

Gestione sintomatica del paziente oncologico: i sintomi orfani

Guglielmo Fumi

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Nel corso della storia di malattia oncologica i Pazienti possono presentare una varietà di sintomi, legati direttamente o indirettamente alla malattia stessa o conseguenti ai trattamenti antineoplastici. La frequenza di presentazione fa emergere come "più importanti" sintomi quali fatigue, dolore, anoressia, cachessia, dispnea. Se l'attenzione dell'oncologo nei confronti dei sintomi "maggiori" è scarsa, ancora meno viene rivolta verso i cosiddetti sintomi minori, quali prurito, tosse, singhiozzo, broncorrea. Questi ed altri, se pure presenti in minore frequenza, risultano notevolmente invalidanti per i pazienti, presentandosi spesso ad aggravare la fase terminale di malattia. Ancora una volta troviamo a sostegno del curante una letteratura scarsa e per lo più aneddotica, orfana appunto, per cui il ricorso all'empirismo rischia di essere l'unica risorsa.

Parole chiave. Prurito, tosse, singhiozzo, sintomi orfani, cancro.

SUMMARY

Symptomatic management in cancer patients: the orphan symptoms

During oncological disease, patients can suffer a variety of symptoms, directly related or not to cancer or to its treatments. The attention of oncologists towards symptoms control could be not properly oriented, especially for the so called "orphan symptoms", for which there is poor evidence and no consensus about adequate care. Pruritus, cough and hiccup are examples of disabling, hateful symptoms; without scientific evidences, anecdotal reports and expert's opinion could be the only reference for patient's care

Key words. Pruritus, hich, cough, hiccup, orphan symptoms, cancer.

Prurito

Pur non essendo tra i sintomi più frequenti, il prurito può risultare estremamente penalizzante, anche considerando la non piena conoscenza circa i meccanismi fisiopatogenetici nelle varie situazioni e la mancanza di algoritmi terapeutici validati. Il processo che porta alla sgradevole sensazione

coinvolge recettori cutanei (attivabili da stimoli fisici e chimici, es istamina, acetilcolina, serotonina, prostaglandine, oppioidi endogeni ed esogeni, chinine), il sistema nervoso periferico (fibre amieliniche C a lenta conduzione, un tempo ritenute le stesse degli stimoli dolorosi urenti) e specifiche regioni del sistema nervoso centrale. Nel 2003 veniva proposta una classificazione del prurito^{1,2} in 4 categorie, ad oggi accettata come riferimento (tabella I).

Recentemente il prurito è stato messo in relazione con alterata neurotrasmissione centrale, legata ad alterata concentrazione di oppioidi endogeni; questo supporta il razionale dell'utilizzo di antagonisti degli oppioidi.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2013 valuta l'efficacia di differenti trattamenti farmacologici nella gestione del prurito in pazienti adulti inseriti in programmi di cure palliative. Sono stati considerati 40 studi randomizzati, coinvolgenti 1.286 pazienti, in quattro diversi gruppi di patologie (solo 23 pazienti erano oncologici). Viene analizzata l'efficacia di ben trenta diversi trattamenti, fra topici e sistemici, ma con evidenti limiti metodologici. La paroxetina si è mostrata efficace nel prurito da cause svariate; la gabapentina può essere un'opzione per il prurito da insufficienza renale cronica (così come il k-agonista nafuralfina), l'indometacina nel prurito associato all'infezione da HIV. La rifampicina ed il flumecinololo possono essere indicati nel prurito da colestasi, così come il naltrexone, il cui utilizzo nel setting palliativo è però condizionato dalla riduzione della analgesia; anche la buprenorfina può risultare efficace, in virtù della sua azione agonista/antagonista sui recettori per oppioidi. Nonostante le segnalazioni di efficacia nel prurito da colestasi, l'ondansetron negli studi analizzati non ha mostrato vantaggi. I dati sulla colestiramina non sono valutabili per lo scarso numero di pazienti arruolati³.

Tabella 1. Classificazione patogenetica del prurito (Twycross R e Yosipovitch G).

