

A IMPORTÂNCIA DA IMPLEMENTAÇÃO PRECOCE DE CUIDADOS PALIATIVOS NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE VALUE OF EARLY PALLIATIVE CARE IMPLEMENTATION ON ONCOLOGIC TREATMENT: AN INTEGRATIVE REVIEW

Martin Bensiman da Silva Fontenelle Pereira¹
Marcos Antônio Mendonça²

ABSTRACT: Palliative care is provided by a multidisciplinary team to patients affected by a disease that threatens the continuity of life, when there is no prospect of a cure, also covering their families. Although its early implementation in oncologic patients has benefits such as: improved quality of life and mental health, there is still a lack of consensus in the literature. This study aims to analyze whether palliative care in the early stages of cancer promotes positive results, as well as understanding the existing difficulties for its realization in medical practice. A systematic literature review was carried out, based on the National Library of Medicine (PubMed) and the Virtual Health Library (VHL), with articles in English, published between 2015 and 2021, full texts, meta-analysis studies, controlled clinical trials, clinical trials, randomized controlled trials, observational studies. Among the 25 selected articles, 14 successfully improved the well-being of cancer patients and their families in a satisfactory way due to following all palliative treatment guidelines. The study showed that there are several advantages in early palliative care, being able to improve the quality of life of these individuals, but that there are still obstacles in this process, requiring specific approaches for each case.

981

Keywords: Early. Palliative. Câncer.

RESUMO: O cuidado paliativo é ministrado por uma equipe multiprofissional ao paciente acometido por uma doença que ameace a continuidade de vida, quando não há perspectiva de cura, também contemplando seus familiares. Apesar de sua implementação precoce em pacientes oncológicos apresentar benefícios como: melhora da qualidade de vida e saúde mental, ainda falta consenso na literatura. Este estudo teve como objetivo analisar se o paliativismo nos estágios iniciais do câncer promove resultados positivos bem como entender as dificuldades existentes para a sua realização na prática médica. Foi realizada uma revisão sistemática de literatura, com bases na National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com artigos em inglês publicados entre 2015 e 2021, textos completos, estudos do tipo meta-análises, ensaio clínico controlado, ensaios clínicos, ensaios controlados randomizados, estudos observacionais. Dentre os 25 artigos selecionados, 14 obtiveram sucesso na melhoria do bem-estar dos pacientes oncológicos e seus familiares de forma satisfatória devido o seguimento de todas as diretrizes do tratamento paliativo. O estudo evidenciou que há diversas vantagens no paliativismo precoce, sendo capaz de melhorar a qualidade de vida desses indivíduos, mas que ainda há empecilhos nesse processo, necessitando abordagens específicas para cada caso.

Palavras-Chave: Precoce. Paliativo. Câncer.

¹Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: 0000-0002-7610-8080.

²Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID: 0000-0002-6280-8377.

INTRODUÇÃO

Originada do latim *pallium*, termo que nomeia o manto que os cavaleiros usavam para se proteger das tempestades pelos caminhos que percorriam, a palavra “paliativa” significa proteção¹. O termo “cuidados paliativos” é utilizado para designar a ação de uma equipe multiprofissional aos pacientes fora de possibilidades terapêuticas de cura, a qual é composta principalmente pelo médico paliativista, enfermeiros, psicólogo, psiquiatra e fisioterapeuta.^{1,2}

O paliativismo é uma especialidade médica relativamente nova, cujos critérios dados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1990, e redefinidos em 2002, a definem como uma “abordagem que aprimora a qualidade de vida, dos pacientes e famílias que enfrentam problemas associados com doenças, através da prevenção e alívio do sofrimento, por meio de identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor, e outros problemas de ordem física, psicossocial e espiritual”.² Percebe-se como é possível ofertar, com a sua prática, o bem-estar dos enfermos que a necessitam, sem adiantar ou prolongar a morte.^{2,4} Os clínicos paliativos são totalmente capacitados para ajudar esses indivíduos a entenderem o processo de adoecimento, sempre informando com transparência as condições acerca do prognóstico e as metas do tratamento, respeitando as preferências dos mesmos.^{3,5}

