

GLI INTERVENTI DI SOSTEGNO PSICOLOGICO

La centralità del concetto di *distress psicologico* nell'ambito della patologia tumorale del polmone rappresenta un dato ormai acquisito. L'implicazione più comune è la costante compromissione della qualità di vita ⁽¹⁾. In corso di carcinoma non a piccole cellule si riscontrano, in particolare, un'alta incidenza di ansietà e disturbi del tono dell'umore specie in fase avanzata di malattia ⁽²⁾. Questi dati, comuni alla patologia neoplastica nel suo insieme, mostrano, nell'ambito dei tumori polmonari, peculiari specificità quali l'elevata incidenza di dimensioni quali la colpa e la vergogna (verosimilmente in relazione al tabagismo) rispetto a quanto rilevabile in ambiti diversi, ad es. in corso di carcinoma prostatico o mammario ⁽³⁾. Come per altre patologie tumorali, le implicazioni degli eventi psicopatologici correlati al *distress psicologico* sono particolarmente rilevanti per ciò che concerne l'aderenza ai trattamenti chemioterapici, specie in fase avanzata di malattia ⁽⁴⁾. Purtroppo a tutt'oggi non emergono correlazioni tra sopravvivenza e fattori psicosociali ⁽⁵⁾, se non tra depressione e ridotta sopravvivenza in pazienti con carcinoma non a piccole cellule in fase avanzata ⁽⁶⁾.

Da quanto sopra esposto, emerge con chiarezza la centralità ed il rilievo degli interventi del c.d. sostegno psicologico (SP).

Negli ultimi anni (vedi l'esperienza del Centro Regionale Counseling Oncologico della Regione Toscana) il sostegno psicologico trova spazio nell'ambito dei servizi forniti dal S.S.N. quale elemento fondante l'approccio *globale al paziente oncologico*. Va sottolineato a questo proposito che a tutt'oggi manca un'adeguata programmazione socio-sanitaria in tal senso. Ciò è da attribuirsi, a nostro avviso, anzitutto ad una serie di problematiche irrisolte circa i presupposti epistemologici e le prassi direttamente connesse al sostegno psicologico al paziente oncologico. Proviamo qui a riassumerle:

- Le indicazioni più comuni per un intervento di SP sono rispettivamente la presenza di un quadro depressivo nel paziente oncologico o, più in generale, il riscontro di un elevato grado di *distress psicologico*. Ma, a prescindere dai notevoli problemi di diagnosi differenziale per la presenza in questo ambito di quadri depressivi di natura *psicorganica* e/o *iatrogena*, assistiamo ormai da molti anni alla "banalizzazione" del concetto di depressione, laddove la diagnosi in questo senso viene spesso posta sulla base del riscontro di semplici sintomi depressivi, magari isolati. Il DSM fornisce invece precisi criteri per la formulazione di una diagnosi di depressione proprio in considerazione del fatto che il riscontro di vissuti depressivi può caratterizzare ad es. quadri di Disturbi d'Ansia. Parimenti, il concetto di *distress psicologico*, molto in voga in ambito psiconcologico, risulta epistemologicamente alquanto debole: se da un lato la scelta dei reattivi per formularne la presenza (ad es. Distress Thermometer, H.A.D.S.) si è basata finora su criteri meramente "di opportunità" (ad es. per evitare la riluttanza, comune nei pazienti oncologici, a sottoporsi ad assessment psicologico), dall'altro basare la diagnosi di *distress psicologico* su reattivi dal valore psicodiagnostico oltretutto relativo in quanto estremamente semplici, rende il concetto di *distress* troppo "dipendente" dagli strumenti stessi, di volta in volta utilizzati. L'utilizzo ad esempio della scala H.A.D.S. o P.D.I. fornisce un riscontro del *distress* basato sulla presenza di sintomi psichiatrici magari sottosoglia, come invece l'utilizzo del Distress Thermometer fornisce un riscontro del *distress* più basato sulla compromissione della qualità di vita.
- È evidente pertanto che le indicazioni ad un intervento di SP siano comunemente basate su criteri "deboli" e non formulabili secondo "linee guida" o finanche sul piano di standard procedurali di riferimento.
- i criteri alla base dell'indicazione per un intervento di SP sono vari e spesso non coerenti tra loro: riscontro da parte dei clinici della presenza di sintomi target di tipo ansioso e/o depressivo, comportamenti 'disfunzionali' rispetto alle cure (ad es. compromissione della compliance al trattamento chemioterapico), disagi/conflictualità nell'ambito dei rapporti con i microsistemi (famiglia, equipe curante).
- non esistono linee guida che orientino per una terapia 'integrata' o 'sequenziale' (psicofarmacoterapia

