- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Fri, 03 May 2024, 22:05:08

Sarcomi dei tessuti molli: terapia di supporto e gestione delle complicanze

Michela Libertini[1]
Luigi Saita[2]
Paolo G. Casali[1]

1. *SSD Oncologia Medica dei Tumori Mesenchimali dell'Adulto Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*
2. *SC Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

RIASSUNTO

I sarcomi dei tessuti molli sono neoplasie rare, ma non rarissime, caratterizzate da una storia naturale che mostra alcuni aspetti peculiari, anche rispetto ai più comuni tumori epiteliali. In particolare, è tipica dei sarcomi la metastatizzazione polmonare "isolata", in una proporzione importante di casi, così che, ad esempio, l'insufficienza respiratoria può essere il sintomo dominante dal punto di vista palliativistico nella fase preterminale, pur con una sostanziale conservazione del performance status, in asssenza di cachessia. Questo rende cruciale l'integrazione delle terapie palliative con la terapia antiblastica, la quale tende a prolungarsi forse più che in moltre altre neoplasie avanzate. Questa integrazione è peraltro molto importante anche nella fase locale di malattia, quando i sintomi da compressione possono richiedere un energico trattamento palliativistico, nell'attesa che le terapie oncologiche esercitino la loro azione. In questo senso, vi sono presentazioni cliniche molto caratteristiche, come le masse a carico degli arti, o le grosse masse addominali essenzialmente compressive (e a volte con una storia naturale prolungata pur in fase avanzata). Altre volte, in fase avanzata, le grosse masse degli arti, aperte all'esterno, richiedono un'attenzione palliativistica particolare. Non mancano le conseguenze delle demolizioni chirurgiche come la sindrome da arto fantasma.

Infine, si aggiungono, come nel resto dell'oncologia medica, le complicanze proprie dei farmaci a bersaglio molecolare, la cui tossicità tende ad essere assai più farmaco-specifica e meno "monotona" rispetto ai farmaci citotossici.

Parole chiave. Sarcomi dei tessuti molli, tumori rari, terapia di supporto, dolore, integrazione.

SUMMARY

Soft Tissue Sarcoma: supportive care and management of complications

Soft tissue sarcomas are infrequent, but not unusual, neoplasms, characterized by a peculiar natural history, and are different from most common epithelial tumors. Typically sarcoma metastasis is in the lungs, usually as "isolated metastasis", so that patients with sarcoma often have respiratory failure as symptom of advanced disease, despite preserving quite a good performance status and without neoplastic cachexia. Therefore this is an important topic relating to the supportive care for patients with this kind of tumor. The relationship between palliative care and antiblastic treatment seems to be extremely important, because in the treatment of soft tissue sarcoma chemotherapy is frequently performed for longer than for other types of tumors. The interaction between supportive care and antiblastic treatment is important also in a neoadjuvant setting, with a localized disease. In this setting when patients present with pain, thrombosis, and voluminous masses, a palliativistic approach could be necessary while active treatments are working. In the locally advanced/metastatic setting, supportive care is necessary for the management of voluminous masses and the risk of their bleeding or ulcerations. Another important aspect of the integration between supportive care and active therapy is the "phantom-limb syndrome" in patients after amputation surgery.

Finally we could add to this also all the side effects related to new molecular agents, with a drug-specific toxicity.

Key words. Soft tissue sarcoma, rare cancer, supportive care, interaction

I sarcomi dei tessuti molli sono neoplasie rare, con una incidenza di circa 4-5/100.000 nuovi casi l'anno[1]. La classificazione dei sarcomi dei tessuti molli[2] comprende alcune decine di istologie. Le sedi di insorgenza più frequenti sono rappresentate dagli arti (>50%), dal tronco superficiale (10%), dai parenchimi di tutti gli organi (15%), dal retroperitoneo (15%), dalla testa-collo (5%)[3]. Sono quindi un gruppo altamente eterogeneo di neoplasie, sia per istologia che per sede anatomica di origine.

Il trattamento della malattia localizzata è rappresentato dalla chirurgia, che a tutt'oggi costituisce quindi la principale modalità terapeutica. La radioterapia può ridurre il rischio di recidiva locale di malattia in diverse presentazioni (essenzialmente, quelle ad alto grado di malignità). Il ruolo della chemioterapia nella fase adiuvante rimane ancora controverso, anche se vi è una tendenza a proporre ai pazienti un trattamento adiuvante quando il rischio sia particolarmente elevato, per le evidenze, sia pure non conclusive, di una qualche efficacia nella riduzione del rischio stesso e/o in una dilazione della possibile recidiva a distanza[4].

