



SERVIZIO
SANITARIO
NAZIONALE



REGIONE
ABRUZZO

CORSO DI AGGIORNAMENTO OBBLIGATORIO PER MEDICI DI MEDICINA GENERALE ANNO 2015

LA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE ONCOLOGICO

A cura dell'Animatore di Formazione Ciancetta Sergio

INDICE

2	INTRODUZIONE ALLA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE NEOPLASTICO
4	IL DOLORE IN CORSO DI MALATTIA NEOPLASTICA
5	STRATEGIE NELLA GESTIONE DEL DOLORE NEOPLASTICO
7	TABELLE DI EQUIANALGESIA
8	LA GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI LEGATI AGLI OPPIOIDI
10	LA SARCOPENIA , VERSO LA CACHESSIA NEOPLASTICA.
11	IL PROBLEMA DELLA INSULINO RESISTENZA
12	LA NUTRIZIONE PARENTERALE (PROCEDURA DI CURA SIMULTANEA O PALLIATIVA)
14	L'ASCITE NEOPLASTICA
16	ASPETTI MEDICO-LEGALI CORRELATI ALL'USO DI SOSTANZE PSICOTROPE E STUPEFACENTI.
18	UN TUFFO NEL MONDO DEI FARMACI BIOLOGICI
21	LA CARDIOPATIA IATROGENA IN CORSO DI NEOPLASIA.
22	ASPETTI LEGISLATIVI DELLA GESTIONE INTEGRATA DEL MALATO NEOPLASTICO.
24	LE CURE SIMULTANEE
26	BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE ALLA GESTIONE INTEGRATA DEL PAZIENTE NEOPLASTICO.

Il primo grosso dilemma che si percepisce nell'affrontare la gestione integrata di un paziente oncologico è la **evidente assenza di linee guida**.

Questa affermazione, pronunciata nel bel mezzo di una foresta di PDTA, linee guida, raccomandazioni di vario tipo, forse è un po' forte ma non credo possa, purtroppo, essere smentita. Dalla nebulosa interpretazione della situazione deriva che il Medico di Medicina Generale, cimentandosi con la gestione di un cittadino affetto da neoplasia debba scomporre le varie componenti del quadro clinico personalizzando gli interventi da destinare al malato. Per la verità questo succede anche nelle patologie tradizionali: ad un paziente diabetico con comparsa di insufficienza renale, o che deve sottoporsi ad intervento chirurgico, dobbiamo sospendere la metformina. Ad un paziente glaucomatoso con BPCO dobbiamo essere attenti nell'uso del cortisone. Ad un paziente con il QTc lungo rifletteremo un attimo sulla terapia antidepressiva da prescrivere e così via. Questi aspetti fanno parte del bagaglio culturale di tutti i MM GG. Nel paziente neoplastico il problema si amplifica in maniera evidente e spesso aspetti considerati secondari, ad esempio il dolore, la sarcopenia, gli effetti collaterali da farmaci, pongono problemi gestionali che diventano prioritari poiché finiscono col coinvolgere la qualità di vita, l'autonomia, pregiudicando la sopravvivenza stessa del paziente.

Il primo problema è sicuramente il tipo e la localizzazione della neoplasia.

Il successivo è rappresentato dalle dimensioni e/o dallo stadio.

Poi l'eventuale indicazione chirurgica, quindi l'intervento.

A seguire, in ordine sparso:

L'età della persona colpita (mai dimenticare questo fattore)

Il sesso.

La situazione socio-familiare ed economica.

Il dolore che si manifesta (con tutti i suoi aspetti).

Le patologie associate (preesistenti e intercorrenti).

La progressione neoplastica (che modifica la prognosi e la terapia).

La terapia antineoplastica (classica, biologica, radioterapica).

La gestione degli effetti collaterali dovuti alla terapia.

Lo stato nutrizionale.

Le variazioni di trattamento rispetto allo stadio.

Le cure palliative per i terminali.

Le cure simultanee.

Gli aspetti certificativi e medico-legali (ultimi ma non meno importanti).
La scelta del modello d'assistenza (Ricovero, ADI, cure domiciliari dirette, le varie reti , Ex art 26, Hospice, cure palliative, ecc..).

Per ognuna di queste situazioni esistono delle linee guida che aiutano nella gestione, ma sono , per così dire , protocolli “longitudinali” , che applicano al decorso e alla evoluzione dell'evento, la relativa terapia. La integrazione da parte del MMG prevede necessariamente una valutazione “trasversale” che tenga conto contemporaneamente degli aspetti sopra elencati. Ad esempio , per calarsi nella realtà quotidiana, l'intercettazione di uno stato di carenza nutrizionale può ritardare, o comunque modificare una sindrome sarcopenica e ipocinetica, esponendo meno alla comparsa di lesioni da decubito, aiutando ad affrontare la chemioterapia, contrastando la tendenza frequente alla anemizzazione, limitando l'astenia che accompagna il dolore totale del neoplastico.

A semplice scopo didattico cercherò di scomporre i vari aspetti della situazione clinica del paziente neoplastico. Ovviamente tralascierò per motivi di tempo le situazioni legate a neoplasie specifiche di cui parlerò durante il corso il nostro docente di contenuto con particolare riguardo alle terapie convenzionali e innovative. Questo argomento è poco conosciuto dal MMG e in seguito esporrò alcune nozioni sui farmaci biologici che hanno aperto un nuovo capitolo nella gestione di molte patologie. Penso sia utile introdurre questo argomento, per la gestione a domicilio di questi pazienti, sia per gli effetti collaterali che gravano sull'uso dei biologici, sia per l'aspetto farmacoeconomico che creano evidenti problemi di sostenibilità dei sistemi sanitari per il loro altissimo costo.

La integrazione da parte del MMG si configura su alcuni aspetti tralasciati dalla gestione ospedaliera e mi cimenterò su questi argomenti :

- la gestione del dolore con particolare riguardo agli effetti collaterali della terapia e al suo incidere sulla qualità di vita del paziente .
- Gli effetti collaterali della chemioterapia convenzionale e innovativa.
- Lo stato nutrizionale .
- Le cure simultanee e le cure palliative.

IL DOLORE IN CORSO DI MALATTIA NEOPLASTICA

Il dolore da cancro resta tuttora un sintomo ad elevato impatto epidemiologico, diffuso e di difficile gestione . la sua presenza influenza negativamente l'autonomia del malato sia per l'aspetto fisico che per quello emozionale . Gli studi condotti sull'argomento sono molto disomogenei per la coesistenza di fattori appena elencati , soprattutto per la difficoltà determinata da popolazioni di malati in differente stadio, numero di malati, metodologia di studio (si pensi alla stadiazione del dolore effettuata in base a criteri soggettivi riferiti dallo stesso paziente in cui il vissuto influisce sulla valutazione e relativa registrazione del dato). Una recente revisione sistematica che prende in considerazione gli studi effettuati negli ultimi 40 anni ha chiarito relativamente il problema riguardo alla prevalenza del sintomo in relazione allo stadio della malattia (4)

Studi	pazienti	stadio	Dolore moderato %	Dolore severo %
7	756	Trattamento curativo	33 (21-46)	non rip
7	1408	Trattamento avanzato	59 (44-73)	36
22	9763	Fase avanzata/metastatica/terminale	64 (58-69)	45
16	8088	Popolazioni miste di tutte le precedenti	53 (43-63)	31

Tratto da : (17)

Van Den Beuken-van Everdingen MHJ De Rijke JM , Kessel AG. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 Years. Ann. Oncol 2007, 18 : 1437-49

Dal punto di vista dell'epoca di insorgenza dobbiamo dire che il sintomo dolore può anticipare , accompagnare , riannunciare , aggravare il quadro clinico collegato all'evento neoplastico. Infatti può presentarsi:

- ❖ come prima manifestazione di una neoplasia che si sta annunciando.
- ❖ Può rappresentare un segno di ripresa e/o progressione.
- ❖ Semplicemente può associarsi , con esacerbazioni o meno, alla malattia di base.
- ❖ Può essere prodotto dagli stessi operatori durante i processi di cura. Effetti iatrogeni da radioterapia, chemioterapici, chirurgia

Alla origine della comparsa dobbiamo considerare vari fattori che poi modificheranno il nostro comportamento sulle decisioni da prendere e sugli altri operatori e/o Colleghi da

coinvolgere.

Il dolore si potrà attribuire ad una compressione o irritazione per:

- ❖ infiltrazione di strutture nervose
- ❖ irritazione di tessuto osseo per localizzazione metastatica ossea
- ❖ occupazione di aree parenchimatose da parte di metastasi.
- ❖ Occlusioni intrinseche o compressioni estrinseche a carico di intestino, bronchi, arterie, vene, ureteri, ecc.

