile come età, sesso, costituzione, forza fisica, intelligenza e livello culturale.

Il ricorso ad uno scrupoloso esame clinico e ad indagini strumentali e di laboratorio permette una diagnosi e, soprattutto, una più accurata misurazione della incidenza delle minorazioni sulla capacità lavorativa della persona.

In tal senso risulta imprescindibile:

- a) misurare l'entità della perdita funzionale più ancora che anatomica;
- b) la possibilità di applicazione di apparecchi protesici in grado di recuperare totalmente o parzialmente tale funzione;
- c) l'importanza che l'organo od apparato (o meglio ancora la funzione) ha nell'attività lavorativa del soggetto.

Per le persone con età inferiore ai diciotto anni oppure superiore ai sessantacinque anni non viene considerata la capacità lavorativa, bensì la difficoltà persistente nello svolgimento dei compiti e delle funzioni quotidiane proprie della loro età. E' d'uopo sottolineare che la norma parli di "difficoltà" e non di "impossibilità" e, quindi, la persona può essere riconosciuta invalida seppur in grado di svolgere compiti e funzioni tipiche della sua età.

E la normativa non prevede una percentualizzazione di tali difficoltà, ma, questo solo per gli ultrasessantacinquenni, una suddivisione in tre fasce (lievi, medio-gravi e gravi).

Inoltre, come indicato nella circolare del Ministero della Sanità del 23 luglio 1988, ad ogni età corrispondono compiti e funzioni diverse e, dunque, la valutazione non può prescindere dall'età del soggetto.

Infine, tali difficoltà devono essere persistenti e non permanenti, intendendo col primo il carattere di continuità nel tempo, mentre con il secondo una durata imprevedibilmente lunga nel tempo e si associa quindi all'indeterminatezza prognostica.

Anche in questi casi, in definitiva, l'accertamento si può semplificare in tre momenti diversi:

- a) accertamento del danno funzionale derivato dalla menomazione psichica, fisica o sensoriale;
- b) conoscenza dei compiti e delle funzioni tipiche dell'età dell'individuo;
- c) misurazione delle difficoltà che tale soggetto, in ragione del danno funzionale che deriva dalle menomazioni, presenta in questi compiti e funzioni.

Il sistema tabellare cui viene demandata per disposizione di legge (art. 2 D.lgs 509/88 e D.M. 5.2.1992) la valutazione percentualistica della menomazione consta di quattrocentoventisei voci di cui alcune riportanti una percentuale *"fissa"*, mentre altre, in ragione di una fluttuazione dell'impairment funzionale, riportanti un intervallo di impegno funzionale. Per le infermità non incluse in tabella la valutazione dovrà seguire un criterio analogico ovvero si ricorre alla misura espressa per una infermità simile o che interessi lo stesso distretto anatomo-funzionale.

I valori percentuali espressi nella tabella vanno considerati come valori base riferiti, cioè, alla capacità lavorativa generica, da personalizzare con riferimento alla capacità *"semispecifica"* precedentemente descritta mediante una variazione in aumento o in diminuzione fino ad un massimo di 5 punti. E, secondo quanto espresso nell'art.1 co. 4 lettera c) del D.lgs. 23/11/1988, n.509, la percentuale di diminuzione della capacità lavorativa deve essere correlata anche con l'importanza dell'organo o apparato interessato con riferimento alla capacità lavorativa o, negli infradiciottenni o ultrasessantacinquenni, nelle attività quotidiane (2).

Per quanto concerne, invece, le minorazioni plurime è necessario misurare la percentuale relativa alle singole infermità e valutare se le menomazioni siano tra loro in concorso o in coesistenza, omogenee o eterogenee. Si considerano funzionalmente in concorso le menomazioni che interessano lo stesso organo o apparato; in coesistenza quelle che interessano organi e apparati funzionalmente distinti tra loro. Può accadere che il concorso o la coesistenza siano già previsti dalla stessa tabella (es.: cirrosi epatica con disturbi della personalità - encefalopatia intermittente; ipotiroidismo e grave ritardo mentale; diabete

mellito e complicità organo specifiche; emiparesi grave o paraplegia associata a disturbi sfinterici; etc.).

Si definiscono, invece, omogenee fra loro le menomazioni inerenti la stessa fattispecie giuridica (nel nostro caso l'invalidità civile); eterogenee fra loro quelle inerenti fattispecie giuridiche differenti (es. invalidità civile ed invalidità derivata da infortunio sul lavoro) (4).

Ed in conclusione, il D.M. del 5.2.92 inserisce alcune voci tabellari comprendenti patologie che non presentano nessuna incidenza sulla capacità lavorativa (es.: nefrectomia con rene superstite integro; ptosi renale non complicata; isterectomia in età fertile; etc.) o pregiudizi di natura puramente estetica (es.: mammectomia; cicatrici mutilanti del viso; mutilazione grave del naso; etc.).

Ebbene, queste menomazioni che in ogni caso non hanno valori percentuali tali da consentire il raggiungimento dei benefici previsti, qualora presi singolarmente, vanno comunque considerate come vere e proprie voci di danno biologico che rappresenta un danno permanente alla salute con alterazione psicofisica dell'integrità del soggetto.

L'indennità di accompagnamento è disciplinata dall'art. 1, co. 1, Legge n. 18 dell'11 febbraio 1980 (G.U. 14 febbraio 1980, n. 44). Tale articolo prevede una delle seguenti condizioni per il riconoscimento del beneficio economico:

1. l'impossibilità di deambulare senza l'aiuto di un accompagnatore;
2. l'incapacità di compiere gli atti quotidiani della vita senza assistenza continua.

Sono incapaci di deambulare coloro *"che non deambulano neppure con l'aiuto di presidi ortopedici"* (circolare prot. 500.6 del 4 dicembre 1981) e tale compromissione deve presentare carattere di permanenza, deve cioè essere totale, interessando tutti i giorni della vita del soggetto (cfr. Cass. civ., sez. lav., del 20.06.2006, n. 14127). Tale complessa funzione esige il normale sviluppo e funzionamento di apparati e sistemi anatomico-funzionali differenti (osteo-articolare, neuro-muscolare, tendineo, neuropsichiatrico, visivo, uditivo, tattile, etc.) (circolare del Ministero del Tesoro 1992). Un evento patologico interessante anche uno solo di questi può associarsi ad una compromissione della funzione deambulatoria. L'autonomia deambulatoria deve essere intesa come estrensicazione della propria *"motricità"*, dove con questo termine ci si riferisce al complesso delle condizioni fisiologiche che consentono all'individuo tutti i movimenti corporei necessari alla vita di relazione.

Inoltre, tale disabilità può derivare anche da processi morbosi coinvolgenti organi o apparati non direttamente coinvolti nella deambulazione, come ad esempio l'apparato circolatorio, l'apparato respiratorio o il sistema neuroendocrino. In una circolare (prot. 500.6 del 17 marzo 1986) del Ministero del Tesoro veniva chiarito che tale condizione fosse da intendersi anche nel caso in cui la persona non fosse in grado di controllare la deambulazione per sindromi neuropsichiche. Così come confermato anche dalla giurisprudenza (Cass. civ., sez. lav., del 27.03.2002, n 4416).

In ogni caso è l'incapacità funzionale, e non meramente materiale, che necessita del riconoscimento del beneficio come ribadito da numerose sentenze della Corte di Cassazione - Sezione Lavoro come le nn. 3228 del 3.4.1999, 5152 del 26.5.1999 e 4389 del 27.3.2001. In questo senso è da intendersi l'impossibilità di deambulare o di compiere un'azione autonomamente senza un incombente pericolo di danno per sé o per gli altri. Così come va riconosciuto nel soggetto materialmente capace di eseguire l'atto, ma che per deterioramento delle facoltà psichiche necessita di continua sorveglianza durante lo svolgimento delle azioni quotidiane. In particolar modo la prima di tale sentenze ha stabilito come il diritto all'indennità può insorgere di fronte a una condizione di auto-insufficienza. Anche nel caso in cui non sia presente una totale e concreta impossibilità di muoversi, come nel caso di una deambulazione *"parzialmente"* compromessa, ma particolarmente difficoltosa e limitata nel tempo e da cui possano derivare situazioni di grave pericolo per il rischio incombente di cadute (2,4).

Alla stessa stregua, relativamente all'incapacità funzionale negli atti della vita quotidiana, la causalità con le minorazioni di organi ed apparati necessari all'autosufficienza (come apparato cardiocircolatorio, respiratorio, visivo o psichico) e la loro permanenza vanno scrupolosamente valutati.

Secondo la circolare del Ministero del Tesoro n.14 del 28.09.1992 con l'espressione *"atti quotidiani"* si intendono *"quelle azioni elementari che espleta quotidianamente un soggetto normale di corrispondente età e che rendono il minorato, il quale non è in grado di compierle, bisognevole di assistenza"*. Ovvero tutte quelle azioni giornaliere che determinano un rapporto concreto con la realtà della vita sotto il profilo delle attività cognitive, domestiche, esterne e di relazione sociale.

