

## IV SESSIONE

# LE COMORBILITÀ E IL DOLORE: ASPETTI FONDAMENTALI NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

## EMBOLIA POLMONARE E CANCRO DEL POLMONE

L'embolia polmonare costituisce uno dei maggiori problemi nella pratica clinica, con una incidenza nel mondo pari a 1/1.000 casi per anno nella popolazione generale. Tale incidenza aumenta nei pazienti affetti da cancro del polmone e ne costituisce un potenziale evento fatale <sup>(1)</sup>. La diagnosi precoce è fondamentale per un trattamento tempestivo ed efficace. Tuttavia, data la scarsa specificità della presentazione clinica, l'embolia polmonare (PE) è ad oggi ancora sottodiagnosticata. Si stima che negli Stati Uniti muoiano ogni anno circa 50.000 persone per questa patologia. Secondo alcuni autori, la mortalità nei pazienti affetti da cancro del polmone può aumentare da 2 a 8 volte rispetto alla popolazione generale; gli adenocarcinomi a variante mucinosa nel maschio di età superiore ai 60 anni si associano a maggiore rischio. Inoltre, in corso di neoplasia, in circa il 30% dei pazienti la causa scatenante è la trombosi venosa profonda degli arti inferiori, sia in corso di chemioterapia che in assenza di trattamento specifico. Il distacco di emboli neoplastici e le conseguenze clinico-radiologiche non si associano comunque a comportamenti patologici diversi rispetto al quadro classico di PE <sup>(2)</sup>. In entrambi i sottogruppi di pazienti (con neoplasia polmonare associata o appartenenti alla popolazione generale) si possono individuare dei punti chiave in caso di sospetto clinico che possono contribuire alla diagnosi precoce:

**Pre-test di probabilità clinica di PE:** la valutazione globale del paziente deve fornire elementi su cui si basi il sospetto di malattia. La combinazione tra sintomi clinici, segni e test di laboratorio, sebbene singolarmente poco specifici, permette di ottenere stratificazioni di pazienti rispettivamente associati a basso, medio e alto grado di rischio embolico, come dimostrato dagli studi della fine degli anni '90 (PIOPED e PISAPED) <sup>(3)</sup>. In particolare, sistemi di score come il Pisa score, Wells score e Geneva score forniscono ragionevole obiettività clinica di sospetta PE.

**Livelli plasmatici di D-dimero:** elevati livelli di D-dimero si associano alla simultanea attivazione della coagulazione associata alla fibrinolisi. Conseguentemente, un livello normale di D-dimero assume un elevato valore predittivo negativo sia per embolia che per trombosi venosa profonda. Per contro, soprattutto in pazienti affetti da cancro del polmone, la produzione endogena di fibrina è aumentata. Questo attribuisce un valore predittivo positivo basso a livelli di D-dimero aumentati nel plasma. Livelli di D-dimero bassi associati a quadro clinico di bassa probabilità escludono con accuratezza elevata una PE.

Per contro, livelli bassi di D-dimero associati a rischio clinico elevato non escludono una PE <sup>(4)</sup>. **Imaging Diagnostico del Torace:** la TC del torace con lo studio angiografico ha permesso negli ultimi anni di fare enormi passi avanti nella accuratezza diagnostica della EP. Rimane tuttavia da sottolineare che la Angio TC del torace offre un valore predittivo positivo elevato quando è concordante con il sospetto clinico <sup>(5)</sup>.

**Scintigrafia Polmonare Perfusione:** tecnica introdotta circa 40 anni fa, ha rappresentato il primo "imaging" del torace per la diagnosi di PE. Tutt'oggi una immagine scintigrafia polmonare perfusione negativa si associa ad un elevato valore predittivo negativo. È tuttavia strumento poco specifico e pertanto si associa ad un valore predittivo positivo debole in particolare in corso di neoplasia polmonare, BPCO ed infezioni.

### Conclusioni

Sia nella popolazione generale che nei pazienti affetti da cancro del polmone, la diagnosi di embolia polmonare si basa su una corretta valutazione clinica che rappresenta il punto di partenza per differenziare i pazienti nelle diverse categorie di rischio. La AngioTC del torace rappresenta, di fronte al sospetto clinico, l'esame di elezione anche se la scintigrafia polmonare può essere considerata una valida alternativa in quei pazienti che presentino controindicazioni alla AngioTC. L'utilizzo della probabilità clinica associata al dosaggio del D-dimero contribuisce alla riduzione dei costi ed al carico

**Massimo Pistolesi**

*Università degli Studi di Firenze*

di radiazioni.