Il trattamento medico è invece centrale nella malattia localmente avanzata e metastatica. I farmaci cardine nella chemioterapia dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto sono le antracicline e l'Ifosfamide[5]. Esistono, inoltre, evidenze di peculiari sensibilità da parte di alcune istologie verso altri far-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Fri, 03 May 2024, 22:05:08

maci. Questa tendenza ad utilizzare farmaci distinti per istotipi diversi, all'interno di una famiglia così eterogenea di neoplasie, rientra nell'approccio cosiddetto "histology-driven" al trattamento medico dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto. Inoltre, alcuni farmaci a bersaglio molecolare si sono rivelati attivi e un anti-tirosinochinasico con importante attività antiangiogenica come pazopanib[6] è stato recentemente approvato nell'ulteriore linea terapeutica in fase avanzata. Altri farmaci a bersaglio molecolare si sono rivelati attivi, fra cui in particolare imatinib nel dermatofibrosarcoma (che pure è nella maggior parte dei casi una neoplasia "chirurgica"). È ragionevole ipotizzare che lo sviluppo di farmaci a bersaglio molecolare nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto sarà a maggior ragione differenziato per istologia.

I sarcomi dei tessuti molli dell'adulto hanno probabilità di guarigione superiori al 50%. I pazienti che guariscono possono presentare sequele da trattamenti, come tipicamente quelle anatomo-funzionali che derivano da interventi chirurgici demolitivi degli arti. Inoltre, le masse voluminose possono determinare compressioni significative, ad esempio su formazioni nervose e vascolari, tali da richiedere una idonea terapia del dolore, nell'attesa che le terapie citoriduttive ne ottengano un'iniziale regressione in fase localizzata o nell'ambito della terapia di supporto del paziente con malattia avanzata. In questo senso, le terapie palliative hanno un ruolo importante anche nella fase locale di malattia, in presenza di prognosi ancora compatibili con probabilità di guarigione.

I pazienti che non guariscono vanno incontro ad una storia naturale abbastanza peculiare. La sua principale caratteristica è la metastatizzazione elettiva primariamente polmonare. I polmoni sono una sorta di "primo filtro" sistemico, tale per cui in circa la metà dei casi di metastatizzazione vi sono lesioni "isolate" a livello polmonare, cioè in assenza di lesioni secondarie in altri organi. Questo è il fondamento dell'uso della chirurgia delle metastasi polmonari, che trova infatti nei sarcomi un ambito elettivo di applicazione, con frazioni di casi, sia pure limitate, suscettibili di guarire anche in fase metastatica con il trattamento chirurgico. Quest'ultimo si arricchisce peraltro di tecnologie meno invasive, che possono essere impiegate in diversi casi, tanto più quando l'intento è essenzialmente palliativo. È vero infatti che la chirurgia delle metastasi polmonari può risultare eradicante in una proporzione di casi, soprattutto quelli con poche lesioni e lungo intervallo libero, ma essa può anche ottenere un controllo di malattia per qualche tempo in un'ulteriore frazione di casi. In diversi pazienti, la metastatizzazione resta isolata a livello polmonare, o almeno dominante, anche quando la malattia progredisce in fase avanzata, anche fino alla pre-terminale. Questo significa che l'insufficienza respiratoria è allora il problema clinico fondamentale, in assenza di problematiche derivanti dal coinvolgimento di altre sedi anatomiche. Inoltre, vi è abbastanza tipicamente l'assenza di una vera e propria "cachessia" neoplastica, al contrario di quanto avviene in molte neoplasie epiteliali in fase avanzata. Questo significa che il paziente presenta un quadro palliativistico dominato dall'insufficienza respiratoria, con condizioni generali mantenute. Ne derivano ovvie difficoltà terapeutiche, oltre che psicologiche.

In generale, la frequente preservazione di un buon performance status lungo la storia naturale di malattia, anche avanzata, fa sì che i pazienti con sarcomi dei tessuti molli ricevano, rispetto al paziente oncologico tipico, un numero maggiore di trattamenti oncologici specifici, in particolare più linee di terapia medica, ma anche più chirurgie per recidive locoregionali e/o metastasi. Questo rende fondamentale l'integrazione fra terapie palliative e trattamenti oncologici specifici, dalle fasi iniziali alle fasi molto avanzate di malattia, con ampie sovrapposizioni, senza esclusivismi.