Secondo quanto espresso dalla suddetta Circolare il giudizio medico legale deve essere orientato a valutare la *"materiale capacità del soggetto di assicurarsi autonomamente e sufficientemente, quel minimo di funzioni vegetative e di relazione indispensabili per garantire gli atti quotidiani, non lavorativi della vita"*. Quali la vestizione, nutrizione, igiene personale,

espletamento dei bisogni fisiologici, effettuazione degli acquisti e compere, preparazione dei cibi, spostamento nell'ambiente domestico o per il raggiungimento del luogo di lavoro, capacità di accudire le faccende domestiche, conoscenza del valore del denaro, orientamento temporo-spaziale, possibilità di attivare condizioni di autosoccorso e di chiedere aiuto, la lettura, messa in funzione della radio e della televisione, guida dell'automobile per necessità quotidiane legate a funzioni vitali, etc. La distinzione con il concetto di inabilità lavorativa è sostanziale posto che l'indennità di accompagnamento possa essere riconosciuta anche a chi svolga un'attività lavorativa ovvero è considerata "*provvedimento opportuno*" per consentire un ruolo attivo nella società ed evitare l'emarginazione (8).

Anche in siffatta ipotesi, secondo la sentenza della Corte di Cassazione - Sezione Lavoro n. 667 del 22.1.2002, va considerata non solo l'impossibilità materiale, bensì anche la presenza di un deterioramento delle funzionalità psichiche tale da non permettere al soggetto di essere consapevole delle azioni che compie, impedendogli quindi di essere autosufficiente e di provvedere all'organizzazione della propria vita quotidiana. Dunque, spetterà anche al malato psichico in grado di camminare, mangiare o lavarsi da solo ma che non abbia la capacità di organizzarsi autonomamente (2,4). Secondo tale sentenza infatti va compreso "*chiunque il quale pur potendo spostarsi in ambito domestico, o fuori, non sia per la natura propria della malattia in grado di provvedere alla propria persona o ai bisogni della vita quotidiana, ossia, non possa sopravvivere senza l'aiuto costante del prossimo*".

Inoltre, il carattere di permanenza dell'incapacità va inteso nel senso di una cadenza quotidiana della situazione che motiva la necessità di assistenza. In altre parole gli atti possono essere saltuari nel corso della giornata, vengono cioè compiuti quando sorge la necessità, ma non per questo non meritevoli di beneficio. Più precisamente l'*occasionalità della dipendenza da terzi* è stata riconosciuta nella sentenza n. 5784/03 che ha identificato momenti di attesa qualificabili come "*assistenza passiva*" e momenti di "*assistenza attiva*", durante i quali l'incapacità del soggetto a compiere una determinata azione del vivere quotidiano si manifesta. Di qui il passaggio da una concezione "*quantitativa*" ad una "*qualitativa*" è stato breve.

Nonostante il profondo e radicale cambiamento che negli ultimi anni ha subito il sistema di accertamento dell'invalidità civile, disabilità ed handicap e nonostante la considerevole riduzione delle cause pendenti contro l'INPS (secondo un comunicato stampa INPS del 26 dicembre 2012 erano ben cinquecentosessantuno mila le cause pendenti contro l'Ente nel contenzioso civile ridotte rispetto ad oltre un milione del 2009), la componente previdenziale rimane una materia sempre di estrema attualità.

Il contenzioso in materia di lavoro è quasi interamente dedicato ai processi previdenziali (il 70% secondo Santoro-Passarelli) che, recentemente modificati (9), si connotano per un “*basso tenore giuridico*” posto che prevalente risulti solitamente l’accertamento tecnico medico legale (10). Di qui il ricorso all’accertamento tecnico preventivo di cui al decreto n. 98 del 06.07.2011 (G.U. 06.07.2011 n. 155), c.d. decreto di stabilizzazione finanziaria, convertito in legge 15 luglio 2011 n. 111 (G.U. 16.07.2011 n. 164) (11).

Le modifiche più sostanziali avute con l'art. 20 della legge 3 agosto 2009, n. 102 (G.U. 4 agosto 2009 n. 179), entrato in vigore il 1° gennaio 2010, e con l'art. 38 della legge 15 luglio 2011, n. 111, entrato in vigore il 1° gennaio 2012, riguardano soprattutto un articolato sistema di verifiche straordinarie sui requisiti sanitari (12).

Il medico della commissione ASL ovvero come rappresentante dell’Ente (INPS) che espleta la sua attività nell’accertamento e che riconosce per colpa professionale un beneficio ad un soggetto che non ne avrebbe diritto relativamente ai requisiti sanitari è esposto alla fattispecie di responsabilità professionale per “*danno erariale*”. In questo caso la responsabilità del medico verso la Pubblica Amministrazione nasce dall’inadempimento di obblighi legati al rapporto di servizio con l’Amministrazione. Da ciò ne discende che il giudizio sulla responsabilità contabile del medico sarà regolato dai principi espressi dall’art. 1218 c.c. (C. Conti, sez. giur. reg. Puglia, 26-10-2006, n. 909; C. Conti, sez. giur. reg. Campania, 08-04-2010, n. 558).

Nell’ipotesi di cui sopra gli organi competenti alla revoca procederanno alla trasmissione del provvedimento alle procure regionali della Corte dei conti alle quali spetta l’eventuale azione di rivalsa per danno all'erario, integrato, secondo un più recente orientamento giurisprudenziale, dalla fattispecie di lesione del diritto all’immagine della Pubblica Amministrazione inteso nel significato del pregiudizio al senso di appartenenza e di affidamento dei cittadini nelle istituzioni (Corte Cost., 15 dicembre 2010, n. 355).

Tuttavia, già le sentenze che si sono succedute dopo il duemila offrono diversi spunti di riflessione.

L’accertamento della invalidità civile, disabilità ed handicap è effettuato dalle Commissioni mediche delle ASL di cui all'art. 1 della legge 15 ottobre 1990, n. 295 (G.U. 20 ottobre 1990 n. 246), integrate da un operatore sociale e da un esperto dei casi trattati. Il medico specialista in

medicina legale ricopre il ruolo di presidente, mentre relativamente agli altri due componenti, uno deve essere necessariamente specialista in medicina del lavoro.

A seconda della disabilità, inoltre, farà parte della commissione un rappresentante dell'Associazione nazionale dei mutilati ed invalidi civili, dell'Unione italiana ciechi, dell'Ente nazionale per la protezione e l'assistenza ai sordomuti o dell'Associazione nazionale delle famiglie dei fanciulli ed adulti subnormali.

Dal 1° gennaio 2010 le Commissioni mediche ASL sono, inoltre, integrate da un medico dell'INPS scelto dal responsabile del Centro Medico Legale di riferimento fino ad massimo consecutivo di dieci sedute nella stessa Commissione.

Il ruolo ricoperto dal professionista, quale dipendente ASL ovvero dell'Ente (INPS) erogatore dei benefici economici, non incide sulla configurabilità del danno erariale. E' quanto si evince dalla sentenza n. 16829 della Cassazione civile sez. un. in data 27/11/2002. Nella fattispecie due medici proponevano ricorso innanzi alla Corte di legittimità per la cassazione della sentenza n. 258 del 26/10/99 della Corte dei Conti. I componenti della Commissione medica di invalidità civile avevano riconosciuto ad un cittadino la riduzione della capacità lavorativa pari all'80%, da cui il beneficio dell'assegno mensile di invalidità civile. Revocato il beneficio in seguito ad una verifica, la Procura Regionale aveva convenuto in giudizio i componenti della commissione esigendo il pagamento di un danno erariale di L.29.457.935, equivalente all'ammontare dell'assegno erogato nel frattempo.

La Suprema Corte sostiene, infatti, che *“l'esistenza di una relazione funzionale tra l'autore dell'illecito causativo di un danno patrimoniale e l'ente pubblico che subisce tale danno, quale presupposto per un addebito di responsabilità amministrativa, devoluto alla cognizione della giurisdizione contabile, è configurabile non solo quando tra i due soggetti intercorra un rapporto di impiego in senso proprio, ma anche quando sia comunque ravvisabile un rapporto di servizio in senso lato, tale cioè da collocare il soggetto preposto in condizione di compartecipe dell'attività amministrativa dell'ente pubblico preponente (ex plurimis, recentemente, Cass. sez. un. 27 luglio 2000 n. 515)”*.

Il termine di dieci anni che tipicamente connota la responsabilità civile da colpa professionale medica, nella fattispecie da noi considerata lascia spazio ad una più favorevole contrazione della prescrivibilità dell'errore professionale, quantificato nell'ordine dei cinque anni. In proposito, l'art. 1, L. 20/1994 (in assenza di questo l'interprete avrebbe dovuto applicare l'art.