Infine, resta ancora un punto da dimostrare se nel sottogruppo dei pazienti affetti da cancro del polmone, dove non vi sia rischio elevato di sanguinamento, possa essere considerata utile una profilassi con eparine a basso peso molecolare.

#### Bibliografia

- 1) Shui-qing M, Yi L, Hong-yan Y, et al. *Solid malignancies complicated with pulmonary embolism: clinical analysis of 120 patients*. Chin Med J 2010; 123(1): 29-33.
- 2) Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. *Thromboembolism in Hospitalized Neutropenic Cancer Patients*. J Clin Oncol 2006; 24:484-490.
- 3) Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. *Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED)*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1387-1393.
- 4) Stein PD, Sostman HD, Bounameaux H, et al. *Challenges in the diagnosis acute pulmonary embolism*. Am J Med 2008; 121:565-571.
- 5) Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, et al. *Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism in the Era of CT Angiography: A Statement from the Fleischner Society*. Radiology 2007; 245:315-329

**Luigi Frigieri**  
UOC Pneumologia  
Ospedale "S.G. Battista"  
di Foligno (PG)

## LA GESTIONE DELLE COMPLICANZE INFETTIVE IN ONCOLOGIA

Le infezioni rappresentano una delle più importanti cause di aumento di mortalità, morbosità, peggioramento della qualità di vita e incremento dei costi sanitari nei pazienti in trattamento per patologie neoplastiche e/o ematologiche.

Le complicanze infettive possono determinare ritardi nella ideale successione di cicli di terapia antitumorale (dose-intensity), possono causare la comparsa di fenomeni di tossicità legati alle terapie anti-infettive.

Due fattori condizionano l'incidenza delle infezioni in pazienti neoplastici: l'intensità di esposizione all'agente infettante ed il livello di immunocompromissione del paziente stesso. Le infezioni che si sviluppano nel periodo di ricovero ospedaliero, spesso sostenute da patogeni resistenti, sono le più gravi e mettono in serio pericolo la vita del paziente <sup>(1)</sup>.

Negli ultimi anni si è assistito ad un preoccupante aumento delle infezioni da batteri Gram-positivi (soprattutto *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*) e all'insediamento di alcuni nuovi ceppi batterici (*Leuconostoc* spp. e *Corynebacterium striatum*) spesso associati ad infezioni da catetere venoso centrale. Ciò nonostante anche le infezioni batteriche da Gram-negativi rimangono un importante problema <sup>(2)</sup>.

Per quanto riguarda le infezioni associate al CVC, gli stafilococchi, coagulasi-negativi (37%) e *Staphylococcus aureus* (13%), rappresentano circa la metà degli isolati in queste infezioni, seguiti da bacilli Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa* (4%) ed enterobatteri (24%), da enterococchi (13%), e da miceti (8%) come *Candida albicans* e *Candida* spp., con conseguente incremento della prevalenza di batteri resistenti (es. stafilococchi meticillino-resistenti; enterobatteri e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti alle cefalosporine) <sup>(3)</sup>.

Anche l'incidenza delle infezioni fungine è aumentata in modo consistente negli ultimi 30 anni <sup>(4)</sup>. L'*Aspergillus* spp. è diventato il secondo più comune patogeno fungino che si riscontra nell'ambiente ospedaliero e rappresenta il responsabile di circa il 30% delle infezioni fungine nei pazienti oncoematologici, preceduto solo dal genere *Candida* <sup>(5)</sup>.

Per quanto riguarda le infezioni virali, oltre ai ceppi noti per provocare infezione nell'ospite immunocompromesso (herpes simplex, varicella-zoster, citomegalovirus, virus di Epstein-Barr e virus dell'epatite B e C), sono sempre più frequenti le infezioni da parvovirus B19, che può provocare aplasia eritrocitaria nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo <sup>(2)</sup>.

Oltre la metà delle infezioni nei pazienti oncologici derivano da microrganismi presenti nell'ambiente, mentre la restante metà dei casi è sostenuta dalla riattivazione di germi costituenti la flora saprofitica endogena <sup>(2)</sup>.

I principali fattori endogeni predisponenti alle infezioni sono costituiti da<sup>(2)</sup>:

- Presenza di neutropenia
- Neutropenia profonda e prolungata
- Deficit dell'immunità cellulo-mediata
- Deficit dell'immunità umorale
- Malnutrizione
- Alterazioni della flora microbica
- Fenomeni ostruttivi da neoplasia

I microrganismi sono trasmessi in ospedale attraverso diverse vie, e lo stesso microrganismo può essere trasmesso per più di una via. Sono note 5 principali vie di trasmissione: contatto, goccioline, aerea, vettori, veicoli<sup>(7)</sup>.