Effetto massa e sintomi da compressione

Come già accennato, i sarcomi dei tessuti molli si presentano spesso come masse voluminose occupanti la regione anatomica di origine, causando allora significativi sintomi da compressione. In particolare, le masse ad origine dagli arti possono determinare edema declive omolaterale dell'arto, con rischio di trombosi venosa profonda. Nei sarcomi del retroperitoneo, la compressione degli organi addominali può determinare una sintomatologia molto importante. In particolare, la compressione della vena cava inferiore può essere causa di edemi a carico della parte inferiore del corpo, versamento ascitico, epatomegalia, varici degli arti inferiori e disfunzione renale. La compressione è cronica nei casi in cui la chirurgia non possa ottenere un impatto significativo. Pertanto, l'utilizzo di diuretici e di bendaggi di contenimento può essere utile al contenimento della sintomatologia.

Altra presentazione non infrequente dei sarcomi retroperitoneali è l'occlusione intestinale, completa o, più spesso, parziale (subocclusione), i cui sintomi sono quelli tipici, cioè dolore addominale, vomito, chiusura dell'alvo, distensione addominale dovuta all'accumulo di liquidi ed aria. In questi casi, se l'opzione chirurgica non è indicata, si deve ricorrere alla terapia medica conservativa dell'occlusione intestinale neoplastica. In questo senso, è vero che le masse retroperitoneali da sarcoma possono essere tecnicamente resecabili in una proporzione significativa di casi, e dunque la chirurgia iterativa costituisce un'opportunità. È anche vero che gli interventi di "debulking" parziale hanno un significato limitato e possono anche essere gravati da complicanze importanti. La terapia medica dei liposarcomi dedifferenziati, l'istotipo dominante nei sarcomi retroperitoneali con predominante e cronica evolutività addominale, trova attualmente un numero limitato di farmaci disponibili, pur in presenza di bersagli molecolari per i quali vi sono farmaci in sviluppo e indubbie opportunità per la ricerca clinica.

Trombosi venosa profonda

Non esistono dati univoci in letteratura riguardanti l'aumentato rischio di sviluppare trombosi venose profonde nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto. In generale, i sarcomi di origine vascolare[7] si presentano solitamente con trombosi nel vaso di origine, per alterazione dell'endotelio vascolare, crescita endovascolare tumorale, aumentata produzione di agenti pro coagulanti, e la presentazione di alcuni sarcomi con masse voluminose (ad esempio nel retroperitoneo, come già ricordato) è causa di fenomeni di compressione vasco-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Fri, 03 May 2024, 22:05:08

lare che aumentano il rischio di tromboembolismo. Pertanto, pur in assenza di dati conclusivi, si deve certamente considerare in diversi casi l'opportunità di un trattamento profilattico con eparina a basso peso molecolare o warfarinoidi[8].

Emorragia e anemizzazione

La presentazione più tipica dei sarcomi dei tessuti molli è rappresentata dalle masse, spesso voluminose, non di rado soggette a sanguinamenti spontanei o iatrogeni. Tali emorragie possono divenire talvolta importanti e richiedere approcci chirurgici, o comunque possono costituire focolai di sanguinamento cronico, soprattutto in sedi critiche a livello addominale, toracico, encefalico o del tronco superficiale. I sanguinamenti possono essere anche intralesionali. In particolare, masse voluminose, o in rapida progressione spontanea o anche perché in risposta ai trattamenti medici o radianti, possono presentare dei sanguinamenti interni alla massa, con anemizzazione da sequestro di emoglobina. L'aumento dimensionale della massa può comportare, oltre alle conseguenze locali in termini di dolore e impotenza funzionale, anche risentimento sistemico. In presenza di anemizzazione cronica asintomatica, il supporto emotrasfusionale può essere utile nella gestione dei sintomi, al fine di permettere una chirurgia in elezione, eventualmente al dispiegarsi del massimo della risposta tumorale alla terapia medica e/o radiante, con limitazione delle sequele anatomo-funzionali della stessa chirurgia.

Dolore

Il dolore è un sintomo frequente nei pazienti con neoplasia solida, presentandosi nel 90% di essi durante le varie fasi della malattia. Questo vale anche nei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto, la cui storia naturale comprende la crescita di masse voluminose a livello del tumore primitivo e la possibile metastatizzazione scheletrica. Il dolore oncologico cronico è un sintomo complesso, che può essere esacerbato da vari fattori e che condiziona pesantemente la qualità della vita. In uno studio su 81 pazienti con sarcoma localmente avanzato o metastatico dei tessuti molli, il 50% dei pazienti aveva dolore alla prima linea di chemioterapia e la proporzione saliva all'82% per i pazienti alla seconda linea di chemioterapia[10]. Nei sarcomi, le sindromi algiche più frequenti sono le seguenti.