2946 c.c. che impone la prescrizione decennale nei casi in cui la legge non disponga diversamente), come modificato dall'art. 3 D.L. 543/1996 conv. in L. 639/1996, prevede al secondo comma che *"il diritto al risarcimento del danno si prescrive in ogni caso in cinque anni, decorrenti dalla data in cui si è verificato il fatto dannoso, ovvero, in caso di occultamento doloso del danno, dalla data della sua scoperta"* e, al comma 2 ter, che *"per i fatti verificatisi anteriormente alla data del 15 novembre 1993 e per i quali stia decorrendo un termine di prescrizione decennale, la prescrizione si compie entro il 31 dicembre 1998, ovvero nel più breve termine dato dal compiersi del decennio"*. Questo è quanto si legge nella sentenza n. 839 del 15/10/2004 della Corte Conti sez. Puglia, chiamata a decidere sulle sorti di quattro medici che avevano accertato una invalidità del 67% per *"sindrome psiconevrotica grave con turbe del comportamento in spondiloartrosico"* poi rivista in sede di verifica e non confermata in luogo di una *"Obiettività neurologica nei limiti"*.

Se da un lato assistiamo ad una contrazione del termine di prescrivibilità, dall'altro viene superato l'orientamento difensivo secondo il quale il termine decorrerebbe *"non già dalla data in cui l'asserito danno erariale è stato scoperto, ma nel diverso momento in cui tale danno avrebbe potuto essere individuato se gli organi di controllo fossero tempestivamente intervenuti in sede di verifica"*. A conferma di questo nel 2008 la Corte Conti sez. Basilicata (sentenza n. 89 del 01/04/2008) aveva assolto tre medici condannati dalla Procura Regionale per un danno di €55.040,67 in virtù di una valutazione nella misura del 100% con necessità di assistenza continua di una patologia (Morbo di Cooley) successivamente considerata dalla commissione di verifica meritevole di un giudizio di invalidità del 90%. In tal caso, mentre la revoca del beneficio economico è stata disposta con decreto del 17.7.2000, l'invito a dedurre con contestuale costituzione in mora è stato notificato ai convenuti in data 11.07.2005, e quindi entro il termine quinquennale in cui il diritto al risarcimento può validamente essere esercitato dalla Procura Regionale.

La legge cd *Balduzzi* (L. 8 novembre 2012, n. 189), che esclude la colpa lieve dal perimetro della configurabilità della responsabilità del medico, se ha carattere innovativo sotto il profilo penalistico, in ambito civile, secondo dottrina e giurisprudenza maggioritaria, non aggiunge nulla a quanto previsto all'art. 2236 c.c. che già esclude la colpa lieve per imperizia. La gradazione della colpa è importante anche sotto un profilo contabile, atteso che la legge 20/1994 ritiene responsabile il *"dipendente"* solo in caso di dolo o colpa grave.

Ebbene, il compito affidato al medico legale consiste non tanto nel riconoscere la patologia, quanto piuttosto nel comprendere gli effetti che tale patologia o complesso di patologie hanno sul piano funzionale con riferimento alla capacità lavorativa ovvero, nei casi di minore ed ultrasessantacinquenne, alla capacità di svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età.

L'impiego di una tabella che evidentemente non ha alcuna ragione se non quella di rispondere all'unica esigenza di *"obiettività, rigore e divisibilità"* della valutazione, in concreto non può, e di fatto non ci riesce, andare ad intaccare quella *"discrezionalità valutativa"* propria dell'atto diagnostico medico legale. Non è in grado di vincere quel *"soggettivismo valutativo"* che deve necessariamente impregnare il giudizio del medico evitando nel contempo interpretazioni estensive ed erroneamente sbilanciate per eccesso o per difetto (13,14). E' questo il caso del tumore, del diabete mellito complicato, della broncopneumopatia cronica ostruttiva, della malattia renale cronica dialitica, della depressione e del ritardo mentale. Tutte condizioni nosologicamente esprimibili in una molteplicità di effetti clinico-funzionali troppo complicati e condizionati da variabili così numerose (legate alla patologia o all'individuo ovvero al contesto familiare e sociale) da rendere poco praticabile l'incasellamento in una voce tabellare.

E la letteratura ha già sollevato le criticità e le perplessità di un accertamento medico legale che si limiti ad una *"constatazione visiva"* ovvero di banali domande rivolte al soggetto (15).

L'inasprimento del vincolo tabellare operato solo in via presuntiva col DM del 1992 in tal senso rimane valido solo ai fini della giustificazione della condotta di medici incappati nel contenzioso amministrativo in epoca antecedente. Con tale motivazione la Corte dei Conti sez. Campania (sentenza dell'11/04/2014, n. 393) non ha accolto il ricorso della Procura regionale nei confronti di comportamenti che erano stati persino definiti come *"connotati da dolo, sub specie di consapevole violazione di principi deontologici e parametri operativi legislativamente fissati"*. Ebbene, si legge nella sentenza di un sistema di valutazione delle patologie (ai sensi del D.M. 25/07/1980, confermato con il D.M. 05/02/1988 e il d.lgs. n. 509/1988) connotato da caratteristiche definite *"molto meno rigide nell'assegnazione della percentuale di menomazione e nella valutazione delle infermità concorrenti"* rispetto al successivo D.M. 05/02/1992.

Ma ha resistito anche a questo la *"discrezionalità"* del giudizio medico legale posto che a volte neppure un più scrupoloso riesame della documentazione (spesso *"scarna, lacunosa e non conferente ai fini del conseguimento della richiesta maggiore certezza"*) ed una rivalutazione peritale ex-post del caso (nella quale si può persino leggere *"che appare «meno pacifico*

ammettere - ma anche escludere - la sussistenza del requisito medico legale», ovvero che «non risulta possibile accertare - o escludere - se le condizioni cliniche della beneficiaria fossero idonee»”) consentano di evitare quella “decolorazione” del grado della colpa medico legale (Corte Conti reg. sez. Basilicata, n. 89 del 01/04/2008).

Il tutto in nome di quel principio fondamentale che vuole il medico legale una *“figura che nell’esecuzione dell’atto professionale è libero e unico responsabile”* (16).

Discrezionalità che si estende finanche alla valutazione di una patologia in assenza di accertamenti specialistici. In tal senso va letta ed interpretata la soluzione cui è giunta la Corte Conti reg. sez. giurisd. del 20/08/2002, n. 550 con la quale ha assolto un medico componente della commissione di prima istanza della ASL per un danno derivante da una indebita pensione percepita ed ammontante a lire 20.359.030 corrispondenti a 10.514,56 euro. Nella fattispecie considerata la Corte ha sancito che è nella facoltà del medico, laddove di fatto non integri gli estremi della colpa grave, diagnosticare una *“sindrome depressiva ansiosa”* senza fare ricorso a visita specialistica, basandosi nel caso di specie esclusivamente sul certificato del medico curante. *“In assenza di prescrizioni di legge o regolamentari, la facoltà di richiedere accertamenti specialistici rientra, infatti, nella discrezionalità tecnica del medico incaricato, sindacabile solo per irrazionalità”*. Nell’occasione la Corte sembra persino sconfinare nella censura della commissione di verifica che avrebbe dovuto operare con *“quel rigore che dovrebbe sempre informare il controllo dell’operato di altri organi, specie quando, come nel caso in esame, l’esito di tale controllo è destinato ad incidere notevolmente sulle condizioni di vita di soggetti deboli e può costituire, in futuro, motivo di non serenità di giudizio per chi vede esposto il proprio operato a gravi censure non puntualmente motivate”*.

Non sorprende, dunque, che ai fini della valutazione del diritto all’indennità di accompagnamento dinanzi ai requisiti di incapacità di deambulazione ovvero di svolgere autonomamente gli atti quotidiani della vita laddove interpretati in maniera letteraria, la giurisprudenza abbia riconosciuto il beneficio anche quando sussista una conservata attività locomotoria autonoma seppur nei soli confini dell’ambiente domestico, quando l’incapacità di compiere gli atti quotidiani sia esclusiva anche solo di uno di questi o, infine, sia persino conservata la capacità esecutiva di queste funzioni elementari come vestirsi, lavarsi, nutrirsi, etc., ma, per patologia psichica, si renda necessaria la vigilanza ed il monitoraggio di terzi.

In via generale in ambito civilistico e amministrativo nel caso in cui il fatto dannoso sia imputabile a più persone, tutte sono obbligate in solido al risarcimento del danno nella misura

della gravità della rispettiva colpa e dell'entità delle conseguenze che ne sono derivate. Tale principio ha portata generale, ricavandosi dalla lettura degli artt. 1227 e 2055 c.c., il che determina la nascita di una obbligazione solidale, ex artt. 1292 e 1294 c.c. (C. conti, sez. giur. reg. Campania, 11.05.2011, n. 889; C. conti, sez. giur. reg. Toscana, 20.04.2011, n. 151; C. conti, sez. giur. reg. Toscana, 06.06.2011, n. 202).

Tuttavia non sembra rispondere ad un univoco ed indiscutibile orientamento la ripartizione del danno erariale. E' pacifico l'indirizzo generale che possiamo sintetizzare nella richiesta risarcitoria avanzata, ad esempio, dalla Procura Regionale della Basilicata (Corte Conti reg. sez. Basilicata sentenza n. 89 del 01/04/2008) nei confronti di tre medici per una somma complessiva di €. 55.040,67 nella misura percentuale del 50% a carico del Presidente e del 25% a carico di ciascuno dei due componenti della commissione.

