Gruppo di ricerca geriatrica

Journal Club - 1 Aprile 2005

Cancro del pancreas

Un caso clinico

Salvatore Speciale

Cancro del pancreas

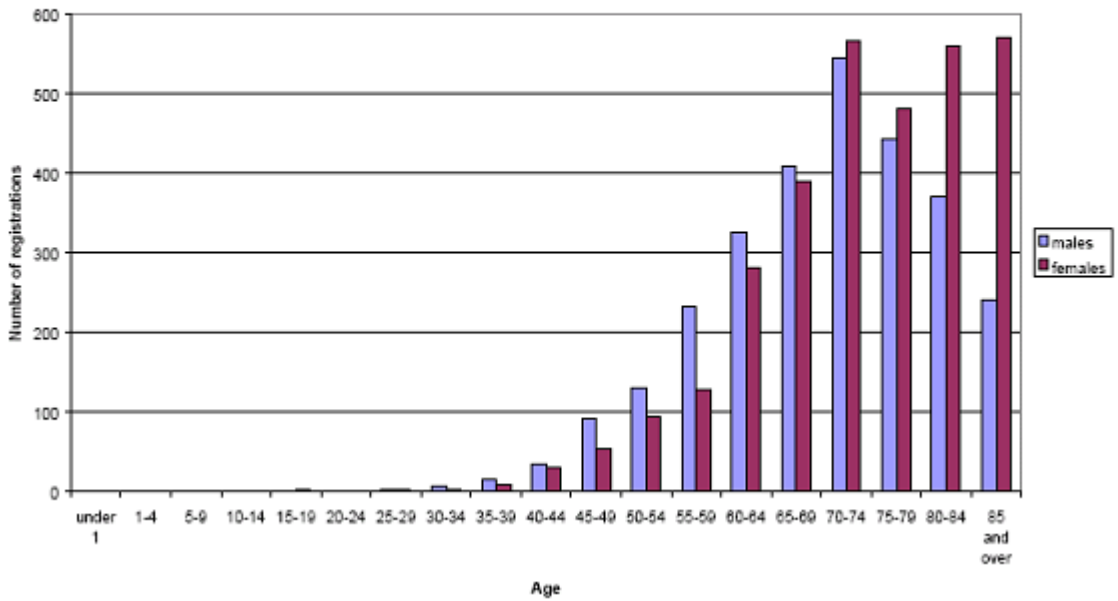
- Oltre il 90% dei tumori pancreatici originano dal pancreas esocrino
- Di questi l'adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 75-97%
- Gli altri istotipi sono: il carcinoma a cellule giganti, il carcinoma adenosquamoso, il cistoadenoma ed il linfoma

E’ una malattia tipica dell’anziano?

- Il picco di incidenza massima per tale neoplasia è tra la settima e l’ottava decade di vita
- Nell’80 % dei casi i pazienti hanno un’età compresa tra 60 e 80 anni
- Tra i 70 e 80 anni il rischio è 40 volte superiore rispetto alla decade 30-40 anni

Registrations of newly diagnosed cases of pancreatic cancer in UK, sex and age, 1994