STRATEGIE NELLA GESTIONE DEL DOLORE NEOPLASTICO

La scala analgesica OMS, formulata nel 1986 rimane la pietra miliare della scelta terapeutica nelle terapie del dolore. Essa prevede :

- DOLORE LIEVE. Uso di FANS e paracetamolo, più o meno adiuvanti in caso di dolore lieve.
Farmaci del primo gradino.
- DOLORE LIEVE-MODERATO. Uso di oppioidi deboli più o meno adiuvanti nel caso di persistenza del sintomo eventualmente associati a farmaci del primo gradino.
Farmaci del secondo gradino.
- DOLORE MODERATO-SEVERO. Uso di oppioidi forti più o meno adiuvanti, associati o meno a farmaci del primo gradino.
Farmaci del terzo gradino.

E' da ricordare che per i farmaci del secondo gradino, e direi anche per quelli del primo, esiste un effetto "tetto" oltre il quale peggiora l'indice terapeutico aumentando il danno da effetti collaterali senza un apprezzabile miglioramento del sintomo.

Cosa è cambiato dai tempi della raccomandazione OMS rispetto alle raccomandazioni attuali condivise e supportate dalla letteratura? (8)

Somministrazione ad orari fissi (non bisogna attendere la ricomparsa del dolore), con la eventuale previsione di somministrazione di farmaci al bisogno.

Il farmaco va somministrato per via orale. Con questa affermazione si intende una via comunque meno invasiva e accettata dal paziente. In questo senso va ricompresa anche la comoda e accettata somministrazione transdermica.

Individualizzare e dettagliare le dosi in base alle caratteristiche del paziente e agli effetti collaterali.

Tra le osservazioni critiche che si sono susseguite nei confronti delle raccomandazioni OMS è bene ricordare che non sempre è necessario iniziare dal primo gradino. In caso di manifestazione di dolore moderato-severo all'esordio si può intervenire direttamente con farmaci del secondo o terzo gradino qualora si ritenga opportuno.

Un'altra critica è stata mossa a questa impostazione: la terapia va applicata in base alla intensità del dolore senza tenere conto dei meccanismi patogenetici che lo generano. Da questo punto di vista bisogna ricordare che comunque per ogni gradino è prevista la associazione con adiuvanti che vanno a contrastare appunto il meccanismo patogenetico del dolore. Infatti i farmaci adiuvanti non hanno un effetto specificamente analgesico ma, in relazione al meccanismo patogenetico possono contribuire a

raggiungere l'analgesia: esempi sono rappresentati dall'uso, previsto ad ogni gradino, di anticonvulsivanti, antidepressivi, glucocorticoidi, antispastici, miorilassanti, ecc.

Esiste di fatto una confusione in letteratura . Numerosi sono i trial clinici che eseguono varie comparazioni tra:

oppioidi deboli del secondo gradino e placebo;

tra FANS e oppioidi deboli;

tra oppioidi deboli con aggiunta o meno di paracetamolo.

La maggior parte degli studi ha il difetto di una scarsa qualità metodologica, di una breve durata, di una scarsità numerica.

Va detto che questi studi sono effettuati su pazienti che cambiano repentinamente il quadro clinico, che nel contempo sono sottoposti a terapie chirurgiche palliative, a trattamenti chemioterapici, in condizioni nutrizionali scadenti. E' molto difficile pertanto avere direttive unanime e condivise e questo è uno dei motivi per cui all'inizio di questa breve trattazione ho provocatoriamente affermato che non abbiamo linee guida nonostante la copiosa letteratura in merito. Forse in questo ambito il buon senso e la pratica clinica aiutano maggiormente rispetto alle pur valide raccomandazioni delle società scientifiche.

Infatti, ad una domanda di questo tipo che è quasi la regola per il MMG al letto di un neoplastico con dolore , ecco la risposta delle linee guida AIOM:

La domanda:

Il trattamento del dolore da cancro lieve-moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al secondo scalino WHO, come tramadolo o codeina?

La risposta:

per i pazienti con dolore da moderato a severo o per quelli, il cui dolore non è adeguatamente controllato dai FANS o dal paracetamolo, dati regolarmente per os, l'aggiunta di un oppioide del II scalino (es codeina o tramadolo) potrebbe raggiungere un buon sollievo del dolore senza manifestazione di fastidiosi effetti collaterali. Alternativamente l'aggiunta di un oppioide del terzo scalino (morfina, ossicodone), a basse dosi potrebbe essere preso in considerazione invece di tramadolo e codeina.

Per chiarire meglio i problemi relativi alla scelta di una terapia del dolore , nell'ambito degli scalini della OMS è bene tener presenti i seguenti concetti.

- ❖ Effetto tetto
- ❖ Equipotenza antalgica
- ❖ Emivita antalgica.
- ❖ Tolleranza
- ❖ Costi.
- ❖ Dipendenza
- ❖ Effetti collaterali

Di effetto tetto abbiamo appena parlato e tale problema esiste per oppioidi deboli (tramadolo, codeina, fortradolo) e per i FANS. Il fenomeno è dovuto in pratica alla saturazione recettoriale . Tale meccanismo non si verifica con gli oppioidi forti, con i quali aumentando la dose esiste una lineare risposta antalgica . Ovviamente anche gli effetti collaterali saranno maggiori, ma di questo parleremo a parte tra poco.

L'equipotenza antalgica è un concetto aleatorio, senza una reale base scientifica codificata.

Serve in maniera orientativa quando, volendo cambiare principio attivo, nell'ambito della stessa classe esiste una equipotenza a differenti dosaggi. Nel campo della analgesia è un concetto utile quando si decide, ad esempio, di intraprendere una rotazione degli oppioidi. Questo concetto di equipotenza esiste, e lo sappiamo bene, anche per altre classi di farmaci. Si pensi ai glucocorticoidi dove analogamente all'equipotenza esiste anche il problema della differente emivita oltre alla diversa attività nell'edema e nella infiammazione.

Cambiare oppioide in corso di terapia antalgica rappresenta una delle soluzioni da considerare quando il raggiungimento di una dose massima non sortisce effetti desiderati o gli effetti collaterali risultano non tollerati dal paziente.

Le dosi riportate in tabella sono indicative e variabili in base al peso e alle condizioni generali del paziente (funzionalità epatica e renale), peso, terapie contestuali, ecc.

Principio attivo	Inizio di azione	Durata di azione	Equivalenza del principio attivo a 60 mg die di morfina orale
Buprenorfina transdermica	12 - 24 ore anche in dipendenza della dose	72 ore	35 µg/ ora
Fentanil transdermico	12 - 24 ore	72 ore, può ridursi l'efficacia prima di tale tempo	25 µg/ ora

Piccolo ricordo sulla equianalgesia.

Il fattore di conversione usato in moltiplicazione dà la dose di morfina equianalgesica del derivato. La dose attuale di morfina diviso il fattore di conversione esprime la dose del derivato equianalgesico (dati comunque indicativi per ampia variabilità)

Oppiaceo	Via di sommin. + dose	Fattore di conversione
morfina	Os mg /24 ore	1
Morfina	Sc im mg /24 ore	2 - 3
Morfina	Peridurale	30
Ossicodone	Os mg /24 ore	2
idromorfone	Os mg/ 24 ore	5
Idromorfone	Peridurale mg /24 ore	150
Fentanyl	TTS µg/h	2.4
Buprenorfina	TTS µg/h	1.7

L'emivita antalgica esprime il tempo di dimezzamento della potenza antalgica. Determina in pratica la frequenza delle somministrazioni. E' bene ricordare che l'emivita antalgica non corrisponde all'emivita plasmatica di un analgesico (ma anche in altre classi di farmaci). I due tempi corrispondono per la morfina ma non per altri analgesici ed è di circa quattro ore.

La tolleranza è il fenomeno per cui si rende necessario aumentare la dose per avere lo stesso effetto antalgico. Da non confondere con la tachifilassi che implica invece l'aumento della frequenza nelle somministrazioni per aumentata metabolizzazione del farmaco da parte dei nostri sistemi enzimatici.

Il problema del costo è sicuramente rilevante come in tutte le scelte terapeutiche in campo medico. Questo argomento esula comunque dall'argomento principale di questo corso e non è facile in campo della analgesia nel dolore neoplastico. Al già complesso equilibrio che bisogna raggiungere considerando i parametri di tollerabilità, tossicità, efficacia, è difficile inserire la componente costo. Si tratta di pazienti complessi, spesso critici, variabili frequentemente nel quadro clinico ed è comunque prioritaria quella che gli anglosassoni chiamano "effectiveness". In pratica bisogna tener presente la differenza tra efficacia di un farmaco che rappresenta la sua capacità di produrre un effetto desiderato e questo rappresenta un parametro ideale riguardante il suo uso in condizioni "ideali" appunto. Il termine effectiveness è molto più complesso e in medicina valuta la sua realizzazione nella pratica clinica con il raggiungimento dell'obiettivo desiderato. Anche qui cade il discorso delle linee guida che fanno riferimento a situazioni stabilizzate e codificate attraverso studi randomizzati e controllati (RCT) e/o a metanalisi che derivano comunque da RCT (11).

Due parole tranquillizzanti vanno spese per il temuto problema della dipendenza e la correlata tolleranza. In uno studio clinico, condotto su 11884 pazienti affetti da dolore trattato con oppioidi, solo 4 hanno sviluppato dipendenza tale da richiedere supporto medico e psicologico (12) (14), per cui questi farmaci sono da ritenere sicuri da questo punto di vista. Va sfatato anche un altro mito che è quello della depressione respiratoria. Anche qui un grosso studio ha dimostrato l'inesistenza del problema (13).