Per ridurre il rischio delle infezioni una particolare attenzione dovrebbe essere data a tutte le linee guida pubblicate dai CDC di Atlanta e reperibili direttamente dal loro sito<sup>(2)</sup>:

- misure di isolamento in ospedale;
- prevenzione delle infezioni del sito chirurgico;
- prevenzione delle polmoniti nosocomiali;
- igiene delle mani;
- prevenzione delle infezioni associate agli accessi vascolari.

Una revisione pubblicata nel 2008 da *Lancet Infectious Diseases* afferma che la combinazione di terapia antibiotica profilattica, barriere di isolamento e controllo della qualità dell'aria riduce significativamente il tasso di mortalità nei pazienti oncologici immunocompromessi a causa della chemioterapia o del trapianto di cellule staminali emopoietiche nella misura del 40% a 30 giorni dal trattamento<sup>(9)</sup>.

Gli esami utili e necessari per la diagnosi di infezione saranno vari e diversificati a seconda delle singole situazioni cliniche. In generale ricordiamo:

- anamnesi infettivologica
- valutazione situazione odontoiatrica
- esami ematochimici
- esami sierologici
- esame colturale di qualunque sito sospetto di infezione
- esami strumentali (Rx, TC, Ecografia, ecc).

Il rapporto tra costo ed efficacia relativo all'esecuzione di colture di sorveglianza seriate in tutti i pazienti non è dimostrato, a meno che non ci si trovi di fronte ad una diffusione epidemica in un reparto<sup>(3)</sup>. Uniche eccezioni potrebbero essere rappresentate dalla ricerca di *Staphylococcus aureus* o di *Aspergillus* a livello delle cavità nasali in pazienti in procinto di essere sottoposti a chemioterapia intensiva, comprendente anche l'uso di corticosteroidi ad alte dosi. Alcuni autori segnalano anche l'utilità delle colture di sorveglianza per *Candida* per impostare terapie o profilassi antifungine<sup>(4)</sup>. Prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica debbono essere eseguiti alcuni esami colturali. Questi includono almeno 2 emocolture (di cui una, possibilmente, in doppio, dal catetere centrale e da vena periferica). In caso di soggetti portatori di catetere a doppio lume sarà necessario eseguire una coltura da entrambi i lumi e successivamente alternare i lumi stessi.

- tampone faringeo
- urinocoltura
- coltura di qualunque sito sospetto per infezione (per esempio coprocoltura, liquorcoltura, coltura espettorato, aspirati da lesioni cutanee, etc), valutando le singole situazioni cliniche. Tutti i pazienti neutropenici e febbrili dovrebbero essere ricoverati anche se in casi selezionati e con situazione logistica favorevole è possibile il trattamento domiciliare<sup>(10)</sup>.

I seguenti schemi di terapia empirica seguono il criterio di minor tossicità e minor costo:

- Associazione ceftazidime+amikacina: da preferire in centri con elevata incidenza di *Pseudomonas spp*
- Associazione ceftriaxone+amikacina: opzione con miglior rapporto costo/efficacia<sup>(11)</sup>
- Associazione piperacillina-tazobactam+amikacina: consigliabile in centri con elevata incidenza di streptococchi o enterococchi<sup>(10)</sup>
- Monoterapia con beta-lattamico: cautela per l'aumento di gram- resistenti

- **Uso degli aminoglicosidi:** l'Amikacina è il farmaco più usato e più studiato, dose ridotta in caso di insufficienza renale <sup>(12)</sup>
- **Uso dei glicopeptidi:** utile solo in centri con elevata incidenza di stafilococchi meticillino resistenti ed in situazioni cliniche di alta probabilità di eziologia da Gram +
- **Antifungini:** aggiungere se persiste febbre (>38) e neutropenia (<500) in assenza di localizzazione di infezione <sup>(7)</sup>.

La durata della terapia antibiotica nel paziente neutropenico non dovrebbe essere inferiore ai 10-14 gg. potendo talvolta giungere ai 20-30 gg.