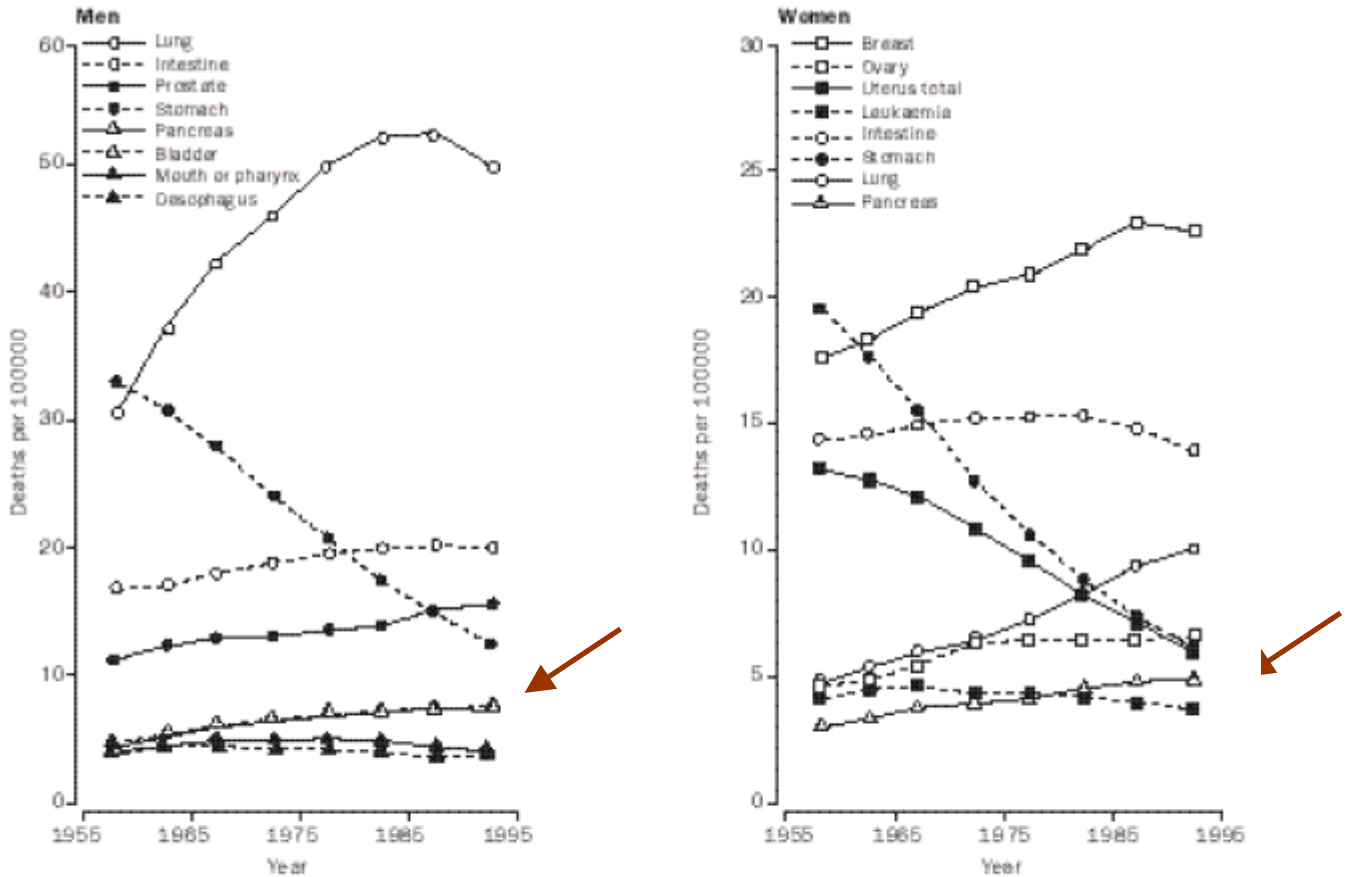
Source: Cancer statistics registrations 1994[5]



Dimensioni del problema

- Negli Stati Uniti, il carcinoma del pancreas si colloca al quinto posto tra i tumori che causano il maggior numero di morti e si stima che nel 1995 abbia determinato circa 27.000 decessi (8,4 morti ogni 100.000 persone)
- L'incidenza annua in USA è 11-12 casi ogni 100.000
- L'incidenza annua nel Regno Unito è di 12 casi su 100.000
- Nonostante i progressi compiuti dalla ricerca in campo oncologico la prognosi del tumore del pancreas non si è modificata
- Degli adenocarcinomi pancreatici solo il 4-16% sono resecabili al momento della diagnosi ed il tasso di sopravvivenza a 5 anni è compreso tra 1 e il 3 %.

Trends in mortality from Cancer in the European Union, 1955-94



Trends in age-standardised (per 100 000, world standard) mortality rates for cancers in the 15 countries of the European Union, 1955–1994

Countries are Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Luxembourg, Netherlands, Portugal, Spain, Sweden, and United Kingdom.

Is Pancreatic Cancer a Preventable Disease ?

JAMA 2001, 286;967-68

- *Cigarette smoking* is an important determinant of pancreatic risk.
- The lecterature provides new informations regarding the *association of height, obesity, and physical activity* with risk of pancreatic cancer.
- A higher risk among persons with higher BMI and lower physical actvity supports the hypothesis that *hyperinsulinemia* could play an important role in pancreatic carcinogenesis (Abnormal glucose metabolism in glucose intollerance and clinical *diabetes*).
- *Chronic pancreatitis* and *partial gastrectomy* appear to have an increased risk for developing pancreatic cancer.
- While actual issues require additional exploration, it is increasingly clear that pancreatic cancer, challenging as it may be, could be prevented through behavioral and lifestyle changes.