LA GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI LEGATI AGLI OPIOIDI.

Si tratta di un problema con cui spesso il MMG ha a che fare: in caso di comparsa di effetti collaterali per terapie condotte a domicilio, anche se prescritte da colleghi specialisti, veniamo interpellati e ci troviamo a gestire l'evento.

Ricordiamo che i principali effetti collaterali da oppioidi sono :

La stipsi . La sedazione . Depressione respiratoria. Delirium. Prurito.

Stipsi

La raccomandazione iniziale è quella classica (6):
riduzione della dose nei casi di farmaci somministrati per via sistemica
trattamento sintomatico dell'effetto avverso
rotazione degli oppioidi
sostituzione della via di somministrazione sistemica.

Secondo le linee guida dell'AIOM (8) è raccomandabile l'uso profilattico di lassativi per controllare la frequente incidenza di stipsi in corso di terapia con oppioidi. Anche l'uso di naloxone, eventualmente associato a ossicodone è

raccomandato in caso di stipsi anche se per quest'ultima associazione la raccomandazione è meno forte. Il metilnaltrexone, antagonista dei recettori μ degli oppioidi è stato ultimamente indicato (9) come farmaco per la stipsi ostinata associata agli oppioidi, in associazione con i lassativi. Per quanto riguarda la scelta dei lassativi, esistono molti studi in proposito ma nessuno di questi ha dimostrato superiorità di un presidio rispetto ad altri, per cui la scelta è a carico del medico e dal rilievo empirico del risultato clinico (7).

La nausea e il vomito da oppioidi

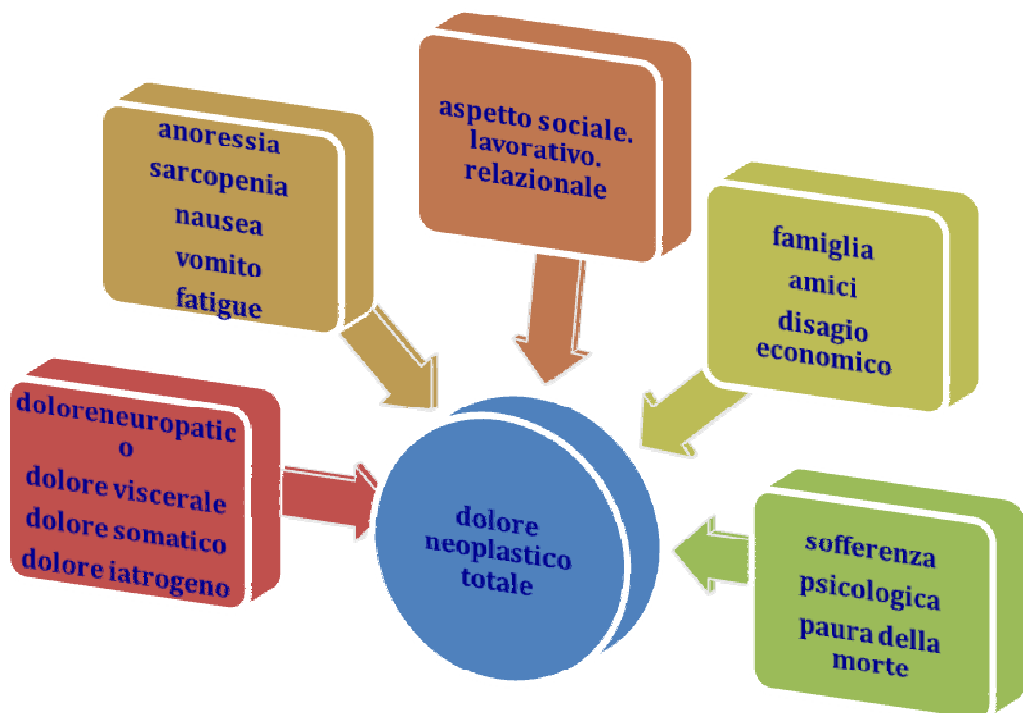
Anche per questo effetto collaterale gli studi sono pochi e contrastanti. I farmaci proposti sono quelli che conosciamo e abbiamo in uso. La raccomandazione principale, come per la stipsi, è quella di agire precocemente nel trattamento. Metoclopramide e aloperidolo sono i farmaci più consigliati dalle linee guida, a seguire eventuale uso degli antagonisti dei recettori μ per gli oppioidi e antagonisti per il recettore 5-HT₃ (popolazione recettoriale per la serotonina) come ondasetrone e ganisetron

Il dolore potrà anche presentarsi come semplice (si fa per dire) sindrome paraneoplastica.

Questo è sicuramente un aspetto molto interessante, ancora all'inizio poiché coinvolge la ricerca medica di base per le sue implicazioni biochimiche e ultrastrutturali con il fine di correlare fini alterazioni cellulari alla clinica delle cure palliative e della terapia del dolore. Alla base del problema è lo stato infiammatorio del malato che produce citochine infiammatorie e la interazione tra le citochine prodotte dal malato e quelle prodotte dalla neoplasia. Senza entrare nel merito squisitamente biochimico possiamo affermare che clinicamente questo evento produce due grossi problemi che stanno alla base di quella che diventerà la cachessia neoplastica e che inizialmente, didatticamente possiamo introdurre come :

1. Carenza nutrizionale
 - a) disturbo della alimentazione
 - b) anoressia
 - c) sarcopenia del paziente.
 - d) Cachessia

2. concetto del dolore neoplastico totale



L'infiammazione come comune denominatore delle malattie croniche

Alterazioni ormonali

Alterazioni del tessuto muscolare

LA SARCOPENIA , VERSO LA CACHESSIA NEOPLASTICA.

Il muscolo è un organo. Diventa bersaglio della situazione infiammatoria. Come organo risente di patologie sistemiche.

Qualsiasi malattia , cronica o acuta ; produce un aumentato turn over delle proteine creando una situazione di malnutrizione che si caratterizza con la sarcopenia inizialmente e che porta alla cachessia successivamente . Questa situazione produce stato di disabilità da parte del paziente che diventa a rischio di caduta .

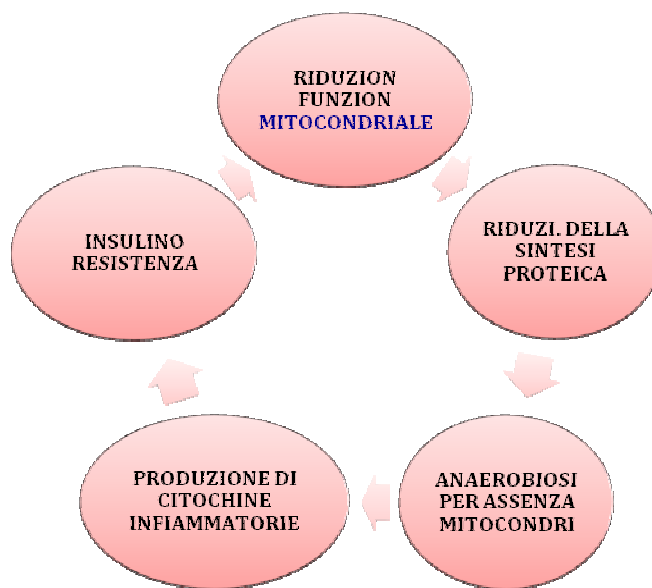
vorrei soffermarmi un poco sul problema del muscolo e sulla importanza del muscolo al quale si dà spesso un significato "passivo", nel senso che si pensa spesso che l'ipotrofia, dovuta alla carenza nutrizionale riduce il potere contrattile e la forza. Oggi sappiamo che esiste una funzione metabolica dell'organo che produce aminoacidi e substrati necessari l'omeostasi di tutto l'organismo, anche per il signor cervello. Questo succede , per la cute e l'intestino.

Ho affermato all'inizio del paragrafo : il muscolo è un organo. Questa affermazione fa pensare all'intestino, alla cute . Il muscolo, la cute, la mucosa intestinale sono organi e come tali il

danno a loro carico si ripercuote a livello sistemico, non solo per la mancata funzione principale quale assolvono (protezione, filtro, selezione), ma per la mancata produzione di sostanze cui sono adibiti come organi.

Ma soffermiamoci al muscolo come organo .

Pensiamo innanzi tutto che tutte le patologie croniche, quindi anche lo stato neoplastico, sono contraddistinte da insulino-resistenza. L'insulino-resistenza riduce le sintesi poiché l'ormone pancreatico ha sì la funzione di permettere la utilizzazione del glucosio ma spesso dimentichiamo la sua funzione stimolante nella sintesi proteica che si esplica attraverso la produzione della sintesi endocellulare dei mitocondri.



IL CANE CHE SI MORDE LA CODA NEL PROBLEMA DELLA INSULINO-RESISTENZA.

il muscolo è quindi un organo . Dopo sei ore di inattività si presenta uno stato di insulino-resistenza , cioè si passa ad uno stato catabolico da uno fisiologicamente anabolico.