1. La sindrome algica da interessamento diretto del tumore è dovuta a lesioni di strutture somatiche e/o viscerali, quali lesioni neoplastiche ossee e delle articolazioni, lesioni neoplastiche viscerali e lesioni neoplastiche dei tessuti molli.
2. La sindrome algica da interessamento diretto del tumore è dovuta a lesioni dei tessuti nervosi, che possono comportare radicolopatie e sindrome della cauda da lesione neoplastica vertebrale, lesioni del plesso lombosacrale e lesioni del plesso brachiale.
3. Le sindromi algiche correlate alle terapie comprendono le sindromi dolorose post-attiniche, le sindromi dolorose post-chemioterapiche e le sindromi dolorose post-chirurgiche[9].

Le linee guida della Organizzazione Mondiale della Sanità per il dolore da cancro, con la scala analgesica a tre gradini, restano l'approccio migliore per un adeguato controllo farmacologico del dolore da sarcoma, così come le raccomandazioni basate sulla evidenza scientifica della Associazione Europea di Cure Palliative (EAPC) sull'uso degli analgesici oppioidi nel trattamento del dolore da cancro[11].

Nei pazienti con sarcoma sono frequenti due delle condizioni di più difficile controllo del dolore: il dolore neuropatico e il "breakthrough pain", soprattutto nel sottotipo incidente[12]. In queste forme, oltre agli oppioidi, è indicato l'uso di farmaci adiuvanti, come gli anticonvulsivanti (gabapentin, pregabalin) e i FANS (ibuprofene).

Arto fantasma doloroso

Oggi le amputazioni sono rare nei sarcomi degli arti, a seguito di un'evoluzione della chirurgia dei sarcomi degli arti che ha seguito una evoluzione culturale più generale della chriurgia oncologica in senso conservativo. Anche la disponibilità di trattamenti medici e radianti pre-operatori, inclusa la chemio-radioterapia concomitante, ha contribuito a limitare notevolmente la proporzione di pazienti con sarcomi degli arti trattati con interventi demolitivi nel corso della storia clinica di malattia. Tuttavia, resta una frazione di casi nei quali l'amputazione si rende inevitabile, o come unica condizione di potenziale eradicazione o come intervento di necessità, talvolta pur in presenza di una metastatizzazione anche cospicua ma in mancanza di ogni possibile alternativa compatibile con la sopravvivenza o con una ragionevole qualità di vita. Una forma particolare di dolore, nei pazienti con sarcoma trattati con amputazione, è l'arto fantasma doloroso. Questa forma di dolore è complessa e riconosce nella sua patofisiologia due meccanismi: 1) un meccanismo a carico del sistema nervoso centrale, che implica modificazioni neuroplastiche nel corno dorsale e nei neuroni della corteccia somato-sensoriale; 2) un meccanismo di disregolazione del sistema simpatico, che stimola e mantiene il dolore fantasma. Può insorgere precocemente e cronicizzare nel tempo, incidendo negativamente sulla qualità della vita nel 65-80% dei pazienti amputati. Una recente revisione sistematica della letteratura, sul trattamento farmacologico dell'arto fantasnma doloroso cronico raccomanda con un elevato livello di evidenza l'uso del Gabapentin e della morfina per via orale[13]. Sono ancora scarsi i dati della letteratura sul pregabalin, anche se è frequentemente usato in clinica.

Dispnea terminale

I pazienti con sarcoma in fase terminale possono andare incontro a dispnea per metastatizzazione polmonare massiva, versamento pleurico, coinvolgimento della parete toracica, coinvolgimento diaframmatico. La toracentesi e il drenaggio pleurico possono affrontare la dispnea da versamento pleurico, ma naturalmente la durata dell'effetto è limitata. Per la dispnea terminale irreversibile, il trattamento è ovviamente farmacologico. I farmaci più utilizzati sono gli steroidi, i broncodilatatori, i sedativi non oppioidi e la morfina. Quando il quadro

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.117.81.240 Fri, 03 May 2024, 22:05:08

evolve negativamente verso le cure di fine vita, un importante intervento per il controllo della dispnea agonica è la sedazione palliativa[29]. I farmaci più utilizzati sono: oppioidi, se coesiste dolore, midazolam, aloperidolo e cloropromazina[14].