Tuttavia non è possibile escludere in maniera aprioristica soluzioni che rispondano ad una logica di ripartizione del grado della colpa secondo specialistiche competenze. E' questo il caso della sentenza della Corte Conti reg. sez. Puglia in data 15/10/2004, sentenza n. 839 e relativa ad una accertata responsabilità di quattro medici che avevano riconosciuto un'inabilità lavorativa del 67% per una *"sindrome psiconevrotica grave con turbe del comportamento in spondiloartrosico"*, non confermata in sede di verifica, bensì modificata in *"segni di sofferenza radicolare dx L4 - L5 - S1 in spondiloartrosico con pregressa lue"*, con una *"obiettività neurologica nei limiti"*. Detta negligenza, ravvisata dalla Procura nell'essere stata valutata come grave una *"sindrome psico nevrotica con turbe del comportamento"* in realtà non riscontrata all'atto della verifica, sostanzialmente una *"evidente colpa grave"* tale da motivare una pretesa risarcitoria dell'erario di un danno complessivo di E 17.390, pari a £.33.671.350, di cui E 7.450 a carico del medico specialista in neuropsichiatria ed E.4.974 agli altri due (il quarto era nel frattempo deceduto). E questo in ragione di una maggiore incidenza causale dell'errore operato proprio del medico neuropsichiatra. E' palese, in questo caso, la *ratio* della decisione che nella ripartizione e gradazione della colpa supera il rigido schematismo gerarchico previsto dalla precedente sentenza citata.

La giurisprudenza in materia di responsabilità medica nell'accertamento dell'invalidità civile rappresenta un prezioso riferimento, tuttavia soluzioni spesso non coerenti nel tempo ne hanno minato la solidità e sostenibilità, motivando una sostanziale incertezza dell'operatore sanitario in fase di accertamento.

E' questo il caso del diritto all'indennità di accompagnamento. Ammesso anche per periodi molto brevi, persino inferiori ad un mese, e, dunque, riconosciuto anche ai soggetti malati di cancro in trattamento chemioterapico, di fatto in via presuntiva sulla base della sola dimostrazione del trattamento in corso (Corte di Cassazione n. 10212/04), tale posizione è stata però superata dalla sentenza n. 25569 del 29.10.2008 emessa dalla stessa Corte di Cassazione – Sezione Lavoro nella quale viene stabilito che il trattamento chemioterapico nel paziente oncologico non comporti di per sé il diritto all'indennità, ma è necessario esaminare caso per caso se tale trattamento determini effetti indesiderati di notevole gravità sul singolo paziente.

Negli ultimi anni molti studi clinici si sono concentrati sulla qualità della vita nel corso di patologie croniche (17) e del paziente oncologico (18,19) con particolare riferimento a manifestazioni come distress (20,21), miastenia (22), nausea, vomito, diarrea ed inappetenza (23). Così come quadri psicopatologici riconoscibili nella depressione, ansia e perdita del sonno (24).

La chemioterapia viene riconosciuta come la principale determinante delle conseguenze sul piano clinico (25) influenzando il benessere fisico (26,27) e psicosociale (28) della persona e nonostante l'interesse si sia spostato da una valutazione quantitativa ad una qualitativa (29,30), rimangono ancora molte perplessità in fase diagnostica medico legale.

E questo perchè manca sostanzialmente un giudizio condiviso sulla tempistica e sulla effettiva incidenza della chemioterapia. Da un lato una importante sintomatologia caratterizzata da astenia, stipsi o inappetenza può aversi già a distanza di una settimana dall'inizio del trattamento (31), dall'altro lato c'è ancora chi sostenga come la chemioterapia abbia solo un parziale effetto sulla qualità della vita durante e dopo il trattamento (32,33), fino al massimo di un anno (34,35). Eppure in letteratura si dibatte sull'associazione tra chemioterapia ed i suoi effetti sulla qualità della vita del paziente persino al quinto anno successivo al trattamento (36,33)!

Ed ancora, mentre ci sono studi che ribadiscono la mancanza di un'associazione (37,38), ce ne sono altri secondo i quali chemioterapia possa incidere sulla qualità di vita ma in maniera clinicamente evidente solo anni dopo il trattamento (39,40). Secondo Arndt et al. solo dopo 1-3 anni la diagnosi in pazienti che si sono sottoposti a questo tipo di trattamento (41).

Obiettivi.

Gli Autori presentano uno studio di associazione finalizzato alla verifica della chemioterapia come criterio necessario e sufficiente al fine del riconoscimento dello stato di incapacità del paziente oncologico a soddisfare le esigenze quotidiane della vita e se tale giudizio valutativo risenta di variabili quali genere, età o tipologia di tumore.

Materiali e metodo.

- Selezione del campione.

La selezione del campione è stata affidata a cinque medici curanti dislocati sul territorio di Roma e provincia.

Previa adeguata informazione ed acquisizione di idoneo consenso informato da parte dei partecipanti allo studio, gli operatori sanitari hanno selezionato le unità che soddisfacevano i requisiti di inclusione.

Hanno proceduto, quindi, alla redazione del certificato preliminare necessario ai fini della domanda di accertamento dell'invalidità civile, raccogliendo in questo modo parte delle informazioni utili allo studio, e, successivamente all'espletamento della visita medico legale presso le ASL competenti per territorio, hanno raccolto i relativi verbali di seduta.

I criteri di inclusioni scelti per la selezione del campione sono stati:

- età: compresa tra 18 e 90 anni;
- malattia: tumore maligno;
- terapia: chemioterapia in corso;
- intervallo di tempo nel quale è stata espletata la visita di accertamento medico legale: dal 1 luglio 2013 al 30 giugno 2014.

I criteri di esclusione possono essere distinti in:

- amministrativi: revisioni di stati invalidanti già accertati precedentemente al periodo considerato;
- clinici: pazienti già sottoposti a chemioterapia in passato (es.: chemioterapia neo-adiuvante) o pazienti che nel periodo di tempo compreso tra la domanda e la visita medico-legale hanno interrotto il trattamento chemioterapico.

Anche il gruppo di controllo è stato selezionato dai sanitari partecipanti allo studio con criteri sovrapponibili a quelli già descritti ad eccezione ovviamente del trattamento espletato all'atto della domanda dell'accertamento che non poteva essere quello chemioterapico.

- Descrizione del campione.

Il campione è composto da 63 pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia nel periodo durante il quale hanno proceduto alla domanda ed alla visita medico legale di accertamento dello stato di invalidità civile, disabilità ed handicap.

In base al genere il 31,8% (20/63) sono maschi ed il restante 68,2% (43/63) femmine.

L'intervallo di età è compreso tra 18 ed 87 anni con una media di 59,7 anni. La distribuzione per fasce di età vede il 25,4% (16/63) con età inferiore a 50 anni, il 34,9% (22/63) con età compresa tra 51 e 65 anni ed, infine, il 39,7% (25/63) di età uguale o superiore a 66 anni.

La distribuzione per tipologia di tumore maligno vede una evidente prevalenza del tumore della mammella con il 27% (17/63), con il 14,3% (9/63) del colon e l'11,1% (7/63) linfomi.

Il gruppo di controllo è rappresentato da 58 pazienti oncologici che non seguivano la chemioterapia durante l'accertamento medico legale.

Il 62,1% (36/58) è costituito dal genere maschile ed il 37,9% (22/58) dal genere femminile.

L'intervallo di età è compreso tra un minimo di 30 anni ed il massimo di 85 anni. La distribuzione per età ha fatto registrare un 29,3% (17/58) di età inferiore a 50 anni, il 24,1% (14/58) di età compresa tra 51 e 65 anni ed, infine, un 46,5% (27/58) con età uguale e superiore a 66 anni.

Anche nel gruppo di controllo la tipologia di tumore prevalente è stata quella dell'adenocarcinoma della mammella con il 20,7% (12/58), seguito dall'adenocarcinoma del colon con il 13,8% (8/58) ed il 10,3% (6/58) della prostata.

In sostanza, la prevalenza di tumore nei due gruppi vede la maggiore rappresentazione del tumore della mammella nella donna (44,6%; 29/65) e del colon-retto nell'uomo (19,6%; 11/56).