Circa l'80 % delle proteine muscolari sono quelle contrattili. La prima funzione che ci disturba è quindi la debolezza muscolare che accompagna lo stato infiammatorio. La riduzione dell'anabolismo riduce quindi la contrattilità.

Altra funzione importante delle cellule muscolari è rappresentato dalla produzione di glutamina importante aminoacido che rappresenta il substrato di cellule deputate alla immunità. Linfociti e monociti necessitano di glutamina per la funzione chemiotattica. Altri aminoacidi prodotti dai muscoli vengono utilizzati dal cervello come precursori dei neurotrasmettitori. Così come il triptofano che è precursore delle serotonina. La tirosina come precursore della noradrenalina. L'istidina che genera l'istamina. Lo stesso meccanismo avviene a livello cardiaco , dove il substrato aminoacidico prodotto dai muscoli viene utilizzato a fini metabolici. In pratica il muscolo rappresenta il 45 % del peso del nostro corpo, possiede il 75 % delle riserve glucidiche e il 50 % delle riserve proteiche di cui disponiamo. Il patrimonio proteico del muscolo viene poi utilizzato per la gluconeogenesi in caso di richiesta di fabbisogno calorico.

LA NUTRIZIONE PARENTERALE (PROCEDURA DI CURA SIMULTANEA O PALLIATIVA)

La nutrizione parenterale (NP) possiamo intenderla e attivarla come supporto nutrizionale in corso di chemioterapia, quando sono in corso ancora terapie specifiche contro la neoplasia, o come procedura da utilizzare quando il soggetto, per svariati motivi non riesce ad alimentarsi e va inesorabilmente incontro a stato di disidratazione e cachessia esponendosi a tutte le complicanze legate a tale situazione.

Definizioni e tipologie di NP

La **nutrizione parenterale (NP)** è la somministrazione di nutrienti per via endovenosa.

La **nutrizione parenterale totale (NPT)** indica la somministrazione di nutrienti in quantità sufficienti a mantenere lo stato di salute e, quando necessario, a favorire la ripresa.

La **nutrizione parenterale parziale (NPP)** viene utilizzata per integrare la quota calorica giornaliera nei pazienti con difficoltà soggettive ad alimentarsi (anziani, allettati, pazienti neurologici etc)

Le soluzioni per la NP possono essere somministrate attraverso una **vena centrale** (NP centrale) o **periferica** (NP periferica) L'uso principale della NP riguarda la prevenzione della malnutrizione e la sua indicazione più importante è il bisogno di supporto nutrizionale nei pazienti con ridotto assorbimento intestinale

Scopo primario delle varie tecniche di NP è fornire per via venosa le soluzioni nutritive necessarie per il mantenimento o il recupero di un buon stato di nutrizione, qualora la via orale o la NE siano inadeguate o controindicate

I pazienti che mostrano una grave denutrizione calorico-proteica sono candidati a una NPT, che ha come obiettivo principale l'arresto del catabolismo proteico e l'avvio di una fase anabolica.

indicazioni alla NPT

-inabilità dell'assorbimento intestinale:

- resezioni oltre il 70%
 - fistole ad alta portata
 - alterazioni motilità
 - bowel rest

-grave malnutrizione in chirurgia maggiore

-catabolismo di grado elevato

-radio e chemioterapia

-pancreatite acuta

rischio transitorio di malnutrizione:

- apporti inadeguati
- perdite aumentate
- dispendio calorico elevato

-supporto perioperatorio

-lieve malnutrizione

-difficoltà nella cateterizzazione centrale

In passato si riteneva che mettere a riposo l'intestino utilizzando la NP fosse una misura indispensabile nel trattamento di numerose patologie intestinali gravi

Una NPP a breve termine può essere somministrata attraverso una vena periferica se la maggior parte dell'apporto energetico viene fornito per mezzo di soluzioni isotoniche contenenti lipidi

La NPT a lungo termine, che impiega il glucosio come nutriente principale, necessita di un accesso venoso centrale, in modo che la soluzione ipertonica somministrata possa diluirsi rapidamente in un sistema a flusso elevato. Il **sito di prima scelta** per l'infusione attraverso una via centrale è la **vena cava superiore** raggiungibile dalla vena succlavia oppure dalla vena giugulare interna

Oltre alle indicazioni che il MMG deve conoscere penso sia importante ricordare, in tema di gestione integrata, che la nutrizione parenterale può presentare delle complicanze che possiamo distinguere in :

- Meccaniche
- Vascolari
- Infettive
- Metaboliche
- gastrointestinali

COMPLICANZE MECCANICHE

L'inserimento del catetere venoso centrale può ledere le strutture locali provocando pneumotorace, danni al plesso brachiale, puntura dell'arteria succlavia e carotide, emotorace, danni al dotto toracico e chilotorace

COMPLICANZE VASCOLARI

Durante o dopo l'introduzione può verificarsi un'embolia gassosa se la connessione tra il catetere e il deflussore non è adeguatamente assicurata

Il catetere può occludersi per trombosi o precipitazione di Sali di elettroliti e non è rara la trombosi della succlavia.

COMPLICANZE METABOLICHE

Molte sono causate da inappropriata somministrazione dei nutrienti che risulta in un eccesso, un difetto o entrambi

Una **somministrazione eccessiva** di nutrienti può causare **eccesso di acqua e sodio** (sovraccarico di liquidi), **glucosio** (iperglicemia, coma iperosmolare non chetosico), **aminoacidi** (iperammoniemia, azotemia), **lipidi** (ipertrigliceridemia, pancreatite), e **calcio** (ipercalcemia, pancreatite, calcoli renali)

Anche L'**iperglicemia** è una complicanza comune della NP, è associata ad alterazioni della funzione leucocitaria e del sistema del complemento ed a un aumentato rischio di infezioni quando la glicemia supera i 200 mg/dl

In pazienti che ricevono una NPC a lungo termine (>3 mesi) sono state osservate **alterazioni del metabolismo osseo** che possono manifestarsi in forma asintomatica ma con evidenza radiologica di demineralizzazione, dolore osseo o fratture

Le cause non sono note, ma sono stati proposti meccanismi tra cui la tossicità da vitamina D e il bilancio negativo del calcio causato dalla calciuria indotta dagli aminoacidi

COMPLICANZE INFETTIVE

La **sepsi** correlata al catetere è la complicanza più frequente e pericolosa per la vita dei pazienti in NPC

Le infezioni del catetere possono essere causate dall'ingresso di microrganismi nel punto di uscita del catetere stesso, contaminazione nei raccordi dei deflussori, diffusione da altri siti di infezione

La sepsi correlata al catetere nei pazienti in NPC è più comunemente causata da *Stafilococcus epidermidis* e *Stafilococcus aureus*, ma nella NPC a lungo termine bisogna anche considerare *Enterococcus*, *Candida*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*.

COMPLICANZE GASTROINTESTINALI

Le alterazioni epatiche sono le complicanze più comuni, più frequenti e più severe nei bambini rispetto agli adulti

Molte delle anomalie epatiche in pazienti sottoposti a NPC potrebbero essere causate da fattori clinici non correlati all'uso della NPC in sé

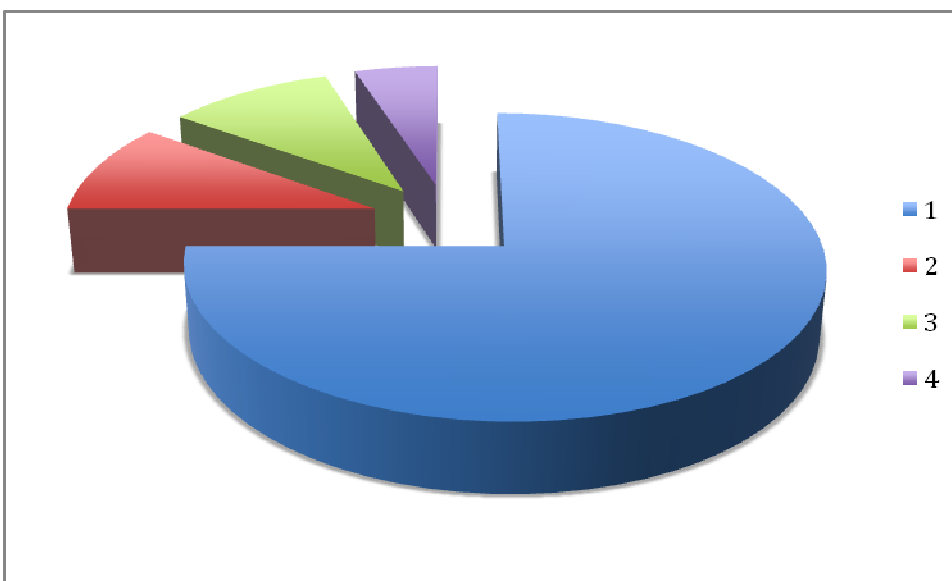
La maggior parte delle complicanze si verifica entro 4 settimane dall'inizio della NPC, ma possono comparire anche dopo 16 settimane

Le complicanze epatiche includono alterazioni sia biochimiche (aumento delle transaminasi e della fosfatasi alcalina), sia istologiche (steatosi, colestasi, fibrosi, cirrosi)

L'ASCITE NEOPLASTICA.