Ulcere neoplastiche ed infezioni

Le masse o le placche neoplastiche, sia primitive che secondarie, possono ulcerarsi e provocare notevole disagio, anche alla vita di relazione. La sofferenza legata alle masse ulcerate è sia fisica che psicologica. Odore intenso, dolore, emorragie, secrezioni abbondanti e infezioni si associano spesso alle piaghe neoplastiche[15]. I trattamenti sintomatici sono: 1) la chirurgia, quando possibile; 2) la radioterapia, ad effetto prevalentemente emostatico; 3) le medicazioni emostatiche con garze; 4) il metronodazolo o altro antibiotico sia a livello topico che sistemico; 5) analgesici, in caso di dolore.

Le lesioni ulcerate degli arti, le neoplasie vegetanti della testa e collo, le neoplasie coinvolgenti il tratto gastroenterico, le neoplasie comprimenti o infiltranti le vie urinarie (eventualmente in presenza di stent) rappresentano, inoltre, potenziali focolai settici. La terapia antibiotica "empirica" potrà essere adattata in questi casi alla flora probabilisticamente più a rischio di essere causa o concausa di infezioni.

Tossicità neurologica

L'utilizzo dell'ifosfamide, alchilante analogo della ciclofosfamide che trova nei sarcomi una delle sue indicazioni più tipiche, è in alcuni casi associato all'insorgenza di encefalopatia iatrogena. I sintomi correlati sono spesso aspecifici e blandi, ma a volte sono più importanti, comprendendo sonnolenza, visione offuscata, disartria, afasia, allucinazioni, agitazione, fino, rarissimamente, alle crisi epilettiche e al coma. Le cause legate all'encefalopatia non sono completamente chiare, potendo essere correlate con la presenza in circolo della cloroacetaldeide, metabolita neurotossico con elevata lipofilia e capacità di superare la barriera emato-encefalica. Alcuni studi hanno cercato di individuare fattori di rischio legati alla possibile insorgenza di encefalopatia. Tra questi, oltre alla giovane età, vi sono la dose di ifosfamide, l'ipoalbuminemia[16] e l'ipercreatininemia. L'utilizzo del blu di metilene[17] o della tiamina[18] è utile nel ridurre i sintomi e anche nel prevenirne l'insorgenza nel paziente che ad esempio ne abbia già sofferto o sia ritenuto a rischio.•

Bibliografia

1. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii 92-9. doi:10.1093/annonc/mds253.
2. Saanna GA, Bovée J, Hornick J, Lazar A (eds). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. An ESUN Book, 2013.
3. Benjamin RS. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma. 2014.
4. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 2001; 19: 1238-47. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230464. (Accessed March 25, 2014).
5. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. Am J Clin Oncol 1998; 21: 317-21. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626808. (Accessed April 7, 2014).
6. Van der Graaf WT a, Blay J-Y, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379: 1879-86.
7. Yamamoto K, Nozue T, Tsuchida M, et al. Pulmonary embolism caused by intimal sarcoma of the pulmonary artery. Intern Med 2012; 51: 3031-4. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124145. (Accessed April 6, 2014).
8. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22 (Suppl 6): vi 85-92.
9. Caraceni A, Portenoy RK, Force T. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes 1999; 82: 263-74.
10. Gough NJ, Smith C, Ross JR, Riley J, Judson I. Symptom burden, survival and palliative care in advanced soft tissue sarcoma. Sarcoma 2011; 325189. doi:10.1155/2011/325189.
11. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13: e58-68.
12. Mercadante S. Managing difficult pain conditions in the cancer patient. Curr Pain Headache Rep 2014; 18: 395.
13. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. Pain Med 2014; 15: 292-305.
14. Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. Support Care Cancer 2012; 20: 1299-307.
15. Skin problems in palliative care: nursing aspects - Oxford Medicine. Available at: http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198570295.001.0001/med-9780198570295-chapter-100702. (Accessed April 22, 2014).
16. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. Am J Clin Oncol 2005; 28: 277-280.
17. Park IS, Lee HJ, Lee YS, Hwang JS, Lee MS. Ifosfamide-induced encephalopathy with or without using methylene blue. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 807-10.
18. Hamadani M, Awan F. Role of thiamine in managing ifosfamide-induced encephalopathy. J Oncol Pharm Pract 2006; 12: 237-9.