Screening

- Nessuna organizzazione raccomanda lo screening di routine per il carcinoma del pancreas in individui asintomatici
- Mancano prove dirette dell'efficacia della diagnosi precoce nel migliorare la prognosi dei pazienti; la maggior parte dei casi sarebbe costituita da falsi positivi e le indagini diagnostiche da eseguire in questi pazienti sarebbero di natura particolarmente invasiva (ecoendoscopia e laparotomia).
- La prevenzione primaria del carcinoma del pancreas potrebbe basarsi su campagne educative mirate a ridurre il consumo di tabacco nella popolazione generale.
- **in soggetti asintomatici, effettuato mediante palpazione dell'addome, ecografia, o dosaggio di marcatori sierici lo screening di routine per il carcinoma del pancreas non è raccomandato.**

Chi è il paziente affetto da cancro del pancreas

- Nella comune pratica clinica è quasi sempre un individuo anziano con una malattia localmente avanzata inoperabile o metastatica, che manifesta una sintomatologia clinica più o meno accentuata dovuta alla neoplasia e che presenta anche polipatologia e comorbilità

Caso clinico

- XY, di sesso maschile, di anni 55, giunge alla nostra osservazione (setting riabilitativo) il 2 di Marzo 2005 proveniente da una divisione di Chirurgia.
- **Anamnesi fisiologica e familiare:**
  - Coniugato, nessun figlio
  - Vive con il coniuge
  - Scolarità: 5° elementare
  - Attività lavorativa principale: operaio
  - Ha smesso di fumare circa un anno fa (15-20 sigarette/die), storia di consumo moderato di alcol
  - Familiarità positiva per malattie cardiovascolari (IMA padre), ipertensione arteriosa (padre e madre); un fratello deceduto per neoplasia gastrica a 64 anni.

Anamnesi patologica remota:

- Tonsillectomia a 20 anni
- Riferita malattia reumatica a 23 anni circa
- TBC polmonare a 24 anni
- Riferiti episodi depressivi in concomitanza con la morte della madre (1982) e la perdita del lavoro (1983) per cui si è reso necessario l'utilizzo di farmaci non meglio specificati
- Ipertensione arteriosa da circa 15 anni, in trattamento dapprima con β-bloccante (atenololo) successivamente con ace-inibitore e diuretico (perindopril + indapamide)
- Colecistectomia per litiasi nel 2001
- Ricovero, in data 16/03/04, presso divisione di Chirurgia per calo ponderale, astenia, inappetenza, ittero e prurito diffuso

Segni e sintomi del cancro del pancreas

Caratteristica peculiare del K pancreas è la mancanza di segni clinici tipici nelle fasi iniziali cui fa riscontro un ricco corteo sintomatologico che ne accompagna poi l'evoluzione

SEGNI	TESTA	CORPO
Ittero	87%	13%
Epatomegalia	83%	33%
Colecisti palpabile	29%	--
Ascite	14%	20%
Massa addominale	13%	21%

SINTOMI	TESTA	CORPO
Perdita peso	92%	100%
Dolore	72%	87%
Anoressia	64%	3%
astenia	35%	43%
prurito	24%	--
Nausea vomito	45%	37%
Feci ipocoliche	62%	--
Urine ipercromiche	63%	--

Anamnesi patologica remota 2:

- In data 16/03/04 ricovero presso divisione di Chirurgia per calo ponderale, astenia, inappetenza, ittero e prurito diffuso. Il 29/3/04 intervento di **duodenocefalopancreasectomia (DCP)** per CA cefalopancreatico. Il postoperatorio è stato complicato da deiscenza tardiva dell'anastomosi per pancreatite acuta residua con peritonite diffusa, addensamento polmonare, stato settico, In data 18/4/04 intervento di **splenopancreasectomia totale e toilette del cavo peritoneale.** Decorso postoperatorio caratterizzato da insufficienza epatica e insufficienza renale acuta.
- Dimesso il 17/5/04 con diagnosi di: "Ittero colestatico da CA cefalopancreatico, pancreatite acuta corpo-coda postoperatoria con deiscenza anastomosi pancreatico-digiunale e stato settico".
- La diagnosi anatomo-patologica è: "adenocarcinoma duttale della testa del pancreas infiltrante il coledoco e la parete duodenale, con metastasi linfonodali. G2 pT3 N2 M0 – stadio III".