Prurito cettivo	Sostenuto da evidenti processi infiammatori della cute, es orticaria
Neurogenico	Generato dal sistema nervoso centrale in risposta a sostanze circolanti, come potrebbe essere in corso di colestasi
Neuropatico	Lesioni di strutture nervose periferiche o centrali
Psicogeno	Assenza di cause o lesioni evidenzabili

Recentemente è stata segnalata l'efficacia di aprepitant, un antagonista dei recettori per la sostanza P (nk-1), nel prurito intrattabile in corso di malattia di Sezary e di dermatopatia pruriginosa da anti EGFR; in effetti la aumentata espressione del recettore bersaglio di aprepitant è documentata nei cheratinociti della cute in corso di malattie pruriginose^{4,5}.

Riportiamo infine alcune segnalazioni di attività dei cannabinoidi (dronabinolo) nel prurito da colestasi⁶.

Suggerimenti pratici

Cura locale della cute, specie se presenta lesioni, secchezza o sudorazione eccessiva, con accorgimenti o soluzioni topiche, in accordo con il dermatologo; è segnalata una possibile utilità di lidocaina o capsaicina topica. Sul versante farmacologico sistemico, l'uso di corticosteroidi e antistaminici rappresenta solitamente il primo accorgimento, anche se spesso ci si dovrà accontentare di scarsa o nulla efficacia, come nel caso del prurito da colestasi; si potranno quindi testare farmaci quali paroxetina, colestiramina, ondansetron, rifampicina, buprenorfina ed anche antagonisti oppioidi come naloxone o similari. Ovviamente in caso di ittero colostatico su base ostruttiva andranno considerate le procedure di drenaggio biliare, salvo controindicazioni

Tosse

Si riscontra con una prevalenza dal 47-86% nei casi di tumore polmonare e del 23-37% nella restante popolazione oncologica, con intensità moderata severa in circa la metà dei casi. Con questi numeri non si dovrebbe parlare di sintomo orfano, ma tale dizione risulta appropriata per la scarsità di certezze scientifiche relative soprattutto ai possibili trattamenti.

I recettori polmonari per la tosse sono ampiamente distribuiti nelle alte e medie vie aeree; rispondono ad una varietà di stimoli meccanici (polvere, corpi estranei, in ed espirazione, ...) e chimici (fumo, gas nocivi, ...), oltre che a mediatori immunologici (acetilcolina, istamina, serotonina, prostaglandine, bradichinina, sostanza P). Quando stimolati possono indurre tosse, bronco costrizione, secrezione di muco, oltre ad un ampio spettro di riflessi respiratori. È in corso l'individuazione di una scala validata per una corretta valutazione del sintomo⁷.

Tutti gli oppioidi hanno effetto antitussigeno, e la codeina ne è il prototipo (10-30 mg ogni 4-6 ore; o i suoi derivati diidrocodone, 5-10 mg ogni 4 ore, o idrocodone); agiscono a livello dei centri nervosi encefalici della tosse coinvolgendo siti serotoninergici indipendenti dalla sedazione^{8,9}. Anche il destrometorfano (15-30 mg ogni 6-8 ore) agisce a livello centrale, diversamente dalla levodropropizina (75 mg ogni 8 ore), che con la sua azione periferica è gravata da minore sonnolenza, come riportato in uno studio di confronto¹⁰.

Il sodio cromoglicato (2 puff 2 volte al dì) ha ridotto la tosse in maniera significativa rispetto al placebo in un piccolo studio in doppio cieco su 20 pazienti affetti da neoplasia polmonare e tosse resistente ai comuni rimedi¹¹.

Una revisione sistematica del 2010 ha considerato 17 studi su rimedi farmacologici (nove studi) e non farmacologici (otto studi), di qualità metodologica scarsa e perciò con risultati incerti. Indicazioni di efficacia sono osservate con morfina, codeina, diidrocodone, levodropropizina, sodio cromoglicato e butamirato citrato. Tra le metodiche, la brachiterapia si è mostrata efficace in pazienti selezionati^{12,13}. L'unico studio che contempla l'utilizzo di steroidi (per via inalatoria) riguarda una popolazione di pazienti (n: 20) sottoposti a pneumonectomia cui residuava tosse stizzosa intrattabile¹⁴.