Por serem portadores de uma doença de caráter crônico e que, na maioria das vezes, apresenta um mal prognóstico, muitos pacientes oncológicos são contemplados com cuidados paliativos, porém de maneira tardia.⁶ São muitos os fatores que contribuem para o atraso desse tratamento, como o estigma ainda existente, o qual remete a morte e traz um sentimento de invalidez, a falta de informação acerca dos benefícios da terapêutica, o fardo carregado por esses indivíduos, o baixo número de hospitais que oferecem o serviço, custo e a falta de equipes multidisciplinares totalmente capacitadas.^{3,4,7} Com isso, ainda há uma cultura muito forte em utilizar terapias curativas em situações de terminalidade da vida, as quais não surtem mais efeitos, corroborando para uma falsa sensação de esperança, prolongando ainda mais o sofrimento.⁸

Quando utilizados de forma prolongada no câncer terminal, os tratamentos convencionais trazem malefícios e geram ainda mais sofrimento, além de apresentarem um maior custo em relação ao tempo de internação e intervenções ineficazes.⁹ Dessa forma, torna-se necessário o entendimento dos benefícios do cuidado paliativo e sua aplicabilidade na prática, uma vez que essa conduta é recente no país e desconhecida por um grande contingente de profissionais.⁶ No entanto, para se alcançar de fato bons resultados, o cuidado paliativo deve ser

específico para cada situação, uma vez que, além do dever dos profissionais de analisar os contextos psicossociais minuciosamente de forma individual, o câncer apresenta uma grande variedade de apresentação e responsividade.¹⁰

Nesse prisma, apesar das dificuldades, os benefícios dos cuidados paliativos tradicionais são contemplados pela comunidade médica como satisfatórios, diferente da sua aplicação precoce, a qual ainda falta consenso na literatura.^{11,12} Os estudos acerca do tema ainda apresentam discordância em relação ao período em que deve ser iniciado o tratamento paliativo desde a descoberta do câncer e seu sintomas,^{3,6} a responsividade as diferentes apresentações da patologia,⁵ quanto aos fatores que de fato interferem no prognóstico, como: a efetividade da equipe multidisciplinar, estigma, condição sociocultural, entre outros.^{4,10,11,12}

Com isso, ao buscar um melhor conhecimento acerca do tema, tanto para profissionais da área da saúde quanto para leigos, será possível estabelecer algumas possibilidades práticas para a devida assistência à terminalidade da vida dos pacientes oncológicos, essa sendo feita a partir de uma visão holística, contemplando com empatia o bem-estar de tais indivíduos e seus familiares.^{2-4,7} Dessa forma, este estudo teve como objetivo analisar se existem e quais seriam os benefícios da aplicação precoce dos cuidados paliativos no tratamento de pacientes oncológicos, bem como entender as dificuldades existentes para a sua realização na prática médica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja pesquisa estruturou-se em seis etapas, que auxiliaram na coesão da escrita: 1) identificação do tema e definição da questão de pesquisa; 2) busca ou amostragem na literatura; 3) coleta de dados; 4) análise crítica dos estudos incluídos; 5) discussão dos resultados; e 6) apresentação da revisão integrativa. As questões norteadoras do estudo foram: quais seriam os benefícios da aplicação dos cuidados paliativos de forma precoce em pacientes oncológicos e como resolver os empecilhos que impedem a sua realização na prática médica?