#### Bibliografia

- 1) Offidani M, Corvatta L, Mazzufero B, et al. *Linee Guida per la prevenzione e il trattamento delle infezioni nei pazienti immunocompromessi*. Clinica di Ematologia, Università degli Studi di Ancona. Ed. F. Begliomini, Roma, 2001.
- 2) Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. *Medicina oncologica*. Ed. Masson, Milano, 2000; 66:1613-21.
- 3) MMWR 2002; 51(RR10):1-26. *Guideline for the prevention of intravascular-catheter related infection*; Am J Infect Control 2004; 32:470-85 National Nosocomial Infections Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2004.
- 4) Singh N. *Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices*. Clin Infect Dis 2001;33:1962-6. In: Clinical Management Issue 2008; 2(1):1-36.
- 5) Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SAIEM-2004 study*. Haematologica 2006; 91(8):1068-75.
- 6) National Cancer Institute. *Common Toxicity Criteria*. Version 2.0, USA, 2003. Disponibile su: [http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf)
- 7) Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, et al. *Infections in the neutropenic patient-new views of an old problem*. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program), 2001:113-39. In: Cordiano V. Le infezioni nella LLC. Disponibile su: [http://www.emopatie.it/files/File/llc\\_infezioni\\_clin\\_ter.pdf](http://www.emopatie.it/files/File/llc_infezioni_clin_ter.pdf)
- 8) Sito web dei Center for Disease Control and Prevention di Atlanta: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Guide/>
- 9) Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, et al. *Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases 2008; DOI:10.1016/S1473-3099(08)70284-6.
- 10) Rubinstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. *Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer*. Cancer 1993; 71:3640-3646.
- 11) Pession A, Prete A, Paolucci G. *Cost-effectiveness of ceftriaxone and amikacin as single daily dose for the empirical management of febrile granulocytopenic children with cancer*. Chemotherapy 1997; 43: 358-366.
- 12) The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia*. N Engl J Med 1987; 317:1692-1698.
- 13) Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. *Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial*. Eur J Cancer 1996; 32A: 814-820.

## LA GESTIONE DELLA INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Il carcinoma polmonare è un tumore frequente nell'età avanzata. Oltre il 50% dei soggetti ha più di 65 anni e il 30% ha più di 70 anni.

La ridotta funzionalità di organo, le patologie concomitanti respiratorie e cardiovascolari, le tossicità delle terapie oncologiche rendono frequente, non solo nella naturale storia della malattia, il quadro della insufficienza respiratoria che in molti casi spesso ha una gestione domiciliare non sempre ottimale sia sul piano del trattamento farmacologico che riabilitativo <sup>(1)</sup>.

L'incidenza della insufficienza respiratoria cresce in Italia e in gran parte dei paesi industrializzati. Nel 2020 la prevalenza della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva passerà dalla dodicesima alla quinta patologia più frequente e dalla sesta alla terza causa di mortalità in tutto il mondo. È difficile stimare con precisione il numero dei casi di insufficienza respiratoria cronica. I tassi in Italia variano per Regione con una media nazionale di 90 casi su 100.000 abitanti rispetto ai 40 casi per 100.000 abitanti in Francia e i 14-53 casi per 100.000 abitanti in Svezia. L'IRC è l'insieme delle affezioni che riducono la riserva meccanica ventilatoria e/o alterano l'ematosi in maniera cronica. I criteri per la sua corretta definizione sono una ipossiemia inferiore ai 55 mmHg misurata in condizioni di riposo associata o no ad una ipercapnia superiore a 45 mmHg. Due misurazioni almeno a distanza di 15gg sono necessarie per accertarsi della cronicità della ipossiemia. Una pressione arteriosa di O<sub>2</sub> inferiore

### Luigi Brancaccio

UOC Pneumologia Oncologica  
A.O.R.N. "V. Monaldi", Napoli

a 64 mmHg può essere presa in considerazione se associata a una poliglobulia, una ipossiemia notturna o a segni di insufficienza ventricolare destra.

Tra le affezioni respiratorie responsabili di IRC si distinguono principalmente due grandi gruppi, quello della BPCO (55% circa) e quello delle malattie restrittive o miste (39% circa). La patologia respiratoria del sonno costituisce un terzo gruppo in costante progressione negli ultimi 10 anni. La patologia neoplastica contribuisce ad aggravare la funzione respiratoria sia nella BPCO che nelle patologie restrittive ponendo problematiche complesse soprattutto nella scelta delle opzioni terapeutiche non farmacologiche. Il fondamento scientifico della efficacia della riabilitazione respiratoria è confermato largamente per quanto concerne il miglioramento dei sintomi respiratori e della qualità di vita, l'aumento della capacità e della tolleranza allo sforzo nei pazienti con IRC da patologia non neoplastica, ma vi sono segnalazioni che la riabilitazione ha un ruolo anche in oncologia polmonare soprattutto negli stadi iniziali nella riabilitazione pre-chirurgica nei pazienti candidati a exeresi. I punti da considerare in un programma di riabilitazione sono: ottimizzare e valutare l'efficacia dei broncodilatatori, dei corticosteroidi inalati, dello stato nutrizionale, ridurre la ipersecrezione bronchiale con la kinesiterapia respiratoria, gestire a domicilio le riacutizzazioni, sorvegliare l'ossigenoterapia e la ventilazione non invasiva<sup>(2)</sup>. Tener conto degli aspetti psicosociali puntando al miglioramento della qualità della vita e alla presa in carico del paziente con tutte le sue comorbilità rimane un aspetto prioritario in ambito pneumoncologico.