Staging and 5-years Survival

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY

Stage	Primary Tumor	Lymph Nodes	Distant Mets	5-year Survival
Stage 0	Tis	N0	M0	–
Stage I	T1–2	N0	M0	5–35%
Stage II	T3	N0	M0	2–15%
Stage III	T1–3	N1	M0	2–15%
Stage IVA	T4	Any N	M0	1–5%
Stage IVB	Any T	Any N	M1	<1%

TX: tumore primitivo

T0: tumore non definito

T1: limitato al pancreas <2cm

T2: limitato al pancreas >2cm

T3: si estende a duodeno o vie biliari

T4: si estende a stomaco, milza, colon grandi vasi adiacenti

NX: linfonodi regionali mal definibili

N0: non interessamento linfonodi regionali

N1: linfonodi regionali

MX: Metastasi a distanza mal definibili

M0: assenza di metastasi

M1: presenza di metastasi a distanza

Terapia chirurgica

- Degli adenocarcinomi pancreatici solo il 4-16% sono resecabili al momento della diagnosi ed il tasso di sopravvivenza a 5 anni è compreso tra 1 e 3 %.
- L'intervento chirurgico consente una sopravvivenza mediana di 15-18 mesi
- Nel restante 85-90 % dei casi la malattia è localmente avanzata, inoperabile o metastatica con sopravvivenza mediana di 3-6 mesi
- La mortalità intraoperatoria in centri specializzati è del 2 % (Balcom, Arch Surg 2001)

Tecniche chirurgiche utilizzate

- Gli interventi chirurgici utilizzati a scopo potenzialmente curativo sono:
  - duodenocelafopancreasectomia (*intervento di Whipple)* consiste nella resezione della testa del pancreas, della cistifellea, di una porzione dello stomaco e di una porzione dell'intestino tenue e del dotto biliare
  - pancreasectomia totale: si asportano tutto il pancreas, una porzione dell'intestino tenue, parte dello stomaco, il dotto biliare comune, la cistifellea, la milza e i linfonodi regionali;
  - Pancreasectomia distale: nella resezione del corpo e della coda del pancreas e, generalmente, anche della milza.
- Gli interventi chirurgici utilizzati a scopo palliativo sono:
  - bypass biliare se il tumore ostruisce l'intestino tenue, con conseguente accumulo di bile nella cistifellea, il chirurgo inciderà la cistifellea, o il dotto biliare, e la collegherà all'intestino tenue, aggirando in tal modo la parte di intestino ostruita dal tumore
  - posizionamento di uno stent per via endoscopica: se il tumore ostruisce il dotto biliare, si potrà inserire uno stent allo scopo di aggirare l'ostacolo e drenare la raccolta di bile nell'intestino tenue;
  - bypass gastrico: se il tumore ostruisce il passaggio del cibo proveniente dallo stomaco, il chirurgo potrà collegare lo stomaco direttamente all'intestino tenue, consentendovi in tal modo di continuare a nutrirvi normalmente.

Criteri che definiscono lo stato di resecabilità del cancro del pancreas

NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2004 — Pancreatic Adenocarcinoma

CRITERIA DEFINING RESECTABILITY STATUS

RESECTABLE

- HEAD/BODY/TAIL
  - No distant metastases
  - Clear fat plane around celiac and superior mesenteric arteries (SMA)
  - Patent superior mesenteric vein (SMV)/portal vein

LOCALLY ADVANCED RESECTABLE (BORDERLINE RESECTABLE)

- HEAD/BODY
  - Severe unilateral SMV/portal impingement
  - Tumor abutment on SMA
  - Gastroduodenal artery (GDA) encasement up to origin at hepatic artery
  - Colon or mesocolon invasion
- TAIL
  - Adrenal, colon or mesocolon, or kidney invasion (category 2B)

UNRESECTABLE

- HEAD
  - Distant metastases
  - SMA, celiac encasement
  - SMV/portal occlusion
  - Aortic, Inferior vena cava (IVC) invasion or encasement
  - Invasion of SMV below transverse mesocolon
- BODY
  - Distant metastases
  - SMA, celiac, hepatic encasement
  - SMV/portal occlusion
  - Aortic invasion
- TAIL
  - Distant metastases
  - SMA, celiac encasement
  - Rib, vertebral invasion