As bases de dados utilizadas foram National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A identificação dos artigos em tais bases ocorreu utilizando os descritores “early”, “palliative”, e “cancer”, adicionando todas as palavras-chave

da pesquisa de forma concomitante, as quais se encontram nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Foram incluídos artigos científicos completos e publicados na língua inglesa, publicados nos últimos 7 anos (2015-2021) do tipo meta-análises, ensaio clínico controlado, ensaios clínicos,

ensaios controlados randomizados, estudos observacionais. Foram excluídos artigos de revisão de literatura; artigos cujos objetos de estudo fugiram do tema principal da pesquisa; e artigos duplicados. A Figura 1 demonstra todo o processo criterioso realizado para a escolha das referências utilizadas, os quais resultaram nos dados discutidos e apresentados neste trabalho.

Figura 1: Fluxograma da Pesquisa Bibliográfica



Fonte: O Autor (2021)

RESULTADOS

Após a busca dos descritores “early”, “palliative” e “cancer” nas bases de dados, foram encontrados 11.152 artigos, sendo 5.937 no PubMed e 5.215 na BVS. Ao aplicar os critérios de inclusão, foram descartados 5668 estudos do PubMed e 4898 da BVS, sendo realizada a leitura tanto de títulos, quanto de resumos dos 269 restantes da primeira plataforma de pesquisa, juntamente com os 317 da segunda. Assim, ao utilizar os parâmetros de exclusão, foram escolhidos 20 trabalhos do Pubmed e 5 da BVS, totalizando 25, como demonstrado

minuciosamente na **Figura 1**.

Analisando os artigos descritos no Quadro 1, foi possível perceber que 22 deles abordam diretamente os efeitos do cuidado paliativo precoce em pacientes oncológicos, desses trabalhos, 8 foram inconclusivos se de fato houve uma melhora do bem-estar desses indivíduos, Os outros 14 artigos mostraram que os pacientes junto com seus familiares, que tiveram todo o suporte incluso nas diretrizes do paliativismo precocemente, apresentaram diminuição da ansiedade e depressão, assim como um melhor prognóstico.

Quadro 1: Resultados da Pesquisa Bibliográfica

AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Ondrej Slama et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n=126)	Evidencia que é necessário uma equipe multidisciplinar capaz de ver o paciente de forma holística, para que o CPP de fato gere um aumento da qualidade de vida.
Lise Nottelmann et al.	2021	Ensaio controlado randomizado (n=279)	O CPP no tratamento oncológico padrão melhorou a QV para pacientes com câncer avançado recém-diagnosticados
Vittorio Franciosi et al.	2019	Ensaio clínico randomizado (n=243)	O estudo não obteve um resultado satisfatório na qualidade de vida devido a duração do trabalho. Porém deixa claro a necessidade de tratamentos específicos para cada paciente.
Thamires Monteiro do Carmo et al.	2017	Ensaio controlado clínico randomizado (n=63)	O estudo mostrou que é necessários fazer menos critérios e restrições, dessa forma a intervenção psicológica não foi capaz de diminuir a depressão quando associada ao CPP.
Jennifer S. Temel et al.	2017	Ensaio clínico randomizado (n=350)	O CPP foi eficaz na melhora da QV de pacientes oncológicos recém diagnosticados e em fase terminal.

Gaëlle Vanbutsele et al.	2015	Ensaio controlado randomizado (n=182)	Os CPP aumentaram a qualidade de vida dos pacientes oncológicos na Bélgica.
Joseph A. Greer et al.	2018	Ensaio clínico randomizado (n=350)	Foi utilizado estratégias de enfrentamento orientado durante o CPP, tendo assim um aumento da QV e diminuição de depressão.
Gaëlle Vanbutsele et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n=358)	Teve aumento da qualidade de vida dos pacientes com câncer que fizeram CPP, tendo sido mais efetivo perto do fim da vida. Não diminuiu a utilização dos serviços de saúde.
Gaëlle Vanbutsele et al.	2018	Ensaio controlado randomizado (n=468)	O CPP aumentou mais a QV de pacientes com câncer avançado do que os recém diagnosticados, mesmo com suporte psicológico.
Ryan D Nipp et al.	2018	Ensaio controlado randomizado (n=350)	O estudo mostra que idade e sexo são indicadores importantes nos efeitos do CPP.
Marco Maltoni et al.	2016	Ensaio clínico randomizado (n=149)	O estudo mostrou que a implementação de CPP tem um impacto positivo na diminuição de abordagens agressivas no fim da vida em pacientes oncológicos.
Breffni Hannon et al.	2016	Ensaio controlado randomizado (n=40)	Foram encontrados resultados positivos com a utilização de CPP em pacientes oncológicos contribuindo para novas pesquisas e para disseminação desse tratamento