Le cause di insufficienza respiratoria in malati oncologici in fase avanzata possono essere legate al tumore per un coinvolgimento parenchimale, per ostruzione delle vie aeree, per una sindrome mediastinica, per un versamento pleurico massivo, per una linfangite carcinomatosa o per una microembolia tumorale. Le cause indirettamente legate al tumore di IR sono la cachessia, l'anemizzazione, la polmonite da immunodeficienza, l'embolia polmonare. Anche il trattamento può essere causa di IR per gli esiti di exeresi quali la pneumectomia sempre meno praticata, la fibrosi da radioterapia, le cardiomiopatie, l'anemia e le infezioni da mielosoppressione<sup>(3)</sup>. La terapia del cancro del polmone, che rimane la terza causa più comune di morte in entrambi i sessi in USA e nel mondo, ha visto un miglioramento della sopravvivenza a 1 anno dal 37% nel 1975 al 42% nel 1999-2001, largamente dovuta al miglioramento delle tecniche chirurgiche e alle terapie combinate. Tuttavia la prognosi a 5 anni per tutti gli stadi è solo del 15%. Nonostante questa cattiva prognosi, i pazienti con cancro del polmone sono spesso ammessi in unità di terapia intensiva sia per patologie preesistenti sia per lo stadio della loro malattia oncologica. Studi recenti<sup>(4)</sup> dimostrano che i risultati del trattamento di soggetti con insufficienza respiratoria ammessi a unità di terapia intensiva sono utili anche in tale categoria di pazienti. Non vi sono predittori assoluti di mortalità mentre la presenza di due o più insufficienze di organo peggiorano la prognosi<sup>(4)</sup>. L'insufficienza respiratoria nel paziente con neoplasia polmonare e BPCO va anche prevenuta in soggetti candidati alla terapia chirurgica radicale considerando le comorbilità e i rischi relativi<sup>(5)</sup>. La Società Europea Respiratoria (ERS) e la Società Europea di Chirurgia Toracica (ESTS) hanno pubblicato su *European Respiratory Journal*, le linee guida sulla valutazione funzionale dei pazienti con cancro del polmone candidati alla chirurgia radicale<sup>(6)</sup>.

Tra i test di funzionalità polmonare il FEV<sub>1</sub> e la DLCO sono importanti per stabilire un primo cut off anche se la DLCO viene eseguita solo nel 25% dei pazienti. I test da sforzo a bassa tecnologia (test delle scale, test del cammino dei sei minuti e lo "Shuttle Test"), ripropongono il test delle scale come unica valida alternativa. Sul test cardiopolmonare vi è consenso nel definire idonei a resezione pazienti con V'O<sub>2</sub> max > 20ml per Kg e indica ad alto rischio pazienti con V'O<sub>2</sub> max < 10ml per Kg.

#### Bibliografia

- 1) Decramer M. *Treatment of chronic respiratory failure: lung volume reduction surgery versus rehabilitation.* Eur Respir J 2003; 22 Suppl. 47: 47s-56s.
- 2) Subotic D. *Fit for surgery? Assessment of marginal lung cancer patients.* Breathe 2009; 6:126-139.
- 3) Frey JG, Rochat T, Pichard C, et al. *COPD patients undergoing home oxygen therapy: a study of clinical parameters, nutritional status and ambulatory capacity.* Rev Mal Respir 1998;15: 69-78.
- 4) Adam AK, Soubani AO. *Outcome and prognostic factor of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit.* Eur Respir J 2008; 31:47-53.
- 5) Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S. *Comorbidities and Charlson score in resected stage I nonsmall cell lung cancer.* Eur Respir J 2005; 26:480-486.
- 6) Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT. *ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy).* Eur Respir J 2009; 34: 177-41.