Altro importante problema con il quale il MMG ha a che fare in assistenza domiciliare è l'ascite neoplastica.

L'ascite neoplastica rappresenta la seconda causa di ascite dopo la cirrosi epatica che rappresenta il 75 % del totale delle asciti (1 del grafico). Seguono con una prevalenza del 10% le patologie tumorali e patologie renali e pancreatiche "(2 e 3 del grafico) . Il restante 5% rappresenta la prevalenza dell'ascite in corso di scompenso cardiaco



L'ascite neoplastica può verificarsi in corso di vari tumori con la seguente percentuale anche se i dati sono discordanti nelle varie casistiche.

Carcinoma ovarico	25 - 37%
Carcinoma mammella	3-16 %
Carcinoma stomaco	13-18 %
Carcinoma del colon retto	13 %
Carcinoma del pancreas e vie biliari	13- 18 %
Altri	11 %
Sede occulta	9 %

Le complicanze più frequenti sono rappresentate da infezione batterica a causa di una riduzione delle difese immunitarie e della riduzione del complemento nel liquido ascitico.

Altra temibile complicanza è la comparsa della sindrome epatorenale.

La patogenesi è più complessa di quella della cirrosi : la produzione di liquido deriva sia dall'aumentato afflusso che dall'aumentato efflusso.

C'è infatti una invasione diretta della cavità peritoneale da parte delle cellule neoplastiche a cui si aggiunge la ipertensione portale o la compressione della vena cava, in relazione anche alla localizzazione primitiva della neoplasia . Purtroppo rappresenta un sintomo precoce o iniziale del 54 % dei pazienti neoplastici ed è un evento collegato a prognosi infausta a breve scadenza che comporta attivazione di cure a solo scopo palliativo, domiciliari o presso hospice . La sopravvivenza mediana dopo comparsa di ascite non supera i sei mesi e differisce in base alla neoplasia primitiva.

Sede della neoplasia	Sopravvivenza mediana in mesi
ovaio	10- 24
Mammella	1 - 6
Gastrointestinale	1 - 3
Primitivo occulto	1 - 3

L'ascite neoplastica rimane quindi un problema di difficile gestione , sia per il medico di Medicina Generale, sia per il collega Oncologo. Le varie terapie classiche, sia mediche, a base di diuretici, albumina; sia invasive, Shunt porta-cava con applicazione di drenaggi; producono scarsi risultati e non modificano sostanzialmente la prognosi del paziente.

Negli ultimi anni l'uso dei farmaci biologici si è esteso anche al trattamento dell'ascite neoplastica migliorando sensibilmente la prognosi dei pazienti trattati . Il trattamento prevede infusione di un farmaco biologico in cavità peritoneale, dopo paracentesi, viene ripetuto a distanza di due giorni per un periodo di venti giorni e agisce su carcinomi EpCAM* positivi (15) che possono essere di origine ovarica, gastrica, mammaria, coloretale, pancreatico. Il farmaco si chiama Catumaxomab e la sua infusione in peritoneo produce un notevole allungamento degli intervalli di recidiva dell'ascite con miglioramento della qualità di vita residua del paziente. Le condizioni cliniche del paziente devono ancora essere accettabili (BMI > 17/ m2 , Karnowski > 60).

- l'antigene EpCAM è di origine panepiteliale e risulta più o meno espresso, come si è già detto, in molti carcinomi che si accompagnano alla comparsa di ascite neoplastica. Per comprendere meglio questo problema e in sintesi bisogna fare riferimento alle nuove vedute sulla cascata metastatica dei tumori epiteliali. In pratica i tumori epiteliali rilasciano Cellule Tumorali Disseminate (DTC) che si individuano nel midollo osseo e Cellule tumorali Circolanti (CTC) che sono rilevabili , con tecniche complesse, nel sangue periferico e sono capaci di

invadere il sistema linfatico, di cui il peritoneo, come sappiamo , è particolarmente ricco. Queste ultime sono cellule ad alta adesività che colonizzano tessuti dando origine a progressione metastatica della malattia neoplastica. Queste cellule che esprimono l'antigene EpCAM rappresentano l'obiettivo del Catumaxomab.

ASPETTI MEDICO-LEGALI CORRELATI ALL'USO DI SOSTANZE PSICOTROPE E STUPEFACENTI.

L'uso di sostanze stupefacenti e la guida del veicolo costituiscono un aspetto rilevante e controverso nella nostra legislazione a riguardo . L'Articolo 187 del Codice della strada prevede e norma il reato di " guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti" . Questo reato , cioè il fatto di guidare , diventa una aggravante perché ridetermina la pena in caso di omicidio colposo e/o di lesioni personali gravi o gravissime causate da soggetto in stato di intossicazione da sostanze psicotrope o stupefacenti. Il dato da rilevare per la nostra attività di prescrittori, nella gestione del dolore , è che NON c'è distinzione tra uso illecito e uso terapeutico di sostanza.

L'articolo 187 prevede in realtà due differenti reati:

" guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti".

"il rifiuto ingiustificato di sottoporsi a test per l'accertamento".

Nel caso nostro il problema riguarda il primo reato che per configurarsi deve prevedere due eventi alla base:

1. Essere alla guida di un veicolo.
2. Presenza di alterazione da sostanze psicotrope(una alterazione può anche derivare da uno stato d'animo, da una malattia, da altri trattamenti farmacologici subiti, da procedure diagnostiche, ecc.).

In altre parole, come evidenziato da una sentenza di Cassazione, non è sufficiente , per integrare questo reato, aver assunto sostanze psicotrope o stupefacenti. E' infatti necessario dimostrare che tale assunzione abbia determinato alterazione psico-fisica.

Cosa sono le sostanze psicotrope e quali quelle stupefacenti ?

Spesso i due termini vengono usati come sinonimi soprattutto in relazione al loro effetto finale che si manifesta in maniera simile dal punto di vista sintomatologico determinando talvolta alterazione psico-fisica. L'uso di alcuni principi destinati al controllo del dolore non è finalizzato a provocare una alterazione volontaria della coscienza, ma a sfruttare il meccanismo biochimico di controllo della sintomatologia dolorosa in caso, ad esempio di patologia neoplastica o per attenuare gli effetti collaterali di una chemioterapia o ridurre il dolore provocato da una procedura diagnostica invasiva.

Le tabelle che elencano sostanze psicotrope e stupefacenti sono pubblicate come allegato della legge del 09 ottobre del 1990 n° 309. In verità la normativa è precedente ma le tabelle sono consultabili richiamando la legge menzionata. Le tabelle sono uno strumento dinamico, continuamente aggiornato e spesso modificato dal Ministero della Salute. . Con il Decreto del 20 03 2014 n 36, convertito in legge del 16 maggio 2014 sono state apportate delle modifiche al testo unico citato (309/1990). Tale modifica nasceva a seguito di una sentenza della Corte Costituzionale del 2014 che ripristinava illeciti sanzionatori relativi all'uso di sostanze psicotrope. Le tabelle I e III prevedono le sanzioni maggiori. La II e la IV le sanzioni minori.

In pratica

- nelle tabelle I e III sono ricomprese le c.d. "droghe pesanti" quali l' oppio e suoi derivati, le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante da queste estraibili, le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante, le sostanze di tipo barbiturico ad effetto ipnotico e sedativo nonché ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ed abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica nell'assuntore.
- Le tabelle II e IV contengono le c.d. "droghe leggere" (es. cannabis indica e i prodotti da essa ottenuti - i.e. marijuana, olio di hashish) e le preparazioni che contengono le sostanze in esse indicate.
- Nella tabella IV sono comprese attualmente anche le benzodiazepine. Sono comunque sostanze di corrente impiego terapeutico, per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica e psichica di intensità e gravità minori rispetto a quelle delle tabelle I e III;
- La tabella V elenca le preparazioni contenenti le sostanze indicate nelle tabelle I, II, III e IV quando, per la loro composizione qualitativa e quantitativa e per le modalità del loro uso, non presentano rischi

di abuso e, pertanto, non devono essere assoggettate alla disciplina (penale) delle sostanze con cui vengono prodotte

In pratica la tabella V presenta le stesse sostanze elencate nelle prime quattro tabelle (morfina e derivati, Cannabis e specialità che la contengono, barbiturici, benzodiazepine).

Le sostanze e le preparazioni delle tabelle I, II, III, IV costituiscono oggetto della repressione penale, mentre quelle dell'ultima, dei medicinali, è sottoposta soltanto a controlli amministrativi.

UN TUFFO NEL MONDO DEI FARMACI BIOLOGICI

Il Medico di Medicina Generale conosce ben poco sul meccanismo di azione e sull'uso in generale della chemioterapia.