Leonardo Fei

S.O.D. Psiconcologia

Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

+/vs psicoterapia). Le scelte allora spesso orientate dalla cultura (o da atteggiamenti pregiudiziali) degli oncologi.

- gli scopi dell'eventuale intervento psicoterapico non sono in genere definiti: potenziamento delle scelte adattative? sollievo dai sintomi psichici/psicosomatici? percorsi/interessi alternativi (ad es. arte-terapia)?

La rilevanza delle questioni irrisolte potrebbe porre dubbi sul senso e sull'utilità stessa del SP. È evidente la necessità di un'approfondita, e soprattutto condivisa, riflessione culturale rispetto a tutte queste tematiche ed alla loro portata, rispetto ad es. alla messa a punto di nuove tecniche psicoterapiche ad hoc per il paziente oncologico.

Ai fini dell'elaborazione di un modello di SP per il paziente oncologico, riteniamo opportuno sottolineare la rilevanza dei punti seguenti:

1. preliminare valutazione delle aspettative del paziente rispetto alla modalità di SP proposta, contestuale ad analogo riflessione per quanto concerne le aspettative degli operatori (spesso vengono proposti interventi ad es. a carico dei luoghi di cura che, fondamentali per la qualità del lavoro degli operatori oncologici, rappresentano un miglioramento **modesto** per il paziente);
2. a prescindere dalla tipologia dell'intervento di SP prescelto, finalizzazione dello stesso agli obiettivi della prassi clinica oncologica quotidiana, in particolare della sua continuità (compliance!): **intervento** c.d. **strategico**;
3. programmazione di interventi utili alla maggioranza dei pazienti oncologici trattati, e non ad un piccolo numero degli stessi che spesso accetta il trattamento in quanto portatore di (cripto)psicopatologie;
4. **presenza empatica** rispetto al paziente oncologico, nel senso di:
 - un costante *mettersi nei panni di*;
 - disponibilità a cogliere le individuali declinazioni delle angosce di morte e le possibili rispettive strategie di contenimento;
 - cogliere e gestire lo strutturarsi dello "stigma" nei confronti del paziente oncologico con problematiche psicologiche, all'interno ad es. dei contesti di cura;
 - disponibilità ad esprimersi anche con la semplice *presenza silente* di fronte all'incomprensione, all'indisponibilità, al rifiuto da parte del paziente.

Tutto ciò è attuabile solo da parte di un operatore psiconcologo pienamente integrato all'interno dell'equipe oncologica curante.

Bibliografia essenziale

*) *DSM-IV-TR Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, Masson, Milano 2001.