Prognostic Nomogram for Patients Undergoing Resection for adenocarcinoma of the Pancreas

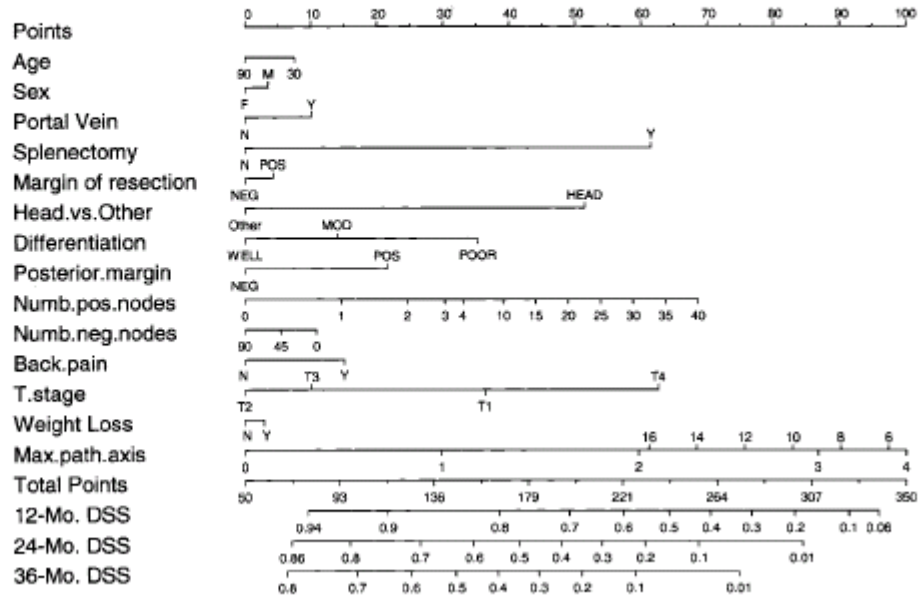


FIGURE 2. Nomogram for predicting 12-, 24-, and 36-month disease-specific survival probabilities.

Principles of Surgery

Pancreatic Cancer **Lancet 2004;363:1049-57**

- Decision about diagnostic management and resectability should involve multidisciplinary consultation with references to appropriate radiographic studies to evaluate extent of disease
- Diagnostic staging laparoscopy to rule out subradiologic metastates (especially for body and tail lesions) is used routinely in some institutions prior to surgery or chemioradiation or selectively in patients who are at higher risk for disseminated disease. Laparoscopic ultrasound is now available and the role of this technique is under study
- Further study is necessary to determine whether positive cytology from washings obtained at laparoscopy is a controindication to resection or other local treatment
- Resections should be done at institution that perform a large number of pancreas resections annually

Hospital volume and surgical mortality in the United States

N Engl J Med 2002 April 11;346(15):1128-37

- Using information from the national Medicare claims database and the Nationwide Inpatient Sample they examined the relationship between hospital volume (total number of procedures performed per year) and mortality (death in hospital or within 30 days) for a variety of surgical procedures.
- The mortality rate for Whipple procedures (pancreaticoduodenectomy) at low-volume centers (16.3%) was much greater than the mortality rate at high-volume centers (3.8%).
- From their analyses the authors conclude that patients "can significantly reduce their risk of operative death by selecting a high-volume hospital."
- High-volume centers were defined in this study as centers that perform more than 16 whipples per year. Last year close to 240 whipples were performed at Johns Hopkins.

Opzioni terapeutiche

linee guida National Cancer Institute 2001
Gruppo Italiano informazione e Comunicazione in Oncologia

- ***STADIO I***

  Intervento chirurgico (DCP, PANCREASECTOMIA TOTALE O DISTALE)

  Chemioterapia e radioterapia

- ***STADIO II***

  Intervento chirurgico (PANCREASECTOMIA TOTALE O DISTALE) con o senza radio e chemioterapia - Radioterapia esterna con o senza chemioterapia - Chirurgia palliativa

- ***STADIO III***

  Intervento chirurgico (PANCREASECTOMIA TOTALE O DISTALE) con o senza radio e chemioterapia - Radioterapia esterna con o senza chemioterapia - Terapie sperimentali radiosensibilizzanti

- ***STADIO IV A***

  Intervento chirurgico (PANCREASECTOMIA TOTALE O DISTALE) con o senza radio e chemioterapia - Radioterapia esterna con o senza chemioterapia - Terapia sperimentali radiosensibilizzanti

- ***STADIO IV B***

  Chemioterapia, terapia sintomatiche, chirurgia palliativa

- ***RECIDIVE***

  Chemioterapia, medicina e chirurgia palliativa.