**Alfonso Papa**

Maria Teresa Di Dato

UOC Anestesia,

TIPO e Terapia Antalgica

A.O.R.N. "V. Monaldi", Napoli

## TERAPIA ANTALGICA

L'Agency for Health Care Policy and Research ha pubblicato le linee guida sulla terapia del dolore nei pazienti affetti da cancro, successivamente revisionate ed edite da Chest. La strategia terapeutica per i pazienti con cancro del polmone richiede delle scelte sul trattamento a scopo curativo così come sul trattamento per il controllo dei sintomi, e pertanto include diverse modalità terapeutiche con fini diversi. Per fornire un trattamento ottimale è spesso necessario un approccio multi-disciplinare con la partecipazione di diverse figure professionali quali lo specialista in oncologia nucleare e in oncologia medica, personale che opera nei centri specifici, così come la partecipazione di coloro che sono addetti al supporto spirituale e sociale del paziente. La terapia palliativa è stata definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come "La cura globale del paziente la cui malattia non risponde ai trattamenti a scopo curativo. Questo include il controllo totale del dolore e degli altri sintomi, dei disagi psicologici e sociali e dei problemi spirituali. Lo scopo della cura palliativa è il raggiungimento della migliore qualità di vita possibile per i pazienti e per i loro familiari". Poiché lo scopo della terapia palliativa è quello di migliorare i sintomi, gli effetti collaterali di questa terapia non devono essere peggiori dei disturbi provocati dalla malattia stessa. Scopo della terapia palliativa è quello di migliorare i sintomi; anche se questo tipo di terapia può prolungare l'aspettativa di vita questo non è un presupposto indispensabile. Pertanto, il trattamento ideale dovrebbe essere il più breve ed il più efficace possibile mentre gli effetti collaterali dovrebbero essere ridotti al minimo. Il dolore è un problema importante nei pazienti con cancro del polmone in stato avanzato. In questi pazienti le cause principali di dolori sono tre: metastasi ossee (34%), tumore di Pancoast (31%) e infiltrazione della parete toracica (21%). Cleeland et al. hanno evidenziato che il dolore è presente nel corso della malattia nel 75% dei pazienti con cancro avanzato e il dolore veniva riportato dal 16% dai pazienti una settimana prima dell'intervista. In un terzo dei pazienti il dolore era così intenso da essere invalidante. Il 20-50% dei pazienti con cancro del polmone sviluppano metastasi polmonare e in circa il 10% di essi si verificano fratture ossee. Comunque, nei pazienti con metastasi ossee il dolore può essere presente anche in assenza di fratture. A volte basta semplicemente la storia clinica per identificare i pazienti con metastasi ossee secondarie a cancro del polmone. Spesso i pazienti stessi possono indicare con grande precisione la struttura ossea interessata dal processo metastatico, ma questo non sempre è vero, specialmente con le metastasi delle coste e delle vertebre associate a radicolopatia. La somministrazione di analgesici per via orale o parenterale rappresenta la pietra miliare del trattamento del dolore nei pazienti con cancro del polmone in fase avanzata. Ciò nonostante, lo studio di Cleeland et al. ha evidenziato che nel 90% dei pazienti il dolore poteva essere controllato con misure semplici, anche se il 42% dei pazienti dichiarava che il trattamento analgesico non era adeguato. Diversi erano i fattori predittivi di trattamento inadeguato ed includevano la razza, il sesso femminile e l'età avanzata. Quali che fossero le cause, la realtà che ne scaturiva era l'inadeguatezza del trattamento antidolorifico. In alcuni casi il medico non attribuiva il dolore riportato dal paziente alla presenza del cancro, forse perché questi pazienti si presentavano in buone condizioni generali. Il semplice messaggio di tutto ciò è che il dolore non è trattato adeguatamente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto un semplice schema a tre stadi come linee guida per il trattamento del dolore. Lo stadio 1 implica l'uso di analgesici non-oppiacei (es. acetaminofene o antiinfiammatori non steroidei) per il dolore di grado lieve-moderato. Questi farmaci possono essere combinati con altri agenti in presenza di indicazioni specifiche (es. anticonvulsivanti, antidepressivi e neuro-lettici per il dolore neurologico; bifosfonati e calcitonina per il dolore osseo; corticosteroidi). Allo stadio 2, quando il dolore persiste o non è adeguatamente controllato, si usa un oppiaceo con potenza moderata (es. codeina, idrocodone, oxicodone, propoxifene). Questi oppiacei sono solitamente associati con altri analgesici non-oppiacei e possono essere somministrati contemporaneamente ad altri agenti farmacologici. Nello stadio 3, i pazienti con dolore non controllato o particolarmente intenso dovrebbero essere trattati con oppiacei più potenti, come il fentanil o la morfina. Anche in questo caso possono essere associati analgesici non-oppiacei ed altri farmaci coadiuvanti. Questa strategia terapeutica per il trattamento palliativo del dolore si è dimostrata efficace fino all'88% dei pazienti con cancro e in più del 75% dei pazienti terminali. Attualmente sono disponibili diversi analgesici oppiacei con diverse caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche. Questi oppiacei

sono classificati come agonisti totali, agonisti parziali o agonisti-antagonisti degli oppiacei più comunemente usati sono elencate in Tabella 1.