- 1) Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F. *Health related quality of life, mood disorders and coping abilities in an unselected sample of patients with primary lung cancer*. *Respir Med* 2008;102(10):1460-7.
- 2) Du-Quiton J, Wood PA, Burch JB, et al. *Actigraphic assessment of daily sleep-activity pattern abnormalities reflects self-assessed depression and anxiety in outpatients with advanced non-small cell lung cancer*. *Psychooncology* 2010;19(2):180-9.
- 3) LoConte NK, Else-Quest NM, Eickhoff J, et al. *Assessment of guilt and shame in patients with non-small-cell lung cancer compared with patients with breast and prostate cancer*. *Clin Lung Cancer* 2008;9(3):171-8.
- 4) Greer JA, Pirl WF, Park ER, et al. *Behavioral and psychological predictors of chemotherapy adherence in patients with advanced non-small cell lung cancer*. *J Psychosom Res* 2008;65(6):549-52.
- 5) Akechi T, Okamura H, Okuyama T et al. *Psychosocial factors and survival after diagnosis of inoperable non-small cell lung cancer*. *Psychooncology* 2009;18(1):23-9.
- 6) Pirl WF, Temel JS, Billings A, et al. *Depression after diagnosis of advanced non-small cell lung cancer and survival: a pilot study*. *Psychooncology* 2008;49(3):218-24.

EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA

La tossicità da chemioterapia rappresenta uno degli aspetti meglio studiati. È ben noto che la maggior parte degli antitumorali esercita azione citotossica attraverso l'inibizione della sintesi e replicazione del DNA e che a causa dello stretto indice terapeutico è potenzialmente tossica anche a dosi convenzionali. Per tale motivo i tessuti normali a più elevato indice proliferativo, in particolare l'emopoietico e il digestivo, possono essere oggetto di effetti tossici da chemioterapia. I segni tossici più comuni sono rappresentati dai disturbi gastrointestinali, dalla depressione midollare e dall'alopecia. L'ipoplasia midollare (talora vera e propria aplasia) costituisce un segno tossico comune a tutti i chemioterapici antitumorali ad eccezione dei nuovi farmaci biomolecolari per i quali la tossicità ematologica rappresenta un effetto collaterale non frequente, reversibile, non dose limitante e potenziato dall'associazione con chemioterapia.

La mielotossicità da chemioterapia incide sia sulla evoluzione della malattia che sulla qualità di vita del paziente. Essa risulta dipendente da fattori legati all'ospite (comorbidità nel tumore polmonare doppia rispetto alla popolazione normale, PS, età), alla neoplasia (stadio clinico, sede di patologia) e alla terapia. L'infiltrazione neoplastica primitiva e la chemioterapia antitumorale associata o meno a radioterapia rappresentano le cause principali di compromissione midollare e determinano una pancitopenia. La neutropenia e la piastrinopenia compaiono dal primo ciclo di chemioterapia mentre l'anemia, per effetto cumulativo della tossicità sul midollo osseo, compare più tardivamente e rappresenta il più frequente problema ematologico nel paziente neoplastico. Per la serie rossa il danno indotto da chemioterapia si manifesta a livello di CFU-E (colony forming units erythroid) per down-regulation dei recettori per eritropoietina (EPO) endogena. Inoltre i tumori infiltranti e i farmaci associati alla chemioterapia (fans, steroidi, bifosfonati) predisponenti ad emorragie gastrointestinali, possono determinare perdite ematiche con comparsa di anemia ipocromica-microcitica, sideropenica. La European Cancer Anemia Survey (ECAS), un'indagine europea sull'anemia da cancro, ha evidenziato che il 39,3% di pazienti affetti da neoplasia è anemico al momento dell'arruolamento con modesta prevalenza di pazienti con neoplasie ematologiche e per livelli di Hb < 12 g/dl. Inoltre la review ha documentato che bassi livelli di Hb presentano una correlazione statisticamente significativa ($p < 0,001$) con performance status alto. Ciò evidentemente potrebbe influenzare la risposta ai trattamenti riducendone la durata, l'intensità e l'efficacia⁽¹⁾. In pazienti con cancro l'anemia è correlata alla neoplasia e riconosce una genesi multifattoriale (infiltrazione midollare, effetto inibitore TNF, carenza ferro, emolisi, minori livelli endogeni di eritropoietina, sanguinamenti e carenze nutrizionali). È un'anemia normocromica-normocitica inquadrabile nel contesto delle anemie da malattie croniche (ACD) con attivazione del sistema immunitario e infiammatorio, rilascio di citochine che determinano alterazione di utilizzazione del ferro, minore produzione di eritropoietina. Per contrastare l'anemia correlata al cancro fino agli anni '90 l'emotrasfusione rappresentava la procedura cardine con i ben noti rischi ad essa connessa: infettivo (Hbs Ag, HCV, HIV), veicolazione citomegalovirus attraverso leucociti, immunizzazione verso Ag del sistema HLA, reazioni febbrili non emolitiche. Per tale motivo si è riservato il trattamento trasfusionale a pazienti con valori di Hb 7-8 g/dl o pazienti con anemia sintomatico o comorbidità di rilievo. Considerato il notevole impatto che l'anemia correlata al cancro ha sulla qualità di vita dei pazienti nonché la criticità sulla sopravvivenza, la terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) ha trovato largo impiego in campo oncologico. La rHuEpo (eritropoietina umana ricombinante) alfa fu sviluppata nel 1980 per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale cronica e successivamente, nel 1993, ebbe l'approvazione dall'FDA per pazienti che sviluppavano anemia da chemioterapia antitumorale. La rHuEpo beta ha successivamente trovato indicazione in pazienti con anemia secondaria a trattamento con platino e derivati. Più recente la comparsa della darbepoietina alfa, molecola dotata di emivita plasmatica più lunga. Studi statistici hanno evidenziato una correlazione tra incremento di Hb e miglioramento della qualità di vita ma non sulla sopravvivenza^(2,3). Nel 2007 uno studio randomizzato su pazienti affetti da NSCLC e anemia cancro-correlata è stato precocemente chiuso perché la safety analysis ha evidenziato una maggiore mortalità in pazienti trattati con epoetina rispetto al placebo ($p = 0,04$)⁽⁴⁾. Considerato il rischio di eventi tromboembolici in pazienti in trattamento con ESA evidenziato nella metanalisi di Bohlius e coll. del 2006, e recentemente confermata da Bennett e coll. nel 2008,⁽⁵⁾ si è postulato che in pazienti in