Anche i libri e i programmi di esame trascuravano questo argomento da sempre ritenuto di pertinenza specialistica. Con la comparsa dei farmaci biologici e il loro veloce avvicinarsi la situazione è in costante "peggioramento". Un semplice testo diventa inutile e obsoleto nel breve tempo della sua stampa. La sintesi è che conosciamo poco e conosciamo il vecchio. Dovendo parlare di integrazione si deve sicuramente fare un cenno ai farmaci biologici soprattutto perché il loro uso ha delle implicazioni di carattere clinico e scientifico che stimola ad un monitoraggio attento.

Contemporaneamente ci sono elementi di carattere burocratico e di farmacoeconomia su cui non possiamo tacere.

Le due domande sono :

Come funzionano?

Perché costano tanto?

Sull'aspetto farmacologico i biologici hanno un meccanismo di azione squisitamente recettoriale. Riescono a raggiungere selettivamente il recettore da colpire modificando così il comportamento della cellula bersaglio.

Ricordiamo brevemente due concetti generali di farmacologia pertinenti all'argomento: quello della tossicità selettiva e l'indice terapeutico.

La **tossicità selettiva** rappresenta la capacità che ha il farmaco di colpire le cellule neoplastiche senza ledere contemporaneamente le cellule fisiologiche per cui ad una alta tossicità selettiva corrisponderebbe un auspicabile effetto terapeutico capace teoricamente di distruggere la neoplasia preservando le cellule non malate, anche quelle a veloce ciclo vitale come quelle epiteliali e quelle del midollo osseo.

L'**indice terapeutico** è il rapporto tra la dose letale di un farmaco e la sua dose efficace. Per fare un esempio classico nella medicina tradizionale, la penicillina ha un indice terapeutico alto per cui un eventuale sovradosaggio, anche cospicuo non crea grossi problemi di tossicità o in termini di comparsa di effetti collaterali. Diversamente il

warfarin o la digitale, farmaci a basso indice terapeutico, lasciano poco margine di tolleranza all'eventuale errore.

In campo oncologico diciamo che l'indice terapeutico degli antiblastici tradizionali è basso, anzi sappiamo come gli effetti collaterali compaiano allo stesso dosaggio terapeutico e il medico di MG si trova spesso a gestire, insieme al Collega Oncologo, effetti collaterali importanti, sia quelli di tipo acuto, la nausea, il vomito, le vertigini, ecc.. Sia i tardivi, anemia, alopecia, anoressia, disturbi della sensibilità, ecc.

Con la comparsa dei biologici siamo arrivati a farmaci capaci di una selettività molto alta e quindi la possibilità di colpire le cellule neoplastiche evitando danni alle cellule eucariote (almeno in teoria).

In campo oncologico il bersaglio di questi presidi è rappresentato dai fattori di crescita tumorali. L'obiettivo è una selettività che migliora l'aspetto tossicologico delle molecole. Il farmaco biologico è in grado di "riconoscere" la cellula con fattori di crescita anomali e di colpire selettivamente la capacità di replicazione delle cellule neoplastiche. Questa tossicità selettiva è tradizionalmente una criticità importante della chemioterapia classica in cui la difficoltà da parte della molecola a colpire selettivamente la cellula neoplastica costituisce una base per una tossicità selettiva bassa e un piccolo scarto tra la dose terapeutica e quella tossica.

Tornando ai biologici, questi hanno l'obiettivo di "aggiustare il tiro" colpendo, come dicevamo dei precisi fattori di crescita. Una classe importante è rappresentata dagli inibitori della tirosin chinasi (1). Questa catena di enzimi giuoca un ruolo chiave nella modulazione dei segnalatori dei fattori di crescita cellulari. Quando questo meccanismo viene alterato si determina la crescita anomala e incontrollata della neoplasia. Le alterazioni molecolari che stanno alla base della trasformazione tumorale consistono in mutazioni multiple a carico di classi fondamentali di geni coinvolti nella moltiplicazione e differenziazione delle cellule:

questi sono i geni proto-oncogeni e i geni oncosoppressori.

Le proteine espresse dai proto-oncogeni stimolano la cellula a progredire nel suo ciclo cellulare normale (aumento di volume, replicazione del DNA e divisione cellulare).

Per riassumere, siamo fisiologicamente dotati dei cosiddetti protooncogeni, geni deputati al controllo della proliferazione cellulare. La loro controparte o la loro espressione aberrante induce trasformazione neoplastica spontanea come dimostrato in vari studi sperimentali di biologia molecolare. Un recettore, con una sequenza aminoacidica che ne aumenti l'attività tirosin chinasi produce una deregolamentazione in senso proliferativo. Esempio in oncologia di questo meccanismo è rappresentato dalla Leucemia mieloide cronica. La manifestazione iniziale nell'individuo ammalato si presenta con la differenziazione di alcune cellule staminali del midollo che determinano eccessiva produzione di granulociti, altre cellule staminali, i blasti, non vanno mai incontro a maturazione. La proliferazione di queste due linee provoca quel fenomeno di occupazione totale del midollo che riduce lo spazio ai globuli rossi e alle piastrine. Questa metaplasia è originata dalla presenza di una dimostrata alterazione genetica, evidenziabile nel 95% di questi pazienti, nota come cromosoma Philadelphia. Questo gene modificato è in grado di codificare una tirosina chinasi anomala capace di un'attività continua e refrattaria ai sistemi fisiologici di controllo, a differenza delle tirosina chinasi normali che rispondono ai normali stimoli extra ed intracellulari di duplicazione e differenziazione delle cellule. I biologici inibitori della tirosin chinasi sono attualmente oggetto di intenso studio, sia da parte di case farmaceutiche, sia da laboratori avanzati di università pubbliche con interessamento anche del CNR.

Alcuni inibitori delle tirosin chinasi sono in uso da circa dieci anni . è una classe di farmaci che presenta più generazioni e il loro uso è legato alla terapia delle malattie ematologiche

Effetti collaterali principali di alcuni farmaci biologici.

(2)	imatinib	nilotinib	Dasatinib	bositunib	ponatinib
posologia	1cp die	1 cp x 2 dopo 3 ore di digiuno	1 cp x 2 die spesso non tollerato		
indicazioni			Leucemia MC Forme accelerate		
attenzioni		Diabete ipertensione ➤ RCV ➤ S.metab.			
Effetti collat		Mielosoppression > del QT	ritenz idr versam pleur. >p polmon.	diarrea	
Dolore addominale					si
Cardiotossicità *		Presente (monitoraggio)			
Trombosi arteriosa					si
Alter funz fegato					si
Morte		0.1 - 1.0 %			
mielotossicità		Comun.PLT penia anemia			

*segono trattazione e tabella specificamente dedicate alla cardiotoxicità

1. **Imatinib** è un farmaco che si usa ormai da 10 anni, ha una somministrazione monogiornaliera e dei costi relativamente contenuti, ma la risposta si ottiene più lentamente. 2 **Nilotinib** è più potente rispetto all'Imatinib e anche meglio tollerato, ma richiede particolare attenzione nei pazienti diabetici o nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo, obesità, sindrome metabolica . Alcuni pazienti hanno inoltre dimostrato di non tollerarne la somministrazione 2 volte al giorno preceduta da 3 ore di digiuno. 3. **Dasatinib**, pur avendo una somministrazione bi-giornaliera, ha un assorbimento che non risente dell'alimentazione ed è attualmente la terapia di prima scelta per le forme accelerate di LMC; tuttavia ha la tendenza a determinare ritenzione idrica con possibile formazione di versamenti pleurici e ad aumentare la pressione polmonare. 4. **Bosutinib**, recentemente approvato negli USA, ma non ancora in Europa, ha mostrato notevole efficacia, a fronte tuttavia della comparsa di diarrea in un elevata percentuale di pazienti. Il Dr. Neil Shah, ha presentato al Satellite CML Symposium, i dati relativi alla comparsa della mutazione T315I, che conferisce resistenza della malattia agli inibitori delle tirosin-chinasi: il 2% dei pazienti con LMC in fase iniziale svilupperà resistenza a questi farmaci e questo si verificherà in percentuale ancor maggiore per i pazienti con LMC in fase accelerata. Il nuovo farmaco **Ponatinib**, recentissimamente approvato negli USA per il trattamento

di seconda linea della LMC, è l'unica molecola ad oggi approvata in grado di superare la mutazione T315I. I risultati presentati nel corso del congresso riguardanti l'utilizzo del Ponatinib sono stati impressionanti, mostrando percentuali di risposte e di sopravvivenza molto elevate anche in pazienti che avevano fallito il raggiungimento di una risposta dopo trattamento con Nilotinib o Dasatinib (Oral presentations #163 e #915, abs. #3763). La recente approvazione da parte della FDA ha fugato i dubbi relativi al profilo di tossicità di questo farmaco: comuni effetti collaterali sono eruzioni cutanee, secchezza della pelle, nausea e dolori addominali, abbassamento del valore delle piastrine, cefalea e dolori articolari, trombosi arteriose e alterazione della funzionalità epatica

Altro importante versante di studio sui farmaci biologici riguarda la espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico conosciuto come HER 2.

Questo fattore, quando iperespresso viene indicato come HER 2 positivo. In caso sia mancante viene indicato come HER 2 negativo.