Tab. 1. Comparazione del campione con il gruppo di controllo per caratteristiche simili.			
Campione		Gruppo di controllo	
Genere			
M	F	M	F
20	43	36	22

Età					
≤50	51-65	≥66	≤50	51-65	≥66
16	22	25	17	14	27
Tipologia di tumore					
Vescica	4	Vescica	1		
Mammella	17	Mammella	12		
Colecisti	0	Colecisti	1		
Colon	9	Colon	8		
Epiglottide	0	Epiglottide	1		
Rene	2	Rene	2		
Laringe	0	Laringe	1		
Leucemia	5	Leucemia	1		
Fegato	0	Fegato	1		
Polmone	4	Polmone	5		
Linfoma	7	Linfoma	0		
Cavo orale	1	Cavo orale	0		
Sarcoma	0	Sarcoma	1		
Mieloma	4	Mieloma	0		
Ovaie	3	Ovaie	0		
Pancreas	1	Pancreas	0		
Parotide	0	Parotide	1		
Pene	0	Pene	1		
Pleura	1	Pleura	1		
Prostata	2	Prostata	6		
Cute	0	Cute	3		
Stomaco	1	Stomaco	3		
Testicolo	0	Testicolo	2		
Tiroide	1	Tiroide	2		
Uretra	0	Uretra	1		
Utero	1	Utero	3		

Corde vocali	0	Corde vocali	1
--------------	---	--------------	---

- Analisi statistica.

Una volta raccolto l'esito della visita medico legale si è proceduto alla valutazione mediante software MedCalc dell'associazione statistica (Odds Ratio) tra chemioterapia e valutazione favorevole dello stato di incapacità a compiere i comuni atti della vita quotidiana e quindi il riconoscimento del beneficio dell'indennità di accompagnamento da parte delle commissioni medico legali delle ASL competenti per territorio anche in funzione di variabili come genere, età e tipologia di tumore/organo interessato dalla malattia neoplastica.

Risultati.

Lo studio dimostra un'associazione (OR 5,28; CI 2,28-12,26) statisticamente significativa ($p < 0,001$) tra chemioterapia ed incapacità di svolgere autonomamente gli atti quotidiani della vita e quindi il beneficio economico riconosciuto (Tab. 2).

Tab. 2 Campione e gruppo di controllo in riferimento alla valutazione della capacità di compiere i comuni atti della vita quotidiana (ADL).

Campione				Gruppo di controllo			
Genere	Età	Organo	ADL	Genere	Età	Organo	ADL
F	78	Mieloma	N	F	58	Colon	S
M	68	Colon	N	M	30	Testicolo	S
M	67	Mieloma	N	M	50	Leucemia	S
F	78	Mammella	N	F	62	Mammella	S
M	83	Colon	N	F	64	Utero	S
F	56	Mammella	N	M	75	Stomaco	N
F	62	Mammella	S	F	61	Mammella	S
F	56	Polmone	N	M	38	Rene	S
F	73	Mammella	N	F	64	Colecisti	S
F	53	Colon	N	M	61	Polmone	S
F	54	Mammella	S	M	48	Fegato	N
F	52	Linfoma	N	F	41	Epiglottide	S
M	76	Leucemia	N	F	44	Mammella	S
M	32	Linfoma	N	M	46	Cute	S
F	38	Linfoma	N	M	54	Colon	S
F	37	Mammella	S	F	47	Utero	S
F	36	Mammella	S	F	45	Mammella	S
F	50	Mammella	N	M	60	Polmone	S
M	42	Colon	N	F	50	Mammella	S
F	18	Leucemia	N	F	56	Mammella	S

F	49	Mammella	S
F	49	Mammella	N
F	49	Mammella	N
M	28	Linfoma	S
M	58	Colon	S
F	61	Colon	S
M	64	Prostata	S
F	64	Leucemia	N
F	63	Polmone	S
F	63	Mammella	N
F	50	Tiroide	S
F	49	Leucemia	S
F	56	Vescica	S
F	51	Mammella	N
F	74	Pancreas	N
F	63	Ovaia	N
F	61	Colon	S
F	54	Polmone	N
M	64	Linfoma	N
M	47	Rene	N
M	65	Prostata	N
F	68	Mammella	S
F	69	Mammella	S
M	66	Vescica	S
F	66	Colon	S
M	71	Vescica	S
F	73	Mammella	S
F	75	Mieloma	S
M	68	Sarcoma	S
F	87	Rene	S
F	46	Tiroide	S
M	85	Pleura	N
M	73	Stomaco	N
M	70	Polmone	N
M	53	Corde vocali	S
M	80	Colon	S
M	69	Colon	S
F	68	Mammella	S
F	42	Stomaco	S
F	50	Mammella	S
M	60	Tiroide	S
M	77	Rene	S
M	82	Polmone	S
F	36	Utero	S
M	66	Mammella	S
M	79	Cute	S
M	75	Prostata	S
M	76	Laringe	S
M	68	Colon	S
M	71	Prostata	S
M	70	Uretra	S
M	74	Prostata	S
M	82	Prostata	S
F	75	Mammella	S
M	69	Prostata	S
M	66	Colon	S
F	66	Vescica	S
M	70	Sarcoma	S
F	74	Mammella	N
M	58	Pene	S

F	67	Pleura	S	M	76	Polmone	N
F	78	Linfoma	S	M	58	Colon	S
M	71	Colon	S	F	42	Mammella	S
F	72	Utero	S	F	48	Colon	S
F	67	Mieloma	S	M	47	Testicolo	S
F	63	Ovaia	N	M	83	Cute	N
F	43	Leucemia	S	M	83	Prostata	N
M	76	Vescica	N	F	65	Parotide	N
M	63	Stomaco	S				
F	74	Ovaia	N				
M	22	Linfoma	N				
F	59	Mammella	N				
M	73	Polmone	N				

Tale associazione è verificata anche in funzione di variabili come il genere, sia nell'uomo (OR 5,25; CI 1,60-17,27 $p < 0,01$) che nella donna (OR 9,55; CI 1,98-45,96 $p < 0,005$) (Tab. 3).

Per quanto concerne le fasce di età, il giudizio di incapacità di svolgere gli atti quotidiani della vita durante una chemioterapia non è condizionato dall'età: <50 anni (OR 20,57; CI 2,17-194,95 $p < 0,01$), 51-65 anni (OR 18,78; CI 2,07-170,22 $p < 0,01$) e >66 anni (OR 1,87; CI 0,60-5,85 $p < 0,5$) (Tab. 3).

Questa associazione è anche verificata nei principali tumori riscontrati, come il cancro della mammella (OR 12,38; CI 1,29-118,34 $p < 0,05$) e del colon-retto (OR 13,91; CI 0,62-312,62 $p < 0,1$) (Tab. 3).

Tab. 3. Odds Ratio per genere, età e tipologia di organo.				
		OR	95% CI	<i>p</i> value
Genere	Maschi	5.25	1.60-17.27	<0.01
	Femmine	9.55	1.98-45.96	<0.005

Età	<50	20.57	2.17-194.95	<0, 01
	51-65	18.78	2.07-170.22	<0.01
	>66	1.87	0.60-5.85	<0.5
Organo	Mammella	12.38	1.29-118.34	<0.05
	Colon	13.91	0,62-312.62	<0.1

OR: Odds Ratio

CI: Intervallo di Confidenza

Discussione.

La qualità della vita è un concetto complesso e dipende da molte variabili. Può essere definita come il giudizio circa una specifica situazione personale in riferimento ad un determinato periodo di tempo, e dipende dallo stato fisico e mentale, nonché dal sistema di valori di quella determinata persona.

La qualità di vita correlata alla salute è definita come “the value assigned to duration of life as modified by the impairments, functional states, perceptions, and social opportunities that are influenced by disease, injury, treatment, or policy” (42).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità la definisce come la percezione che gli individui hanno della loro posizione nella vita, nel contesto di valori con i quali vivono e in relazione ai loro obiettivi, aspettative e preoccupazioni. Anche questo concetto comprende aspetti riguardanti la salute fisica e psicologica, livello di funzionalità, socialità e rapporti con l'ambiente. In un sostanziale consenso generale tra gli addetti ai lavori che questo concetto sia soggettivo, multidimensionale e comprenda variabili positive e negative (43).

Viene condivisa la perplessità (44) che in sede di applicazione di strumenti per misurare la qualità della vita la persona sia in grado di distinguere le conseguenze della malattia (nello studio di Northouse, ad esempio, recidive del cancro e metastasi ai linfonodi hanno avuto effetto significativo sulla QoL) (45) e del trattamento, le implicazioni di aspetti economici, di vita sociale e familiare, ruoli sociali e prospettive per il futuro. Con tutte le difficoltà derivanti dalla necessità di capire ed interpretare la dimensione socio-culturale della qualità della vita (46).

Per i pazienti cronici la normalità significa essere sano come erano prima che la malattia si sviluppasse ed essere in grado di svolgere il ruolo sociale, in particolare lavorativo, ma anche nelle relazioni sociali e familiari (47).

I pazienti sviluppano una concezione insoddisfacente a causa della perdita di controllo della vita causato dalla malattia e dagli effetti collaterali della chemioterapia. Essi percepiscono che questa terapia, finalizzata a prolungare la sopravvivenza, al controllo dei sintomi, e a mantenere o migliorare la qualità della vita (48), non garantisca loro una soluzione e che, al termine del trattamento, il futuro rimanga incerto, nonostante tutte le sofferenze patite. Gli elementi concettuali della qualità della vita, dal punto di vista dei pazienti, derivano da

interrelazioni dei comportamenti e dei valori umani con il contesto sociale e la malattia (44, 49-51).