Giuseppe Genovese

U.O.C. Geriatria - Pneumologia

Distretto Ospedaliero PA 3

P.O. G.F. Ingrassia

ASP Palermo

trattamento chemioterapico, ad alto rischio per eventi tromboembolici, sottoposti a terapia con epoetina e darbopoetina alfa si assisterebbe ad una riduzione di sopravvivenza globale per trombosi, crescita tumorale e neovascolarizzazione. Pertanto una revisione sistemica di recente pubblicazione ha concluso che l'uso di ESA in anemia cancro-correlata ha certamente migliorato qualità di vita e ridotto l'incidenza di trasfusioni ma ha aumentato mortalità e rischio di gravi eventi avversi. L'utilizzo routinario di queste terapie in alternativa alle trasfusioni non troverebbe quindi alcuna indicazione⁽⁶⁾. Nel contesto della tossicità ematologica la leucopenia si osserva nel 20-30% di tumori solidi trattati con chemioterapia con gravità e durata strettamente connessi al farmaco utilizzato. Il nadir si verifica in 10^a giornata considerata la capacità delle cellule mature a supplire per 7-10 giorni al danno da chemioterapia. La neutropenia febbrile (NF) è in rapporto lineare con grado e durata della leucopenia e le infezioni gravi si manifestano con valori di granulociti $<0,1 \times 10^2/L$. Inoltre la leucopenia è responsabile di ritardi e/o riduzioni del trattamento CT e/o RT con chiari risvolti sulla prognosi del paziente. L'evoluzione della granulocitopenia in termini di durata, gravità e rischio di complicanze infettive è stata notevolmente modificata dalla introduzione nella pratica clinica del GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factor), non disponibile in Italia e del G-CSF (granulocyte-colony-stimulating-factor). L'uso profilattico di G-CSF in pazienti sottoposti a chemioterapia riduce il rischio di neutropenia febbrile ma anche la mortalità, mantenendo una corretta intensità di dose di somministrazione di farmaci⁽⁷⁾. Secondo le linee guida ASCO/NCCN/EORTC un'incidenza attesa di NF del 20% e tra il 10-20% in presenza di fattori di rischio pone indicazione alla profilassi del fattore di crescita; nessuna indicazione è prevista per rischi di NF $<10\%$ ⁽⁸⁾. Nel contesto della tossicità ematologica la trombocitopenia, determinata da minore produzione midollare e maggiore sequestro splenico, è presente nel 25-50% di pazienti in trattamento con chemio e radioterapia. Allo stato attuale non sono disponibili citochine trombopoietiche e non c'è univoca indicazione in merito alla possibilità di infondere concentrati piastrinici, considerata la scarsa efficacia, riservandone l'indicazione quindi ai casi di grave piastrinopenia (grado 3-4).