Il **Trastuzumab**, farmaco biologico, anticorpo monoclonale, è in grado di legarsi selettivamente a questo recettore, fattore di crescita, talvolta iperespresso in alcuni carcinomi della mammella. La prognosi di carcinomi della mammella HER 2 positivi, notoriamente i peggiori, migliora con l'uso di questo anticorpo monoclonale. Alcune evidenze disponibili dimostrano una efficacia del Trastuzumab anche se la correlazione positiva sembra esplicitarsi maggiormente verso end point surrogati (3). Le incertezze relative al suo uso vengono avanzate a causa della sua cardiotoxicità e il rischio, a lungo termine di aumento di metastasi a carico del SNC. Gli studi poi non sono ancora chiari poiché esistono molte incertezze circa la somministrazione congiunta con altri antitumorali, con la terapia ormonale o il passaggio a trastuzumab da altri regimi terapeutici. Altre perplessità vengono avanzate riguardo alla linea di trattamento: farmaco di primo impiego o solo in caso di progressione neoplastica? La bella metanalisi (3) del gruppo di italiani della cochrane breast cancer analizza tutta la problematica relativa all'uso del farmaco biologico. Questa non è la sede per sviluppare il problema ma ciò che mi sembra importante è il problema della cardiotoxicità che deve essere controllata e verificata nelle donne con tumore della mammella. Si tratta di un importante effetto collaterale di molti farmaci biologici e anche di chemioterapici convenzionali, effetto che si associa alla frequente mielotossicità che si manifesta in maniera diversa.

LA CARDIOPATIA IATROGENA IN CORSO DI NEOPLASIA.

L'aumento della sopravvivenza dei pazienti neoplastici, grazie all'uso di terapie sempre più mirate ha evidenziato i rischi legati ai danni iatrogeni derivanti dall'uso dei chemioterapici e della radioterapia (19). Questi effetti collaterali colpiscono maggiormente le fasce di età pediatriche quelle geriatriche. Cosa da tenere presente è la evenienza di effetti anche tardivi, potendosi manifestare anche ad anni di distanza dalla conclusione della chemioterapia. I pazienti che sopravvivono a trattamenti chemio e radioterapici hanno la stessa probabilità di ammalarsi e morire sia per la probabilità di recidiva della malattia neoplastica che per complicanze cardiovascolari specie se la malattia si presenta in età giovanile (20). Vorrei porre l'attenzione sui risvolti etici del problema e mi viene in mente la procedura della chemioterapia adiuvante. Quella terapia che viene somministrata allo scopo di ridurre il rischio di recidiva dopo apparente eradicazione chirurgica della patologia. Questo mi sembra un problema molto rilevante soprattutto quando la chemioterapia si associano altri

trattamenti come la radioterapia. In questi casi, anche nell' eventualità di completa eradicazione, il soggetto viene esposto agli effetti iatrogeni. Da notare che la cardiotossicità è più frequente in soggetti sottoposti in precedenza a radioterapia.

Presento questa tabella tratta da vari studi presenti in letteratura invece di inoltrarmi in una trattazione discorsiva che sarebbe stata più completa, veritiera... E confusa. E' evidente la discordanza dei vari studi al punto tale da rischiare spesso la significatività statistica. Inoltre gli studi sono spesso retrospettivi e quindi di difficile verifica. Gli studi prospettici riguardano quelli in terza fase al fine della registrazione del presidio terapeutico. Spesso le dimensioni ridotte dei casi in studio soffrono a causa della bassa potenza statistica e della eterogeneità dei casi arruolati. Ciò che mi preme è porre l'attenzione su problematiche emergenti e che spesso vengono alla luce anche a distanza di anni dall'evento patogenetico.

cardiotossicità	Acuta	cronica	Tardiva (> 10 anni	> Comorbilità da associazione
Antracicline: Epirubicina, daunomicina	< 1%	5-6 % scompenso cardiaco	Nuova evidenza dose indipendente	trastuzumab
Fluoropirimidine 5 fluorouracile capecitabina	1-5 % cardiopatìa ischemica			Cisplatino Radioterapia del mediastino
Biologici anti HER2 Trastuzumab	< FE	Rara evoluzione verso scompenso cardiaco. > se associato ad antracicline	Monitoraggio ecoCG (FE) fino a cinque anni dopo terapia con trastuzumab	Antracicline-taxani ➤ cardiotossicità al 25% ➤ età > 50 ➤ diabete ➤ ipertensione
Farmaci biologici antiangiogenici Bevacizumab Sorafenib sunitinib	< del 20% di FE nel 10 % dei trattati	ipertensione arteriosa (24 %) >200/110		Chemioterapia tradizionale radioterapia
radioterapia	Pericardite acuta	Pericardite costrittiva	Cardiopatìa ischemica. IMA. Fibrosi valvolari. Aritmie	Poli e mono chemioterapia

ASPETTI LEGISLATIVI DELLA GESTIONE INTEGRATA DEL MALATO NEOPLASTICO.

Portare a conoscenza del medico di MG gli aspetti legislativi:

Legge 15 marzo 2010, n° 138 nei suoi punti salienti (almeno 4, di seguito elencati) :

La stessa legge prevede un coinvolgimento del MMG nella gestione delle reti.

1) RILEVAZIONE DEL DOLORE ALL'INTERNO DELLA CARTELLA CLINICA.

All'interno della cartella clinica e della cartella infermieristica, in uso presso le strutture sanitarie, quindi anche nella gestione domiciliare in ADI o in ADP, devono essere riportate le

valutazioni del dolore del paziente e i farmaci utilizzati, le tecniche adottate, anche invasive, le misurazioni del sintomo dolore e i risultati ottenuti nel controllo del sintomo.

2) RETI NAZIONALI PER LE CURE PALLIATIVE E PER LA TERAPIA DEL DOLORE.

La legge prevede l'attivazione e la integrazione delle due reti sulle cure palliative e sulla terapia del dolore e il 16 dicembre 2010 la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sancisce accordo sulle "linee guida per la promozione, lo sviluppo e il coordinamento degli interventi regionali nell'ambito della rete di cure palliative e della rete di terapia del dolore". Viene stabilito che le regioni e le aziende sanitarie debbono individuare strutture specificatamente dedicate al coordinamento della rete di cure palliative e di terapia del dolore.

3) SEMPLIFICAZIONE DELLE PROCEDURE DI ACCESSO E ALL'USO DI ANALGESICI.

La legge modifica il Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza (DPR 309 del 1990) semplificando la prescrizione dei farmaci oppiacei non iniettabili:

ai medici del SSN viene consentito di prescrivere tale classe di farmaci non più su ricettari speciali, ma utilizzando il semplice ricettario "rosso" del SSN. (non più quello in triplice copia, per intenderci).

"4-bis. Per la prescrizione, nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, di farmaci previsti dall'allegato 111-bis per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, in luogo del ricettario di cui al comma 1, contenente le ricette a ricalco di cui al comma 4, può essere utilizzato il ricettario del Servizio sanitario nazionale, disciplinato dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 86 dell'11 aprile 2008. Il Ministro della salute, sentito il Consiglio superiore di sanità e la Presidenza del Consiglio dei ministri - Dipartimento per le politiche antidroga, può, con proprio decreto, aggiornare l'elenco dei farmaci di cui all'allegato 111-bis"

4) FORMAZIONE DEL PERSONALE MEDICO E SANITARIO

Il Ministero si propone di autoassumere un ruolo importante nella gestione delle cure palliative e nella terapia del dolore. A questo proposito la legge prevede che vengano individuate figure con competenze specifiche riguardo alla terapia del dolore e delle cure palliative.

La legge prevede che con decreti specifici vengano istituiti dei master dedicati in terapia del dolore e cure palliative in area neoplastica.

L'articolo 2 della legge 138 del 2010 specifica il ruolo di coordinazione del MMG nell'ambito delle due reti (cure palliative e terapia del dolore), Non si comprende bene la implicazione medico legale di questo ruolo di coordinazione. Si riporta, per completezza, l'articolo 2 con le definizioni previste nella legge stessa.

Art. 2 definizioni: ai fini della presente legge si intende per:

- a) «cure palliative»: l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti

sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici;

b) «terapia del dolore»: l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore;

c) «malato»: la persona affetta da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita, nonché la persona affetta da una patologia dolorosa cronica da moderata a severa;

d) «reti»: la rete nazionale per le cure palliative e la rete nazionale per la terapia del dolore, volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituite dall'insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere e territoriali, e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nelle regioni e nelle province autonome, dedicati all'erogazione delle cure palliative, al controllo del dolore in tutte le fasi della malattia, con particolare riferimento alle fasi avanzate e terminali della stessa, e al supporto dei malati e dei loro familiari;

e) «assistenza residenziale»: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali nelle cure palliative erogati ininterrottamente da équipe multidisciplinari presso una struttura, denominata «hospice»;

f) «assistenza domiciliare»: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali che garantiscono l'erogazione di cure palliative e di terapia del dolore al domicilio della persona malata, per ciò che riguarda sia gli interventi di base, coordinati dal medico di medicina generale, sia quelli delle équipe specialistiche di cure palliative, di cui il medico di medicina generale è in ogni caso parte integrante, garantendo una continuità assistenziale ininterrotta;

g) «day hospice»: l'articolazione organizzativa degli hospice che eroga prestazioni diagnostico-terapeutiche e assistenziali a ciclo diurno non eseguibili a domicilio;

h) «assistenza specialistica di terapia del dolore»: l'insieme degli interventi sanitari e assistenziali di terapia del dolore erogati in regime ambulatoriale, di day hospital e di ricovero ordinario e sul territorio da équipe specialistiche.