L'utilizzo di lidocaina in soluzione per aerosol si è dimostrata efficace e ben tollerata nei casi intrattabili, ma anche qui mancano studi controllati a maggiore supporto. Viene suggerita al dosaggio di 5 ml di soluzione al 2% in 20' circa, ripetibile secondo la durata dell'effetto, variabile da poche ore ad alcuni giorni. Nelle 2 ore precedenti e successive al trattamento è bene non alimentare il paziente per ridurre il rischio di inalazione^{15,16}.

L'associazione di più prodotti viene talora utilizzata nelle cure palliative, con razionale solo per farmaci con sito d'azione diverso (es. codeina e levopropizina), ma in assenza di alcuna evidenza di letteratura. L'uso di coadiuvanti quali broncodilatatori andrà considerato di volta in volta (es. pazienti con preesistenti affezioni quali BPCO).

Singhiozzo

Di prevalenza imprecisata, nel paziente neoplastico è legato per lo più a fenomeni di irritazione vagale a livello cervicale, toracico o addominale (es distensione gastrica, infiltrazione diaframmatica). Va ricordato come il desametasone sia talora responsabile dell'insorgenza di singhiozzo. La stimolazione faringea (con abbassalingua, tampone o sondino) induce il riflesso glossofaringeo che spesso risulta efficace nelle forme episodiche, così come lo stimolo ipercapnico (es. far respirare il paziente in un sacchetto di carta). Nelle forme croniche, sicuramente più invalidanti, sono utilizzabili farmaci ad azione antidopaminergica come metoclopramide (che unisce anche l'azione procinetica) e aloperidolo, oppure clorpromazina (10-25 mg x 3/die), miorilassanti come nifedipina, e soprattutto il baclofene (da 5 mg ogni 6-8 ore), di cui va considerato l'effetto sedativo. Ancora segnalazioni circa l'efficacia di Lidocaina in infusione sottocutanea e gabapentina¹⁷⁻²⁰.

Bibliografia

1. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. *Itch. Lancet* 2003; 361: 690-4.
2. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. *Itch: scratching more than the surface. QJM* 2003; 96: 7-26.
3. Xander C, Meerpohl JJ, Galandi D, et al. *Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. The Cochrane Library* 2013, Issue 6.
4. Santini D, Vincenzi B, Guida FM. *Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. Lancet Oncol* 2012; 13: 1020-4.

5. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med* 2009; 361: 1415-6.
6. Bergasa NV. Treatment of the Pruritus of Cholestasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 6: 501-508.
7. Molassiotis A, Ellis J, Wagland R, et al. The Manchester cough in lung cancer scale: the development and preliminary validation of a new assessment tool” *J Pain Symptom Manage* 2013; 2: 179-90.
8. Cowcher K, Hanks GW. Long-term management of respiratory symptoms in advanced cancer. *J Pain Sy Ma* 1990; 5: 320-30.
9. Homs J, Walsh D, Nelson KA, et al “A phase II study of hydrocodone for cough in advanced cancer” *Am J Hosp Palliat Care* 2002; 19: 49-56.
10. Luporini G. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeina on non productive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12: 97-101.
11. Moroni M, Porta C, Gualtieri G. Inhaled sodium cromoglycate to treat cough in advanced lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996; 2: 309-11.
12. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, et al. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: 1465-1858.
13. Homs J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2001; 8: 565-74.
14. Sawada S, Suehisa H, Yamashita M. Inhalation of corticosteroid and β -agonist for persistent cough following pulmonary resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 5: 285-8.
15. Truesdale K, Jurdi A. Nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 6: 587-9.
16. Louie K, Bertolino M, Fainsinger R. Management of intractable cough. *J Palliat Care* 1992; 4: 46-8.
17. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboto J. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review *J. Palliat Med* 2012; 10: 1142-50.
18. Seker MM, Aksoy S, Ozdemir NY. Successful treatment of chronic hiccup with baclofen in cancer patients. *Med Oncol* 2012; 2: 1369-70.
19. Kaneishi K, Kawabata M. Continuous subcutaneous infusion of lidocaine for persistent hiccup in advanced cancer. *Palliat Med* 2013; 3: 284-5.
20. Porzio G, Aielli F, Narducci F. Hiccup in patients with advanced cancer successfully treated with gabapentin: report of three cases. *N Z Med J* 2003; 116: U605.