Bibliografia

- 1) Ludwig H, Van Belle S, Schrijvers D, et al. *The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anemia in cancer patient.* Eur J Cancer 2004; 40: 2293-306.
- 2) Caro JJ, Salas M, Ward W, et al. *Anemia is an independent prognostic factor for survival in patients with cancer.* Cancer 2001; 91 (12):2214-21.
- 3) Socinski MA, Zhang C, Herndon JE, et al. *Combined modality trials of the Cancer and Leukemia Group B in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of factors influencing survival and toxicity.* Ann Oncol 2004; 15: 1033-41.
- 4) Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. *Randomized double-blind, placebo controlled trial of erythropoietin in non small cell cancer and disease related anemia.* J Clin Oncol 2007; 25 (9): 1027-32.
- 5) Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. *Venous Thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia.* JAMA 2008; 299 (8): 914-24.
- 6) Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. *Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis.* CMAJ 2009; 180: E65-E71.
- 7) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. *Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patient receiving chemotherapy: a systematic review.* J Clin Oncol 2007; 25: 3158 -3167.
- 8) Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. *EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours.* Eur J Cancer 2006; 42: 2433-2453.

Marinella Micol Mela

SC Oncologia Medica

Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

METASTASI OSSEE

L'osso rappresenta la terza sede più comune di metastasi, preceduto solo da polmone e fegato. Circa l'80% delle metastasi scheletriche è sostenuto dai tumori della mammella, della prostata, del polmone, del rene e della tiroide.

In Italia si stima un'incidenza annuale di metastasi ossee di circa 35.000 nuovi casi/anno, in costante aumento in relazione al prolungamento di sopravvivenza del malato oncologico grazie a terapie sempre più efficaci.

Sebbene qualsiasi osso possa essere sede di metastasi, lo scheletro assiale (cranio, rachide, coste

e bacino) è coinvolto più frequentemente di quello appendicolare.

Le metastasi ossee di tipo litico sono molto più frequenti di quelle addensanti o miste rappresentando circa i due terzi del totale.

Circa il 25% dei pazienti con interessamento scheletrico secondario rimane asintomatico e la diagnosi viene posta con esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore primitivo. Nel restante 75% le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di sintomatologia dolorosa generalmente intensa e di una serie di complicanze, definite eventi scheletrici correlati (SRE). Il dolore osseo neoplastico è di tipo profondo, persistente, localizzato e può essere determinato da varie componenti (ossea, neuropatica e/o viscerale).

Gli SRE sono, secondo le linee guida internazionali, la frattura patologica, necessità di radioterapia antalgica e chirurgia ossea decompressiva, la compressione midollare e l'ipercalcemia maligna. La frequenza degli eventi scheletrici dipende dalla natura osteolitica od osteoaddensante delle lesioni ossee, dalla loro sede e numero, dalla gestione e dal trattamento delle complicanze stesse. La compressione del midollo spinale in pazienti con malattia metastatica alla colonna vertebrale rappresenta un'emergenza medica che richiede un'immediata diagnosi e trattamento. Essa è dovuta alla pressione meccanica esercitata da masse tumorali che, in base alla localizzazione, sono classificate come extra o epidurali e intradurali.