Modificata ed Silvestri et al. Chest Edizione Italiana 2002; 4:32-40

Tabella 1

### Analgesici oppiacei. Dosi equianalgesiche

Agonisti oppioidi	Dose parenterale, mg	Dose orale, mg
Codeina	130	200
Idrocodone		30
Oxicodone		30
Propossifene		50
Morfina	10	30
Idromorfone	1,5	7,5
Oximorfone	1	10 (rettale)
Metadone	10	20
Meperidina	75	300
Levofanolo	2	4
Fentanil (transdermico)		

Gli oppiacei dovrebbero essere somministrati regolarmente e l'intervallo tra le dosi dovrebbe essere basato sulla durata dell'effetto analgesico. La somministrazione di un analgesico ad azione immediata è spesso necessaria per il controllo completo del dolore. L'efficacia del trattamento dovrebbe essere valutata dopo che è stata raggiunta la dose stabile di farmaco. Il dosaggio del farmaco, il numero delle somministrazioni e la via di somministrazione dovrebbero essere adattati di volta in volta in base alle esigenze di ciascun paziente. Generalmente, non c'è un limite massimo di analgesia per la maggior parte degli oppiacei e la limitazione del dosaggio è limitata solo dall'insorgenza degli effetti collaterali. Generalmente la via di somministrazione preferita per gli oppiacei è la via orale. Se in alcuni pazienti questa via non è praticabile allora si può usare quella transdermica o quella rettale. La somministrazione transdermica (es. cerotti di fentanil) che dura 72 ore è una valida alternativa alla via enterale o parenterale. In questa situazione può essere presa in considerazione la via endovenosa o sottocutanea anche nei pazienti in cui persiste la nausea o il vomito. La morfina in infusione continua ha il vantaggio di dare una analgesia continua. Cambiando la velocità di infusione si possono anche aggiustare rapidamente gli effetti analgesici. Attraverso dei dispositivi portatili questa può essere somministrata anche nei pazienti ambulatoriali. Oltre alla infusione continua possono essere somministrate piccole dosi a intervalli regolari per il controllo completo del dolore. I diversi regimi terapeutici analgesici comunemente usati sono mostrati in Tabella 2.

Modificata ed Silvestri et al. Chest Edizione Italiana 2002; 4:32-40

Tabella 2

### Protocolli terapeutici comunemente usati per il controllo del dolore

Farmaci	Via di sommin.	Dose	Intervallo
<b>PROTOCOLLO A</b>			
Morfina*	Po	30 mg	Bid
Morfina che induce sollievo immediato**	Po	15 mg	Ogni 3-6 ore al bisogno
<b>PROTOCOLLO B</b>			
Cerotti di Fentanil ***	Transcutaneo	25 µg	Ogni 72 ore
Morfina che induce sollievo immediato	Po	15 mg	Ogni 3-6 ore al bisogno

\* La dose di morfina dovrebbe essere aumentata fino a 15 o 30 mg q12h quando c'è la necessità di sedare il dolore per più di 4-6 volte al giorno

\*\* La morfina è usata per il sollievo rapido del dolore. I pazienti dovrebbero prendere nota delle volte in cui richiedono questo trattamento in modo da poter effettuare un aggiustamento della terapia antidolorifica a lungo termine

\*\*\* Questo oppiaceo a lento rilascio può essere aumentato fino a 25-microgram q-72h

Se il dolore non può essere controllato perché l'incremento della dose di oppiacei è limitato dalla insorgenza di effetti collaterali può essere presa in considerazione epidurale o intratecale. In questo caso, per questo trattamento è necessaria la presenza di personale esperto e di un monitoraggio adeguato. Questo trattamento è particolarmente utile per il dolore intenso localizzato nelle parti più basse del corpo. Questo sistema di somministrazione consiste in un catetere o una pompa che possono essere internalizzati per un uso prolungato. La somministrazione intraventricolare di oppiacei comunque è utile per il dolore refrattario dovuto ai tumori della testa, del collo e del plesso brachiale

e richiede l'inserimento di un catetere ventricolare connesso ad una sacca sottocutanea accessibile dall'esterno. Insieme agli oppiacei, per la terapia del dolore, possono essere usati farmaci coadiuvanti. I farmaci più comunemente usati sono mostrati in Tabella 3.