Anamnesi patologica remota 3:

- Il 24/5/04 ha effettuato ciclo chemioantiblastico con regime FUFA (fluorouracile + acido folinico). Al controllo ematico vengono riferite alterazioni spiccate della citolisi e della colestasi con CA 19-9= 661 e CEA 4.5.
- In Giugno e in Agosto ha eseguito trattamento intensivo con un totale di 60 Gy (compreso boost di 10) con associata infusione continua di 5 FU 225/mq.
- Nell'Ottobre 2004 ha eseguito TC addome che ha messo in evidenza carcinosi peritoneale
- In dicembre 2004 per severa epigastralgia ha eseguito EGDS che ha documentato ulcere digiunali anastomotiche con stigmate di sanguinamento recente (CEA=9; CA-19-9=1185). Cominciata terapia antalgica (fentanyl) su consiglio dello specialista oncologo.

Anamnesi patologica remota 4:

- In data 12/2/05 il paziente è stato ricoverato in divisione di Chirurgia per subocclusione intestinale e anemia; durante la degenza il paziente è stato trasferito per un breve periodo in psichiatria per depressione. In data 19/2/05 episodio di melena da sanguinamento di ulcera del moncone gastrico controllata endoscopicamente; riportato un referto Rx torace che ha evidenziato un addensamento parenchimale dx. Dimesso con diagnosi: "Emorragia digestiva in paziente con recidiva peritoneale di K pancreatico, operato di duodeno-pancreasectomia totale e splenectomia, stato depressivo (breve ricovero in reparto psichiatrico)"

Stato funzionale e cognitivo (premorboso):

	premorboso	*ingresso*
Barthel Index	(integrità)100/100	80/100
IADL	0/5	
Stato cognitivo	Riferito integro	

Anamnesi farmacologica domiciliare

Nome commerciale	Principio attivo	posologia
Durogesic 50	Fentanyl	1 cerotto
Pancrex	Pancreatina	2 c x 3
Procaptan	Perindopril	½ c
Antigreg	Ticlopidina	1 c x 2
Seroxat	Paroxetina	1 c
Insulina Actrapid	Insulina	8U 12U 10U
Insulina Actraphane	Insulina	8

Anamnesi farmacologica dimissioni chirurgia

Nome commerciale	Principio attivo	posologia
Durogesic 50	fentanil	1 cerotto
Ciproxin 500	ciprofloxacina	1 c
Antra 20	omeprazolo	1 c x 2
Sucralfin	sucralfato	2 bust x 3
Serenase	aloperidolo	20 gtt x 3
Valium	diazepam	30 gtt x 3
Insulina Actrapid	Insulina	5 U x 3
Insulina Actraphane	Insulina	10 U h 22

anamnesi patologica prossima:

- Il paziente giunge alla nostra osservazione inviato da divisione di Chirurgia per scadimento progressivo ed ingravescente delle performances funzionali dopo episodio di emorragia intestinale da sanguinamento di ulcera anastomotica del moncone gastrico. Il paziente riferisce astenia marcata e dolori addominali diffusi che si esacerbano nel periodo post-prandiale.

Esame obiettivo all'ingresso-1

- **Cute-mucose:** *cute pallida* normotrofica e normoelastica, per età e sesso. non edemi declivi. *Mucose visibili lievemente pallide*, discretamente umidificate. **Capo e collo:** collo non dolente, mobile, non dolorabile. Tiroide nei limiti. **Cuore:** toni cardiaci netti e puri, ritmici, a frequenza di 82 b/m; **Torace:** troncoconico, normoespansibile agli atti del respiro. FVT normotrasmesso. Suono chiaro polmonare. MV aspro su tutto l'ambito polmonare. *Crepitii alla base di dx*. **Mammella:** N.d.r. **Addome:** piano, meteorico, CO normointroflessa, esiti cicatriziali pregressi interventi chirurgici. Non dolente, trattabile e non dolorabile alla palpazione superficiale e profonda. Fegato debordante 2 cm dall'arcata costale. Peristalsi presente. **Apparato urogenitale:** Giordano negativo bilateralmente.