Silvia Tanzi et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n=60)	Mostrou que há a necessidade de cuidados paliativos de forma mais completa para que de fato haja efeito na leucemia.
Emanuela Scarpi et al.	2018	Ensaio clínico randomizado (n=186)	Demonstra a necessidade de uma equipe multidisciplinar na CPP, não tendo alterado QV dos pacientes.
Jennifer S. Temel et al.	2020	Ensaio clínico randomizado (n=193)	O estudo mostra a dificuldade de realizar ensaios com cuidados paliativos devida a grande singularidade necessária para efetua-lo.
Steffen Eychmulleret al.	2021	Ensaio controlado randomizado (n=76)	O CPP não apresentou mudanças na qualidade de vida, mas deixa claro a necessidade de intervenções mais intensas e específicas.
J. Nicholas Dionne-Odom et al.	2015	Ensaio controlado randomizado (n=122)	O trabalho mostra que o CPP e o cuidado com os cuidadores diminuíram os níveis de depressão em 3 meses e diminuíram o fardo que os cuidadores carregam, os quais geram estresse e depressão.
Adam Walczaka et al.	2017	Ensaio controlado randomizado (n=110)	A implementação da comunicação facilitada pelas enfermeiras com os pacientes acerca da implementação do CPP, teve resultados positivos.
Camilla Zimmermann et al.	2016	Ensaio controlado randomizado (n=71)	O estudo mostra a necessidade da educação para diminuir o estigma a cerca do CPP. Pacientes que receberam conhecimento foram bem receptíveis ao tratamento.

Lise Nottelmann et al.	2018	Ensaio controlado randomizado (n=97)	O CPP de forma multidisciplinar, se mostrou muito eficaz em pacientes com câncer tardio.
Daisuke Fujisawa et al.	2020	Ensaio controlado randomizado (n=206)	Foi relatado efeitos positivos no aumento da qualidade de vida dos pacientes com cancer de pulmão.
Marie A. Bakitas et al.	2015	Ensaio controlado randomizado (n=207)	Dessa forma a sobrevivência 1 ano após a inscrição foi melhorada nos pacientes que entraram antes em comparação com aqueles que começaram o CPP 3 meses depois.
Areej El-Jawahri et al.	2017	Ensaio clínico randomizado (n=275)	O CPP em pacientes com cancer de pulmão e gastrointestinal, também apresentam efeitos positivos nos cuidadores porém não teve impacto na qualidade de vida dos doentes.
Gulcan Bagcivan et al.	2017	Ensaio controlado randomizado (n=142)	Foi apresentado que 2/3 dos serviços de cuidados paliativos não tem o serviço para pacientes não internados, dificultando a implementação do CPP.
Erica C Kaye et al.	2017	Ensaio clínico randomizado (n=321)	Foi mostrado no estudo que crianças com câncer terminal, que recebem cuidados paliativos de forma tardia aumentam a chance de mortalidade na UTI.

Fonte: O Autor (2021) **Legenda:** CPP = cuidado paliativo precoce QV = qualidade de vida

Assim, ao comparar os critérios e métodos utilizados nos 14 artigos que obtiveram sucesso, com os 8 que não foram tão relevantes, se torna necessário questionar quais seriam os fatores determinantes para de fato se beneficiar do tratamento paliativo precoce. Os outros 3 artigos abordam a dificuldade da implementação do cuidado paliativo precoce, mostrando que o fator cultural, a falta de suporte dos hospitais, de informação, e de uma equipe multidisciplinar,

a necessidade de terapias singulares para cada paciente, estigma, entre outros, ainda são um grande problema para a institucionalização da terapêutica de forma efetiva. Assim, os resultados dessa revisão integrativa de literatura mostram a importância das discussões sobre o paliativismo no início do tratamento oncológico.