Nelle metastasi epidurali il dolore posteriore è il sintomo comune di esordio cui seguono i segni tipici della mielopatia, quali deficit sensitivi (parestesia), disturbi motori (astenia, para o tetraplegia) e alterazioni del sistema nervoso autonomo (ritenzione urinaria, stipsi, impotenza). L'ipercalcemia è la più comune emergenza metabolica associata a tumore, potenzialmente fatale. Raramente rappresenta il sintomo d'esordio della malattia, mentre la sua prevalenza nei pazienti neoplastici è circa di 15-20/100.000.

Le neoplasie più frequentemente associate a ipercalcemia sono il carcinoma del polmone, della mammella, il mieloma, le neoplasie del distretto cervico-faciale, del rene e della prostata. Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia comprendono un'ampia varietà di segni e sintomi, la cui gravità dipende dalla rapidità di aumento del calcio ionizzato (più che dal valore in assoluto), le condizioni generali del paziente, le malattie intercorrenti, la gestione ed il trattamento. Ovviamente gli eventi scheletrici e la presenza del dolore peggiorano in maniera significativa la qualità di vita del paziente, riducendone l'autonomia funzionale e peggiorando il suo stato psico-emozionale. Vi è inoltre una correlazione diretta tra eventi scheletrici ed incremento della mortalità nel tumore della mammella, della prostata, del polmone.

Il goal del trattamento delle metastasi ossee è quello di alleviare la sintomatologia dolorosa, ripristinare la stabilità strutturale delle ossa danneggiate, oltre a ridurre e ritardare le complicanze scheletriche: gli approcci tradizionali per il trattamento del paziente affetto da metastasi ossee comprendono le terapie antineoplastiche (chemioterapie, terapia ormonale, terapie biologiche), radioterapia, chirurgia ortopedica, in associazione alle terapie di supporto o palliative.

Negli ultimi anni si stanno utilizzando i bifosfonati come opzione terapeutica efficace nella prevenzione delle complicanze scheletriche associate alle metastasi ossee.

I bifosfonati si legano alla componente minerale dell'osso; rilasciati dall'osso vengono poi inglobati negli osteoclasti vicini, inducendone l'apoptosi e riducendo di conseguenza il riassorbimento osseo.

Il trattamento delle metastasi ossee con bifosfonati si è dimostrato in grado sia di ridurre l'incidenza di eventi scheletrici con conseguente ridotta necessità di interventi ortopedici e/o radioterapici, sia di allungare in modo significativo il tempo alla comparsa del primo e/o di nuovi eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella, mieloma, carcinoma polmonare e prostatico. L'efficacia del trattamento è confermata inoltre dall'osservazione di una significativa riduzione del dolore e del consumo di analgesici e da un conseguente miglioramento del performance status. La più recente novità in termini di trattamento delle metastasi ossee riguarda l'impiego di Denosumab, un anticorpo monoclonale totalmente umano che bersaglia in maniera specifica il RANK Ligand, il regolatore essenziale degli osteoclasti, rappresentando quindi il primo esempio di target therapy nello spettro dei farmaci utilizzati per il trattamento delle metastasi ossee. Concludendo risulta chiaro che la gestione del paziente con metastasi ossee e delle sue complicanze rappresenta un problema centrale in oncologia e richiede un approccio multidisciplinare.

Bibliografia

- 1) Tubiana-Hulin M. *Incidence, prevalence and distribution of bone metastases*. Bone 1991; 12: 9-10.
- 2) Coleman RE. *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity*. Clin Cancer Res 2006; 12: 6243-6249.
- 3) Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, et al. *Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease*. Expert Opin Biol Ther 2006; 6:1333-1348.
- 4) Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. *Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates*. J Clin Oncol 2009; 27:1564-1571.