Inoltre, la qualità della vita è un concetto personale dipendente da molte dimensioni della vita. E' dinamica, perché cambia nel tempo con la progressione della malattia, l'inserimento di nuove terapie, la capacità interna del paziente, cambiamenti di valori e azioni, ed è essenzialmente un giudizio individuale(44,49,52).

La QoL è sempre più usata come misura primaria di esito negli studi per valutare l'efficacia di un trattamento (30,53-55). I pazienti, anziché parametri come la pressione sanguigna o l'elettrocardiogramma, prendono decisioni circa la loro assistenza sanitaria per mezzo della QoL che stima gli effetti importanti per loro stessi (56).

In passato, molti autori hanno studiato la QoL del paziente affetto da una patologia cronica e dal tumore con particolare attenzione riservata al distress definito nel 1999 dal National Comprehensive Cancer Network come "a multifactorial unpleasant emotional experience of a psychological (cognitive, behavioral, emotional), social, and/or spiritual nature that may interfere with the ability to cope effectively with cancer, its physical symptoms and its treatment" (57).

La fatica e la facile stancabilità (astenia) è uno dei più complessi e comuni problemi associati alla malattia neoplastica maligna. Circa il 72-99% dei pazienti ne soffre ed è causato dalla patologia, ma anche dalla terapia cui si sottopongono (58). Naturalmente tale condizione viene aggravata da nausea, vomito, diarrea e perdita di appetito precipuamente attribuibili alla chemioterapia. Così come molti stati psicopatologici riconoscibili in depressione, ansia e privazione del sonno.

In sostanza la chemioterapia viene riconosciuta come il più importante fattore

che determina la QoL del paziente oncologico influenzandone il benessere fisico e psico-sociale. Anche se ci sono autorevoli studi secondo i quali la chemioterapia per i pazienti con cancro in fase terminale non migliora la QoL di coloro che si trovano in cattive condizioni cliniche e né peggiora quella di coloro che versano in un buono stato generale (59). Di fatto, però, rimane un'aspettativa ed una speranza di cura nei confronti della quale permane la convinzione che sia il peggiore dei trattamenti antineoplastici in virtù delle reazioni avverse (60,61).

Nonostante l'interesse della letteratura si sia spostato da una valutazione quantitativa (sopravvivenza in anni di vita) ad una qualitativa (miglioramento delle condizioni di vita residua), permangono ancora molte difficoltà relativamente al percorso valutativo.

Sotto il profilo medico-legale si possono riconoscere due problemi sostanziali: quando e come?

La valutazione di una sindrome chemioterapia-associata può essere eseguita ad intervalli standardizzati, come solitamente accade in ambiente clinico, o in caso di visite mediche occasionali. E purtroppo è questo il caso della visita medico legale cui il paziente si sottopone per ottenere i benefici garantiti a norma di legge per le persone con disabilità. Questo aspetto rischia di inficiare, e non poco, sulla sensibilità o specificità della diagnosi medico legale.

A gravare su tale aspetto c'è il fatto che anche nel contesto clinico, non c'è un condiviso accordo sui tempi dell'incidenza della chemioterapia. Ovvero sintomi importanti come affaticamento, costipazione o perdita dell'appetito possono manifestarsi già a distanza di una settimana dal giorno di somministrazione della chemioterapia (31). Ed accanto a chi sostiene persino che la chemioterapia abbia solo un parziale effetto sulla qualità di vita della persona durante e dopo il trattamento (32,33), fino ad un massimo di un anno (34,35), c'è chi, invece, dibatte ancora sull'incidenza nel quinto anno post-trattamento (33,36)! I principali problemi dei sopravvissuti a lungo termine al cancro sono nelle aree di supporto sociale / emotivo, e riguardano abitudini di vita, visione filosofica e spirituale della vita, e l'immagine del corpo (36, 62-64). Molti studi dimostrano buona o adeguata qualità di vita generale in questi pazienti. Tuttavia, tra i sopravvissuti a lungo termine, i problemi psicosociali e sintomi fisici come il dolore e linfedema, in particolare gli effetti avversi della terapia adiuvante sistemica (chemioterapia) sulla qualità di vita ancora persistono (27,36,63,64).

Probabilmente è da condividere il fatto che, come sostenuto anche da parte di quella letteratura che ha approfondito l'importanza di una sincronizzazione delle valutazioni sulla qualità della vita durante la chemioterapia (65,66), queste non possano essere di fatto limitate a modelli di tempo fissi, ma piuttosto debba avere come riferimento il sintomo o il dominio funzionale specifico (67).

Questo perché come non è sostenibile un discorso valido per tutti i pazienti, così vale anche per il tumore. Zabora et al. hanno proceduto a valutare il distress in quattordici tipologie di tumori su 4.496 pazienti procedendo alla seguente classificazione in ordine decrescente:

polmone, encefalo, linfoma di Hodgkin, pancreas, linfoma, fegato, testa e collo, adenocarcinoma del seno, leucemia, melanoma, colon, prostata e cancro ginecologico (68).

Per quanto riguarda, invece, il "come", molti strumenti valutativi sono stati sviluppati per la misurazione della qualità della vita nei pazienti oncologici come il Functional Adjustment to Cancer Therapy (FACT), l'European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C33) o il Functional Living Index-Cancer (FLIC) ed il Cancer Rehabilitation Evaluation System (CaRES/CaRES-SF).

Ma nessuno garantisce i risultati ed il loro utilizzo in ambito legale è condizionato dall'interesse del soggetto e dal beneficio economico che deriverebbe da una "simulazione" del quadro clinico.

Come avviene per altri disturbi (69) la possibilità che da questo disturbo possano derivare benefici e profitti, come quello economico, pone un problema medico-legale serio. Il rischio di una simulazione dei sintomi e la validità dei test diagnostici hanno avuto una crescente attenzione negli ultimi anni (70). Tra i principali Autori si ricorda Hartman (2002) (71), secondo il quale la valutazione della validità della risposta, che può assumere la forma di sintomi non veritieri o rapporti distorti, o anche la produzione intenzionale di un scarso rendimento in test neuropsicologici o psicologici, è diventato indispensabile per una diagnosi ed inoltre richiede l'uso di misure e metodi neuropsicologici.

In assenza di metodi validi per l'identificazione della accuratezza del test soprattutto in un contesto come quello medico-legale nel quale solitamente si ha un solo contatto con il paziente (72).

La chemioterapia è un fattore di rischio che incide sulla QoL ed il giudizio non risente di differenze relative alle variabili considerate.

Per quanto riguarda il genere sono molti i riferimenti proposti dalla letteratura. E' il caso della resezione curativa nel cancro del colon retto che ha nelle donne una migliore sopravvivenza globale (73,74). Un certo numero di studi che hanno valutato l'efficacia della cytoreductive surgery ed heated intraperitoneal chemotherapy per neoplasie metastatiche dell'appendice ed hanno associato il sesso femminile a risultati di sopravvivenza a lungo termine superiori (75-77).

Il sesso, secondo riferimenti bibliografici, incide sia sull'efficacia della chemioterapia che sulla gestione degli effetti indesiderati. In questo caso, però, l'efficacia del trattamento antiemetico con l'aprepitant in aggiunta all'ondansetron e dexamethasone in chemioterapia ha fatto registrare un tasso di risposta maggiore nei maschi e >55 anni, con maggiore variabilità, invece, tra donne e giovani known to be at increased chemotherapy-induced nausea and vomiting risk (78). L'incidenza di nausea e vomito è maggiore nelle donne e si associa anche con il livello di istruzione (79). Le pazienti mostrano un peggior controllo farmacologico del vomito sia nella fase acuta che ritardata (80,81) ed il tasso di controllo completo per vomito e nausea è significativamente più basso nelle donne rispetto agli uomini (82).

La diagnosi medico legale non risente dell'età. Eppure secondo la letteratura gli anziani dovrebbero essere particolarmente vulnerabili alla tossicità del trattamento, con conseguente diminuzione della qualità della vita e peggioramento della funzione fisica. Questo può essere dovuto a lunghi periodi di ricovero in ospedale, aumento del rischio di infezioni, e la presenza di comorbidità aggiuntive al momento della diagnosi. Inoltre, l'invecchiamento è associato a diminuzioni significative della funzione fisiologica in una vasta gamma di sistemi di organi (83-85). Anche per questo, i pazienti con età avanzata ricevono la terapia del cancro intensiva meno frequentemente rispetto ai pazienti più giovani, anche se i pazienti sono altamente funzionali ed in mancanza di comorbidità (86). In definitiva i pazienti anziani sono spesso sottotrattati (87-89).

La diagnosi medico legale non risente della tipologia di tumore. Nel caso di tumori diagnosticati in ritardo e tali da escludere la possibilità di un trattamento radicale (90), il paziente si sente "condannato" e sviluppa uno stato depressivo che cambia drasticamente la sua vita sia fisicamente che nelle relazioni familiari e sociali (91). Questi tumori (92) sono caratterizzati da un'aggressività ed alti tassi di mortalità proprio per le caratteristiche anatomiche che spiegano perchè i primi segnali di cancro sono facilmente trascurati sia dal paziente che dal medico (93). Questa può essere una chiave di lettura dei risultati già menzionati dello studio di Zabora et al. (68).