DISCUSSÃO

Apesar dos cuidados paliativos tradicionais já serem contemplados como satisfatórios pela comunidade médica, seu emprego de forma precoce ainda não possui um consenso na literatura.^{13,14} Essa revisão de literatura integrativa relata os diferentes determinantes que corroboram para a problemática a ser discutida, tais como: quão cedo implementar o tratamento, como efetuar a capacitação da equipe multidisciplinar, a responsividade dos diferentes tipos de câncer, aspectos socioculturais, estigma entre outros.^{4,10,11,12}

Esses fatores tem papel fundamental na qualidade de vida, melhor prognóstico, junto com a diminuição do índices de depressão e ansiedade.² Segundo Temel, os variados tipos de tumores respondem diferente ao tratamento paliativo precoce, como por exemplo o gastrointestinal e o pulmonar, utilizados em seu estudo, tendo o primeiro surtido efeitos em seu bem-estar apenas a partir da vigésima quarta semana, enquanto o segundo obteve resultados até as primeiras 12 semanas⁵. Por tanto, a etiologia da doença pode alterar o tempo necessário para se obter benefícios¹³ com aplicação do paliativismo precoce, trazendo uma reflexão quanto as pesquisas de curta duração que não obtiveram resultados positivos.¹³⁻¹⁶

O sofrimento causado pelo câncer vai além do paciente, também afetando diretamente seus cuidadores, os quais dividem todo esse processo de angústia.² Ansiedade e depressão são muito comuns nesses indivíduos, necessitando um apoio psicológico desde o diagnóstico.^{2,3,4} Dessa forma, Dionne-Odom obteve grandes resultados na saúde mental desses enfermos ao implementar o tratamento paliativo precoce em um grupo, comparando com outro que recebeu suporte tardio, mostrando que o primeiro teve diminuição do sentimento de fardo, estresse, ansiedade e depressão.¹⁷ Além disso, a comunicação transparente por meio de toda equipe paliativa, também se mostrou de extrema importância na redução dos sintomas psico-somáticos, pois fortifica a relação médico-paciente, fazendo com que esses indivíduos e seus familiares se tornem mais adeptos a terapêutica (referência).

Os fatores socioculturais também interferiram nos resultados da implementação precoce do tratamento paliativo, tendo em vista que os pacientes e seus cuidadores não possuíam conhecimento acerca do paliativismo, muitas vezes se mostrando resistentes e até mesmo

abandonando o mesmo.^{19,20} Assim, os indivíduos que receberam informação e estudaram sobre as diretrizes do cuidado paliativo prévio, as quais contemplam também questões espirituais, psicológicas, entre outras, conseguiram se despir do estigma relacionado a morte e sofrimento, tendo maiores benefícios na melhoria da qualidade de vida, junto da diminuição da angústia mental.¹⁹ Os enfermos que não se enquadram no grupo anterior, mantiveram seus preconceitos, não alcançando o mesmo potencial, apesar de ainda sim terem sentido alívio de sintomas, gerando também uma reflexão positiva por esses pacientes e seus cuidadores em relação ao tema.^{4,7}

Para de fato contemplar todas as diretrizes do paliativismo com excelência, é necessário a união de profissionais experientes, da área da saúde, como: médicos, enfermeiros, psicólogos, psiquiatras, entre outros, com a destreza de enxergar o paciente como algo muito mais complexo do que sua patologia.^{2,22,23} Dos 22 artigos que contemplaram diretamente os índices de melhoria da qualidade de vida dos pacientes que receberam a terapêutica precocemente, 14 obtiveram resultados significativos,^{7,8} tendo como ponto em comum a implementação de uma equipe multidisciplinar, diferente dos outros 8, os quais não foram tão satisfatórios.^{16,15,22,24} Com isso, os diferentes profissionais atuando de forma concomitante, parece influenciar diretamente na diminuição da ansiedade depressão e aumento da qualidade de vida desses indivíduos e seus familiares, quando comparado com estudos que não alcançaram o mesmo parâmetro.^{2,5}