LE CURE SIMULTANEE.

Siamo nel campo delle grandi insufficienze di organo. Nella fase in cui esiste ancora la cura attiva e specifica che mira a contrastare la progressione della chemioterapia neoplastica come la chemioterapia, la diagnostica di monitoraggio, gli interventi chirurgici o altre procedure invasive. Purtroppo, quando queste cure diventano inutili si passa alla fase di fine stadio con interventi che si limitano all'impiego delle sole cure palliative.

Non è un dilemma facile da gestire: cure palliative o cure intensive? E' chiaro che la integrazione tra operatori, in queste situazioni è necessaria poiché, anche dal punto di vista legislativo viene tutto rimandato al codice di deontologia medica e la figura del medico di Medicina Generale è coinvolto nella responsabilità delle scelte in un campo in cui non c'è molto di codificato, ad iniziare dalla gestione della cartella clinica a domicilio del paziente e la esortazione ad attenersi, appunto, a linee guida. E siamo di nuovo all'inizio. Il Medico di Medicina Generale (MMG) è l'operatore che per primo individua il momento che caratterizza

l'inizio della fine vita.

- interesse etico (qualità di vita del tempo che rimane).
 - Interesse Clinico (rimodulazione delle terapie futili, riduzione degli accessi non appropriati all'ospedale attraverso il Pronto Soccorso, individuazione di situazioni subdole che nascondono agguati mortali).
 - organizzativo .Quando ci si rende conto della complessità dell'iter assistenziale che può essere condiviso con operatori diversi.
- a) Infermieri
 - b) Specialista .
 - c) Assistenza complessa condivisa con coinvolgimento delle reti di cui abbiamo parlato: ADI, le Unità di Cure Palliative , la terapia del dolore

Non dobbiamo sottovalutare , ad esempio la sentenza 282 del 2002, della Corte Costituzionale e la successiva 338 del 2003 che costituiscono appunto un richiamo al codice deontologico. La sentenza 282 del 2002 afferma tra l'altro:

*“la pratica terapeutica si fonda tra due diritti fondamentali della persona, quello di essere curato efficacemente e quello di essere rispettato come persona, in particolare della propria integrità fisica e psichica...A preservare l'osservanza in concreto valgono gli ordinari rimedi apprestati all'ordinamento, nonché i poteri di vigilanza sull'osservanza delle regole di **deontologia professionale** attribuiti agli organi della professione. Salvo che entrino in gioco diritti e doveri costituzionalmente sanciti non è , di norma , il legislatore a poter stabilire direttamente quali siano le pratiche terapeutiche ammesse, i limiti e le condizioni. La regola di fondo di questa materia è costituita dalla **autonomia e dalla responsabilità del medico che , con il consenso del paziente , opera le scelte professionali sulla base delle conoscenze a disposizione... A questi principi ci riconduce il codice di deontologia medica** “.*

Non sono persona preparata e in grado di esprimere considerazioni etiche e giuridiche sull'argomento. Per questo mi limito a “mettere sul tappeto” gli argomenti sospesi tra il tecnico, il giuridico, il legislativo e l'etico. Molto meglio di me, e sicuramente in forma completa e articolata si è espresso il Collega Lalla in precedenti corsi ai quali ho avuto il piacere di accompagnarlo come animatore. Corsi in cui si è parlato di questi scottanti problemi, soprattutto riguardo alla responsabilità del MMG nel sistema ADI e successivamente sulla medicina legale e aspetti sulla colpa medica.

Il nodo cruciale rimane il nebuloso aspetto organizzativo di queste procedure di integrazione interprofessionale. E' infatti innegabile , allo stato attuale , che le pratiche debbano essere condivise dalla comunità scientifica di cui siamo parte integrante e coinvolta e questo trova conferma negli sviluppi della giurisprudenza in tema di colpa medica , sia in ambito civile che penale. Il decreto Balduzzi all'art 3 , “Responsabilità professionale dell'esercente le professioni sanitarie” (DL 13 09 2012, n° 158) , successivamente modificato dalla legge di conversione dell' 8 11 2012 n° 158 esclude la responsabilità penale per colpa lieve dell' *“esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica* “. Successivamente però si “precisa” , che, ai fini della responsabilità civile *“il giudice , anche nelle determinazione del risarcimento del danno, tiene debitamente conto della condotta di cui al primo periodo”.*

Ben vengano quindi codifiche di comportamento da tenere nella gestione di queste complessità. Esse hanno un innegabile valore nella scelta difficile dei comportamenti da condurre, ma i processi decisionali di fronte alle condizioni che caratterizzano la fine vita, sono estremamente cruciali per il loro impatto sulla organizzazione dei servizi , per i pazienti,

in primo luogo, ma anche per i familiari, senza dimenticare l'impatto economico sul SSN.

In questo contesto di insufficienze di organo simultaneo (muscoli, cuore, fegato reni, intestino, ecc.), come dicevo ad inizio paragrafo, la proiezione è globale e il comportamento del MMG è, come dicevo ad inizio trattazione, è trasversale non potendo più riferirsi a specifiche cure o a specifici specialisti (vanno in dissolvenza i problemi cardiologici, legati alla neoplasia primitiva, pneumologici, neurologici, ecc.).

Dal semplice concetto di cura inteso come terapia specifica si passa insomma al concetto di integrazione socio- sanitaria e alla condivisione con operatori diversi oltre che col paziente e i propri familiari.

Da "cure" a "presa in carico globale".

Per cui il Medico di Medicina Generale ha vari fronti aperti sul campo della integrazione:

- Il paziente neoplastico in terapia neo adiuvante
- Il paziente neoplastico dopo trattamento chirurgico
- Il paziente neoplastico in chemioterapia
- Il paziente neoplastico con disturbi della alimentazione
- Il paziente con dolore neoplastico
- Il paziente che necessita di cure simultanee
- Il paziente che necessita di trattamento palliativo

BIBLIOGRAFIA.

1. Cognetti F., Felici A. le nuove terapie mirate, ministero della Salute, 2007. Area editoriale
2. F. Marchesi G. Avvisati Unità di Ematologia , policlinico universitario campus biomedico (Roma).
novità sulla leucemia mieloide cronica dal 54 esimo congresso dell'american hematology association
3. S. Balduzzi et al . editorial: cochrane breast cancer group. Trastuzumag containing regimens for early breast cancer. Published on line 12/06/2014.
4. Van Den Beuken-van Everdingen MHJ De Rijke JM , Kessel AG. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 Years. Ann. Oncol 2007, 18 : 1437-49
5. Alessandro Oteri. Farmacov. 2012
6. Dipartimento clinico e sperimentale di medicina e farmacologia dell'università di Messina. Trattamento degli effetti avversi comuni indotti dagli oppioidi.
7. Cherny N. et al . To manage the adverse effects of oral morphine. Evidence based report. J.Clin. Oncol. 2001 ; 19 ; 2542/54.
8. Linee guida AIOM : la terapia del dolore in oncologia . Ed 2013
9. Mc Nicol E.D. et al. Mu opioid antagonists for opioid induced bowel

- disfunction. Cochrane database. Syst. rev. 2008 avril 16 ; (2) ; CD006332
10. Hypoglycemic therapy in type 2 diabetes. Prescrire international. April 2015. Vol24 . N 159 pg 103-106
 11. Ware JH et al. New England Journal of Medicine (statistics in medicine) pragmatic trials. 8 settembre 2011 Vol 365 n° 10.
 12. Porte J, et al.: addiction rare in patients treated with narcitix N Eng. J med 1980; 302: 123.
 13. Abernethy AP, et al Randomised double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. BMJ 2003; 327: 523-528.
 14. Jennings AL et al: Opioids for the palliation of breathleassness in terminal illness. The Cochrane database of systematic Reviews 2001, issue 3.
 15. Prima conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee. Roma 19-20 settembre 2013
 16. Capizzi E. 2012. Tesi in dottorato di ricerca Università di Bologna.
 17. Van Den Beuken et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann. Oncol 2007 , 18 : 1437-49
 18. DL 13 09 2012, n° 158 "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del paese mediante un più alto livello di tutela della salute."
 19. Silingardi V. et al . La cardiopatia iatrogena in oncologia. Dipartimento integrato di oncologia e ematologia, divisione di oncologia. Policlinico Università degli studi di Modena Reggio Emilia. Cardiology science , Vol 5 , Maggio Giugno 2007.
 20. Oefflingere K.C. et al . Childhood cancer survivor study. Chronic Health conditions in adult survivors of childhood cancer. NEJM 2006; 355: 1572-82.