Risultati simili ai nostri sono stati riportati da altri studi (94-97) secondo i quali non vi è alcuna correlazione oltre che tra QoL ed età o genere, anche con stato sociale, stato civile e lavoro.

Limiti.

Tra le variabili non prese in considerazione ci sono il tipo di chemioterapia. In uno studio di Maneechawakajorn e Suksuperm (98) condotto su ottantotto pazienti affetti da Non-small cell lung cancers e sottoposti a chemioterapia con un regime vecchio (platinum associato ad etoposide) e nuovo (platinum associato a paclitaxel/gemcitabina) la QoL evaluated by Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer (FACT-L) ha mostrato un punteggio simile ad eccezione di una lieve diminuzione del benessere sociale / familiare.

Non è stata presa in considerazione la terapia di supporto alla chemioterapia, come, ad esempio, l'esercizio fisico (in accordo con studi che dimostrano l'efficacia sulla QoL dell'attività fisica durante la chemioterapia (99-102), in uno studio di Schmidt et al. (103) su centouno pazienti con cancro al seno e sottoposti ad un programma di esercizi di resistenza, con un gruppo di controllo che invece si sottoponeva ad attività di rilassamento, la QoL valutata mediante EORTC QLQ-C30 / BR23 ha mostrato un mantenimento) o supplementi terapeutici come quello di beta-glucano (l'uso di modulatori della risposta biologica per migliorare le difese dell'ospite contro i tumori è uno degli impegni più comunemente considerati (104) ed il β -glucano derivante dalla parete cellulare di alcune specie di lievito come il *Saccharomyces cerevisiae* è in grado di modulare la risposta immunitaria sia in vitro che in vivo) (105) o la vitamina C (106) (è stato somministrata da medici per molti decenni come terapia complementare ed alternativa nei pazienti oncologici (107): si sostiene che alte dosi di vitamina C agiscano come un pro-farmaco tramite la generazione di perossido di idrogeno citotossico (108), però, altri potenziali meccanismi antitumorali, come la regolamentazione dei segnali epigenetici e dei fattori di trascrizione, possono essere possibili) (109).

Conclusioni.

La chemioterapia dei pazienti oncologici influisce sul giudizio medico legale di riconoscimento del beneficio economico previsto dalla normativa italiana, senza distinzioni significative per età, sesso o tipo di tumore. Tuttavia il medico legale è chiamato a verificare l'impossibilità di compiere un complesso di atti elementari della vita. Atti, come vestirsi, mangiare e provvedere alla propria cura ed igiene personale, che, per la loro semplicità di esecuzione, pongono il medico, che si limiti ad una interpretazione letterale, nella sconveniente posizione di negare il beneficio. Un ottuso inquadramento per codici e tabelle che obbedisca ad una presunzione di obiettività e rigore valutativo tradisce tutti i limiti e le difficoltà di un sistema che abbia al centro il dato biologico e non funzionale.

Bibliografia.

- 1) Nicoletti W. Argomenti di Medicina sociale. Roma: Lombardi Editore, 1991:7.
- 2) Iacone G, Buccelli C. L'invalidità civile. Aspetti sostanziali, processuali, medico legali. Padova: CEDAM, 2008:308,43-49,108-110,.
- 3) Vitiello G, Catalano C, Antonelli F, Vitiello N, Cei R. Invalidità civile, disabilità, handicap. Torino: C. G. Edizioni Medico Scientifiche, 2007:3,153-201.
- 4) Cimaglia G, Covatta A. L'invalidità civile e la tutela della disabilità. Milano: Giuffrè Editore, 2009:11-21,88-148.
- 5) Gerin C, Antoniotti F, Merli S. Medicina legale e delle assicurazioni. Roma: Società Editrice Universo,1986:598.
- 6) Di Luca NM. La legislazione di assistenza sociale. In: Antoniotti F, Merli S. Lineamenti di Medicina Legale e Assicurativa. Roma: Società Editrice Universo,2002:349.
- 7) Martini M, Scorretti C. L'invalidità civile. Noceto (PR): Essebiemme editore,1999;89-124.
- 8) Fallani M. Medicina Legale. Bologna: Società Editrice Esculapio, 2007:158.
- 9) Staiano R. Il "nuovo" processo previdenziale. In: Staiano R, Turco V. Invalidità civile Disabilità ed Handicap. Santarcangelo di Romagna: Maggioli Editore, 2012:525.
- 10) Santoro-Passarelli G. Note per un discorso sulla giustizia del lavoro. Riv. it. dir. lav. 2013;3:513.
- 11) Luna AM, Forziati M. Il nuovo processo previdenziale e assistenziale. Giur. Merito 2012;7-8:1505B.
- 12) Riccobene A. Accertamento e verifiche dell'handicap. Resp. civ. e prev. 2013;5:1740B.
- 13) Consolazio G. Divergenze di applicazione della tabella di legge nel processo di accertamento dell'invalidità civile. Riv. it. Med. Leg. 2012;3:1145.
- 14) Consolazio G. L'indennità di accompagnamento in caso di dissociazione tra gravità della patologia e grado di dipendenza da terzi: metodologia valutativa ed esemplificazione casistica. Riv. it. Med. Leg. 2013;3:1321.
- 15) Porcello G. Ritardo mentale: contributo per una diversa valutazione medico-legale in tema di invalidità civile. Riv. It. Med. Leg. 2009;6:1241.
- 16) Cucurnia MG. La responsabilità professionale del medico previdenziale. Rass. Med. Leg. Prev. 2001;2:3.
- 17) Krakowski MS. Health-related quality of life outcomes in clinical research. Am J Epidemiol. 1999;215:283.
- 18) Gotay CC. Quality-of-life assessment in cancer. In: Miller SM, Bowen DJ, Croyle RT, Rowland JH (Eds.). Handbook of cancer control and behavioral science: a resource for researchers, practitioners, and policymaker. Washington, DC: American Psychological Association, 2009:115-28.
- 19) Faller H. et al. Effects of psycho-oncologic intervention on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31(6):782-93.
- 20) Grassi L. et al. Depressive symptoms and quality of life in home-care-assisted cancer patients. J Pain Symptom Manage. 1996;12(5):300-7.

- 21) Bultz BD, Johansen C. Screening for distress, the 6th vital sign: where are we, and where are we going? *Psycho-Oncol.* 2011;20(6):569-71.
- 22) Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13:63-74.
- 23) Zeighami Mohammadi SH, Houshmand P, Jafari F, Esmaily H, Kooshyar M. The relationship between anemia and severity of fatigue and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Medical Sciences Journal of Islamic Azad University* 2011;20:265-72.
- 24) Holzner B. et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol.* 2002;13:965-73.
- 25) Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev.* 2004;30:103-17.
- 26) Airley R. Health professionals in the treatment of cancer and principles of cancer chemotherapy. In: Airley R, editor. *Cancer Chemotherapy—Basic Science to the Clinic UK.* Vancouver: Wiley-Blackwell, 2009.
- 27) Bower JE. et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer.* 2006;106:751-8.
- 28) Santos FR, Kozasa EH, Chauffaille Mde L, Colleoni GW, Leite JR. Psychosocial adaptation and quality of life among Brazilian patients with different hematological malignancies. *J Psychosom Res.* 2006;60:505-11.
- 29) Sajid MS, Tonsi A, Baig MK. Health-related Quality of life measurement. *Int J Health Care Qual Assur.* 2008;21:365-73.
- 30) Testa MA, Simonson DC. Assessment of Quality of Life outcomes. *N Eng J Med.* 1996;334:835-40.
- 31) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
- 32) Knobf MT. Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:678-84.
- 33) Joly F, Espié M, Marty M, Héron JF, Henry-Amar M. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 2000;83:577-82.
- 34) Shimozuma K, Ganz PA, Petersen L, Hirji K. Quality of life in the first year after breast cancer surgery: rehabilitation needs and patterns of recovery. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;56:45-57.
- 35) Ganz PA, Schag CA, Cheng HL. Assessing the quality of life: a study in newly-diagnosed breast cancer patients. *J Clin Epidemiol.* 1990;43:75-86.
- 36) Ganz PA. et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:39-49.
- 37) Bouvier AM. et al. Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: A population-based study. *Cancer.* 2008;113:879-86.
- 38) Anthony T. et al. The effect of treatment for colorectal cancer on long-term health-related quality of life. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:44-9.