990

Outros parâmetros influenciadores que também merecem atenção são: sexo biológico e faixa etária, tendo sido considerados indicadores importantes nos efeitos do cuidado paliativo precoce, no estudo de Ryan D Nipp (ano), sendo necessário abordagens singulares para cada critério.¹⁰ Assim, ainda há necessidade de novas pesquisas para avaliar qual tratamento paliativo é o ideal para cada caso, alcançando melhor desempenho na melhoria do bem-estar desses indivíduos.²⁵

CONCLUSÃO

Existem muitos fatores capazes de influenciar o cuidado paliativo precoce, sendo necessário uma abordagem específica para cada indivíduo e seus familiares, com intuito de obter resultados satisfatórios na melhoria da qualidade de vida e saúde mental. Também demonstrou que uma equipe multiprofissional capacitada, contemplando todas as diretrizes do paliativismo, é inerente a eficácia do tratamento. Assim, o paliativismo desde o início da terapêutica oncológica se mostrou promissor, ainda necessitando pesquisas mais amplas a fim de consolidar um consenso na literatura.

REFERÊNCIAS

1. SLAMA O, Pochop L, Sedo J, Svancara J, Sedova P, Svetlakova L, et al. Effects of Early and Systematic Integration of Specialist Palliative Care in Patients with Advanced Cancer: Randomized Controlled Trial PALINT. *Journal of Palliative Medicine*. 2020; 23 (12): 1586-1593.
2. NOTTELMANN L, Groenvold M, Vejlgaard TB, Petersen MA, Jensen LH. Early integrated palliative rehabilitation improves quality of life of patients with newly diagnosed advanced cancer: The Pal-Rehab randomized controlled trial. *Palliative Medicine*. 2021; 35 (7): 1344-1355.
3. Franciosi V, Maglietta G, Esposti CD, Caruso G, Cavanna L, Bertè R, et al. Early palliative care and quality of life of advanced cancer patients—a multicenter randomized clinical trial. *Annals of Palliative Medicine*. 2019; 8 (4): 381-389.
4. DO CARMO TM, Paiva BSR, de Oliveira CZ, Nascimento MSA, Paiva CE. The feasibility and benefit of a brief psychosocial intervention in addition to early palliative care in patients with advanced cancer to reduce depressive symptoms: a pilot randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 564-574.
5. TEMEL JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients with Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35 (8): 834-841.
6. VANBUTSELE G, van Belle S, de Laat M, Surmont V, Geboes K, Eecloo K et al. The systematic early integration of palliative care into multidisciplinary oncology care in the hospital setting (IPAC), a randomized controlled trial: the study protocol. *BMC Health Services Research*. 2015; 15 (1): 554-561. 991
7. GREER JA, Jacobs JM, El-Jawahri A, Nipp RD, Gallagher ER, Pirl WF, et al. Role of Patient Coping Strategies in Understanding the Effects of Early Palliative Care on Quality of Life and Mood. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36 (1): 53-60.
8. VANBUTSELE G, van Belle S, Surmont V, de Laat M, Colman R, Eecloo K, et al. The effect of early and systematic integration of palliative care in oncology on quality of life and health care use near the end of life: A randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*. 2020; 124 (6): 186-193.
9. VANBUTSELE G, Pardon K, van Belle S, Surmont V, de Laat M, Colman R, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2018; 19 (3): 394-404.
10. NIPP RD, El-Jawahri A, Traeger L, Jacobs JM, Gallagher ER, Park ER, et al. Differential effects of early palliative care based on the age and sex of patients with advanced cancer from a randomized controlled trial. *Palliative Medicine*. 2018; 32 (4): 757-766.
11. MALTONI M, Scarpi E, Dall'Agata M, Schiavon S, Biasini C, Codecà C. Systematic versus on-demand early palliative care: A randomised clinical trial assessing quality of care and treatment aggressiveness near the end of life. *European Journal of Cancer*. 2016; 69 (7): 110-118.