Modificata ed Silvestri et al. Chest Edizione Italiana 2002; 4:32-40

Tabella 3

### Analgesici coadiuvanti per la terapia del dolore

Classe di farmaci	Esempi	Indicazioni
Corticosteroidi	Desametasone Prednisone	Dolore dovuto a metastasi cerebrali e compressione spinale
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Fentoina Clonazepam Valproate	Dolore neurologico
Antidepressivi	Amitriptilina Desipramina Fluoxetina Paroxetina	Dolore neurologico
Neurolettici	Aloperidolo Metotrimeprazina	Dolore refrattario o intolleranza agli oppiacei Ha effetti antiemetici e ansiolitici
Antistaminici	Idroxizina	Ha effetti antiemetici, ansiolitici e sedativi
Bifosfonati	Clodronato Pamidronato Etidronato Calcitonina	Dolore da metastasi ossee

Di particolare interesse è l'utilizzo dei corticosteroidi. Il desametasone è lo steroide più comunemente usato e possiede tutta una serie di effetti particolarmente utili per il controllo dei sintomi nei pazienti con cancro del polmone in fase avanzata. In uno studio di Robertson et al. venti pazienti con il cancro del polmone venivano trattati con desametasone orale, 8 mg bid. Il 90% di questi pazienti richiedeva un trattamento analgesico in condizioni basali. Ventiquattro ore dopo l'inizio del trattamento con desametasone si evidenziava un miglioramento significativo del dolore. Gli effetti a lungo termine della terapia steroidea in questi pazienti sono meno conosciuti; tuttavia, se il paziente è in una fase terminale, il rapporto rischio/beneficio può essere accettabile. Il blocco nervoso, se effettuato da mani esperte, può essere utile nel controllare il dolore refrattario quando tutte le altre terapie si sono rivelate inefficaci. Il blocco temporaneo con anestetici locali viene di solito effettuato prima del blocco neurologico per verificare gli effetti collaterali e per prevederne l'efficacia. Il blocco neurologico con fenolo o alcol può essere effettuato a livello dei nervi periferici dei plessi nervosi, o delle radici nervose nel canale spinale; il trattamento può essere efficace nel 50-80% dei pazienti. Per i pazienti con dolore toracico secondario a infiltrazione del carcinoma bronchiale, la neurectomia dei nervi intercostali o la rizotomia chimica (iniettando piccole dosi di un agente neuro litico nella cavità epidurale o intratecale) possono indurre una riduzione significativa del dolore per un certo periodo di tempo. È in realtà estremamente raro che un paziente necessiti questo tipo di trattamento. Uno studio ha evidenziato che solo 16, su 1.205 pazienti, richiedevano il trattamento intraspinale per il controllo del dolore. I trattamenti neurochirurgici possono in alcuni casi essere presi in considerazione per quei pazienti nei quali gli approcci più conservativi si sono rivelati inutili. Arbit et al. in un gruppo di 14 pazienti con dolore toracico secondario a neoplasia, hanno evidenziato ottimi risultati dopo la neurectomia multipla nel 64% dei casi. La cordotomia anterolaterale blocca selettivamente il dolore e la sensazione di calore nella parte controlaterale del corpo (questa può essere ottenuta anche usando una ablazione a radiofrequenze). Quando il dolore è bilaterale può essere presa in considerazione la mielotomia commissurale, che interrompe le fibre crociate afferenti.

#### Bibliografia consigliata

W.H.O. *Cancer pain relief and palliative care*. Technical Report Series 804. Ginevra, 1990.

Kaasa S, De Conno F. *Palliative care research*. Eur J Cancer 2001; 37:S153.

Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R. *Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care*. J Pain Symptom Manage 2002; 23:239-244.

Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. *La morfina e gli oppiacei alternative nel dolore oncologico: le raccomandazioni della EAPC*. La Rivista Italiana di Cure Palliative, Allegato n.1, 2005.

Fallon M, Hanks G, Cherny N. *Principles of control of cancer pain*. BMJ 2006; 332:1022-1024.

Silvestri GA, Sherman C, Williams T, et al. *La cura del paziente terminale con cancro del polmone*. Chest Edizione Italiana 2002; 4:32.40.