- 39) Mols F. et al. Quality of life among long-term breast cancer survivors: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2005;41:2613–19.
- 40) Ahles TA. et al. Quality of life of long-term survivors of breast cancer and lymphoma treated with standard-dose chemotherapy or local therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:4399–405.
- 41) Arndt V. et al. Restrictions in quality of life in colorectal cancer patients over three years after diagnosis: A population based study. *Eur J Cancer*. 2006;42:1848–57.
- 42) Patrick DL, Erikson P. *Health status and health policy*. Oxford: Oxford University Press 1993.
- 43) Ferrans CE, Hacker ED. Quality of life as an outcome of cancer care. In: Yarbro CH, Wejcik D, Gobel BH. *Cancer nursing: principles and practice*. 7th ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers 2011:201-18.
- 44) Dijkers M. What's in a name? The indiscriminate use of the quality of life label, and the need to bring about clarity in conceptualizations. *Int J Nurs Studies*. 2007;44:135-55.
- 45) Northouse L. The quality of life of African American women with breast cancer. *Res Nurs Health*. 1992;22:446–60.
- 46) Costa MCS, Rossi LA, Lopes LM, Cioffi CL. The meanings of quality of life: interpretative analysis based on experiences of people in burns rehabilitation. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2008;16(2):252-9.
- 47) Dazio EMR, Sonobe HM, Zago MMF. The meaning of being a man with intestinal stoma due to colorectal cancer: an anthropological approach to masculinities. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2009;17(5):664-9.
- 48) Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, Group EGW. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v93–7
- 49) Warren N, Manderson L. *Reframing disability and quality of life: a global perspective*. London: Springer; 2013.
- 50) Wilson TR, Birks Y, Alexander DJ. Pitfalls in the interpretation of standardized quality of life instruments for individual patients? A qualitative study in colorectal cancer. *Qual Life Res*. 2013;22:1879-88.
- 51) Moons P, Budts W, Geest SD. Critique on the conceptualisation of quality of life: a review and evolution of different conceptual approaches. *Int J Nurs Studies*. 2006;43:891-901.
- 52) Sales CA, Silva AA, Ribeiro MA, Wauters NM. A existencialidade da pessoa com neoplasia em tratamento quimioterápico. *Acta Scientiarum. Health Sciences*. 2003;25(2):177-82.
- 53) Guyatt G, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118:622-29.
- 54) Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *J Am Med Ass*. 1995;273:59–65.
- 55) Spilker B. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- 56) Oldridge N. et al. Predictors of health-related quality of life with cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *J Card Rehab*. 1998;18:95–103.
- 57) National Comprehensive Cancer Network. Distress management. Clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(3):344–74.

- 58) Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M, Gronewald S. *Cancer nursing*. 5th ed. United States: Jones and Bartlett Publishers 2000:738–50.
- 59) Prigerson HG. et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol* July 2015. doi:101001/jamaoncol.2015.2378.
- 60) Gates RA, Fink RM. *Segredos em enfermagem oncológica. Respostas necessárias ao dia-a-dia*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2009.
- 61) Anjos ACY, Zago MMF. The cancer chemotherapy experience in a patient's view. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2006;1(14):33-40.
- 62) Casso D, Buist DS, Taplin S. Quality of life of 5–10 year breast cancer survivors diagnosed between age 40 and 49. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:25.
- 63) Dorval M, Maunsell E, Deschenes L, Brisson J, Masse B. Long-term quality of life after breast cancer: comparison of 8-year survivors with population controls. *J Clin Oncol*. 1998;16:487–94.
- 64) Kornblith AB. et al. Long-term adjustment of survivors of early stage breast carcinoma 20 years after adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:679–89.
- 65) Ediebah DE. et al. Effect of completion-time windows in the analysis of healthrelated quality of life outcomes in cancer patients. *Ann Oncol* 2013;24(1):231–7.
- 66) Pater J. et al. Effects of altering the time of administration and the time frame of quality of life assessments in clinical trials: an example using the EORTC QLQ-C30 in a large anti-emetic trial. *Qual Life Res* 1998;7(3):273–8.
- 67) Klee MC, King MT, Machin D, Hansen HH. A clinical model for quality of life assessment in cancer patients receiving chemotherapy. *Ann Oncol* 2000;11(1):23–30.
- 68) Zabora J, Brintzenhofeszoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10(1):19–28.
- 69) Latham PS, Latham PH. *Documentation and the law for professionals concerned with ADD/LD and those they serve*. Washington: Latham and Latham, 1996.
- 70) Iverson G, Binder L. Detecting exaggeration and malingering in neuropsychological assessment. *J Head Trauma Rehabil* 2000;15(2):829-58.
- 71) Hartman D. The unexamined lie is a lie worth fibbing. Neuropsychological malingering and the Word Memory Test. *Arch Clin Neuropsychol* 2002;17(7):709-14.
- 72) Binder L, Rohling M. Money matters: A meta-analytic review of the effects of financial incentives on recovery after closed-head injury. *Am J Psychiatry* 1996;153(1):7-10.
- 73) Wichmann M, Müller C, Hornung H, Lau-Werner U, Schildberg F. Gender differences in long-term survival of patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(8):1092–8.
- 74) McArdle C, McMillan D, Hole D. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90(6):711–5.
- 75) Chua TC. et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2449–56.

- 76) Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007;245(1):104–9.
- 77) Elias D. et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2010;36(5):456–62.
- 78) Rapoport BL. Efficacy of a triple antiemetic regimen with aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effects of gender, age, and region. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(9):1875-81.
- 79) Ruzsa A, Lelovics Z, Hegedűs K. The influence of patients' gender and education level on the incidence of chemotherapy-induced anticipatory nausea and vomiting. *Orv Hetil.* 2013;154(21):820-4.
- 80) Aapro MS. Therapeutic approach to delayed emesis. In: Tonato M (ed) *Antiemetics in the supportive care of cancer patients.* New York: Springer, 1996:73–8.
- 81) Gralla RJ. et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971–94.
- 82) Liaw CC. et al. Gender discrepancy observed between chemotherapy-induced emesis and hiccups. *Support Care Cancer.* 2001;9(6):435-41.
- 83) Mohamedali H. et al. Older age is associated with similar quality of life and physical function compared to younger age during intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2012;36(10):1241-8.
- 84) Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J* 2005;11:449–60.
- 85) Sehl M, Sawhney R, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II. *Cancer J* 2005;11:461–73.
- 86) Foster JA. et al. How does older age influence oncologists' cancer management? *The Oncologist.* 2010;15:584–92.
- 87) Brenner H, Arndt V. Cancer among older adults: Incidence, prognosis and new avenues of prevention. In: Wahl HW. et al., editors. *The Many Faces of Health, Competence and Well-Being in Old Age.* Dordrecht, The Netherlands: Springer 2006:139–51.
- 88) Schrag D. et al. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:850–57.
- 89) Burdette-Radoux S, Muss HB. Adjuvant chemotherapy in the elderly: Whom to treat, what regimen? *The Oncologist.* 2006;11:234–42.
- 90) Sawicki M. et al. Reasons for delay in diagnosis and treatment of lung cancer among patients in Lublin Voivodeship who were consulted in Thoracic Surgery Department. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(1):72–6.
- 91) Baczewska B. et al. Quality of life and occurrence of depression under chemotherapy in patients suffering from lung carcinoma. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(4):783-9.
- 92) Anwar S. et al. Quality-of-life (QoL) as a predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer (APC) receiving chemotherapy: results from a prospective multicenter phase 2 trial. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(6):433-9.

- 93) Faisal F. et al. Longer Course of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation Favors Better Survival Outcomes for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2013 Dec 17. PMID: 24351782
- 94) Heydarnejad MS, Hassanpour DA, Solati DK. Factors affecting quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Afr Health Sci*. 2011;11(2):266-70.
- 95) Nematollahi A. Quality of life in Iranian women with breast cancer. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 2006.
- 96) Vedat I. et al. Improving quality of life in patients with non small lung cancer: research experience with gemetabine. *Eur J Cancer*. 2001;33:8–13.
- 97) Rustøen T. Hope and quality of life, two central issues for cancer patients: a theoretical analysis. *Cancer Nurs*. 1995;18:355–61.
- 98) Maneechawakajorn J, Suksuperm J. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy of platinum combination in old versus new standard chemotherapy regimen. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(11):S69-75.
- 99) Brown JC. et al. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:123–33.
- 100) Velthuis MJ. et al. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:208–21.
- 101) Schmitz KH. et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1409–26.
- 102) Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD006145.
- 103) Schmidt ME. et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2014 Dec 6. doi: 10.1002/ijc.29383.
- 104) Schepetkin IA, Faulkner CL, Nelson-Overton LK, Wiley JA, Quinn MT. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Juniperus scopolorum*. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(13-14):1783–99.
- 105) Ostadrahimi A. et al. Effect of Beta glucan on quality of life in women with breast cancer undergoing chemotherapy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(Suppl 1):471-7.
- 106) Carr AC, Vissers MC, Cook JS. The effect of intravenous vitamin C on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life. *Front Oncol*. 2014;4:283.
- 107) Padayatty SJ. et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* (2010) 5(7):e11414.10.1371/journal.pone.0011414
- 108) Parrow NL, Leshin JA, Levine M. Parenteral ascorbate as a cancer therapeutic: a reassessment based on pharmacokinetics. *Antioxid Redox Signal* 2013;19(17):2141–56.
- 109) Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(2):443–57.