12. HANNON B, Swami N, Rodin G, Pope A, Zimmermann C. Experiences of patients and caregivers with early palliative care: A qualitative study. *Palliative Medicine*. 2017; 31 (1): 72-81.
13. TANZI S, Luminari S, Cavuto S, Turola E, Ghirotto L, Costantini M. Early palliative care versus standard care in haematologic cancer patients at their last active treatment: study protocol of a feasibility trial. *BMC Palliative Care*. 2020; 19(1): 53-64.
14. SCARPI E, Dall'Agata M, Zagonel V, Gamucci T, Bertè R, Sansoni E, et al. Systematic vs. on-demand early palliative care in gastric cancer patients: a randomized clinical trial assessing patient and healthcare service outcomes. *Supportive Care in Cancer*. 2019; 27(7): 2425-2434.
15. TEMEL JS, Sloan J, Zemla T, Greer JA, Jackson VA, El-Jawahri A, et al. Multisite, Randomized Trial of Early Integrated Palliative and Oncology Care in Patients with Advanced Lung and Gastrointestinal Cancer: Alliance A221303. *Journal of Palliative Medicine*. 2020; 23 (7): 922-929.
16. EYCHMÜLLER S, Zwahlen S, Fliedner MC, Jüni P, Aebbersold DM, Aujesky D, et al. Single early palliative care intervention added to usual oncology care for patients with advanced cancer: A randomized controlled trial (SENS Trial). *Palliative Medicine*. 2021; 35 (6): 1108-1117.
17. DIONNE-Odom JN, Azuero A, Lyons KD, Hull JG, Tosteson T, Li Z, et al. Benefits of Early Versus Delayed Palliative Care to Informal Family Caregivers of Patients with Advanced Cancer: Outcomes from the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (13): 1446-1452.
18. WALCZAK A, Butow PN, Tattersall MHN, Davidson PM, Young J, Epstein RM, et al. Encouraging early discussion of life expectancy and end-of-life care: A randomised controlled trial of a nurse-led communication support program for patients and caregivers. 2017; 67 (4): 31-40.
19. ZIMMERMANN C, Swami N, Krzyzanowska M, Leighl N, Rydall A, Rodin G, et al. Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers. *Canadian Medical Association Journal*. 2016; 188 (10): 217-227.
20. NOTTELMANN L, Jensen LH, Vejlgard TB, Groenvold M. A new model of early, integrated palliative care: palliative rehabilitation for newly diagnosed patients with non-resectable cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2019; 27 (9): 3291-3300.
21. FUJISAWA D, Umemura S, Okizaki A, Satomi E, Yamaguchi T, Miyaji T, et al. Nurse-led, screening-triggered, early specialised palliative care intervention programme for patients with advanced lung cancer: study protocol for a multicenter randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020; 10 (11): 759-766.
22. BAKITAS MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (13): 1438-1445.
23. EL - JAWAHRI A, Greer JA, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, Back AL, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *The Oncologist*. 2017; 22 (12): 1528-1534.

24. BAGCIVAN G, Dionne-Odom JN, Frost J, Plunkett M, Stephens LA, Bishop P, et al. What happens during early outpatient palliative care consultations for persons with newly diagnosed advanced cancer? A qualitative analysis of provider documentation. *Palliative Medicine*. 2018; 32 (1): 59-68.
25. KAYE EC, Gushue CA, DeMarsh S, Jerkins J, Sykes A, Lu Z, et al. Illness and end-of-life experiences of children with cancer who receive palliative care. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018; 65 (4): 895-905