Esame obiettivo all'ingresso-2

- **Apparato locomotore:** non limitazioni articolari significative. *Ipotrofia muscolare arti superiori ed inferiori*
- **E.O.N.**: Pz vigile e collaborante, orientato nello spazio e nel tempo. Soggetto *ansioso*; assenti tremori. Non deficit di forza evidenti; Mingazzini assente. RCP presente bilateralmente. ROT normoevocabili e simmetrici ai quattro arti. Riflesso palmomentoniero negativo; prove di coordinazione nella norma. Buono il controllo del dolore. Passaggi posturali eseguiti in autonomia con *lieve insicurezza* nell'acquisire e mantenere la stazione eretta. Romberg negativo. Deambulazione autonoma.
  - 3-oz test: negativo

Epicrisi-1

- Paziente di sesso maschile, 55enne, proveniente dall'UF Chirurgia Ospedale; coniugato, vive al proprio domicilio con la moglie e in sostanziale autonomia funzionale (IADL perse =0/5, Barthel Index premorboso =100/100) ed integrità cognitiva.

È affetto da:

- **Recente ulcera anastomotica sanguinante del moncone gastrico (2/05) in esiti di duodenocefalopancreasectomia (29/3/04) per adenocarcinoma del pancreas e successiva splenoprancreasectomia totale (18/4/04) per pancreatite residua e stato settico da peritonite postchirurgica**
- **Anemia secondaria di grado moderato**
- **Ipertensione arteriosa stadio I gruppo di rischio elevato**
- **Diabete mellito secondario a pancreasectomia totale**
- **Addensamento parenchimale polmonare dx**
- **Disturbo depressivo cronico del tono dell'umore (in corso di definizione diagnostica)**

Epicrisi-2

Il paziente, affetto da adenocarcinoma del pancreas, è stato sottoposto ad intervento chirurgico circa un anno fa; sono riferite successivamente complicanze settiche che hanno reso necessaria l'asportazione chirurgica della milza e del pancreas residuo. Il paziente ha eseguito ciclo di radio e chemioterapia (quest'ultima interrotta per innalzamento dei valori delle transaminasi).

Nel giugno e nel dicembre 2004 sono riferiti episodi di emorragia digestiva da ulcere digiunali anastomotiche. E' segnalato coinvolgimento peritoneale ad una TC addome di controllo effettuata in Ottobre 2004.

Il paziente si ricovera in chirurgia per subocclusione intestinale. Durante la degenza, oltre ad un breve ricovero in psichiatria per depressione, è riferito episodio di melena da sanguinamento di ulcera del moncone gastrico controllata endoscopicamente.

Giunge alla nostra osservazione per scadimento progressivo dello stato generale secondario ad anemia ed allettamento prolungato.

Stato funzionale e cognitivo di ingresso:

	ingresso
Barthel Index	80/100
IADL	--
Tinetti scale	25/28
F.I.M.	119/126
Stato affettivo (CES-D)	21/60
Stato cognitivo (MMSE)	n.a.

Programma clinico riabilitativo

- **Obiettivi clinici**
  - Terapia del dolore
  - Definizione diagnostica ed eventuale terapia addensamento polmonare dx
  - Monitoraggio anemia
  - Eventuale approfondimento del disturbo depressivo

- **Obiettivi riabilitativi**
  - Miglioramento della tolleranza allo sforzo
  - Recupero autonomia nei passaggi posturali (15→12)
  - Recupero autonomia deambulazione (15→8)
  - Scale (10→5)

- **Comunicazione della diagnosi?**

Accertamenti diagnostici

- **ECG:** RS. FC 82 b/m. PQ=0.18”. Tracciato nella norma
- Esami ematici di routine
- Rx torace
- Marker neoplastici?

Ruolo dei Marker neoplastici

- Il CA 19.9 è considerato un marker serico sensibile; tale marker è comunemente espresso anche nel tessuto pancreatico sano pertanto non è considerato un marker tumore-specifico. E' utilizzato come indicatore di efficacia del trattamento.
- Può essere utile, in base all'entità dell'aumento dei livelli di CA 19.9, nel distinguere l'adenocarcinoma da condizioni infiammatorie del pancreas.
- In alcuni studi è stato dimostrato che la diminuzione dei valori di CA 19.9 si correlano ad aumento della sopravvivenza sia dopo chirurgia sia dopo chemioterapia
- In letteratura sono riportati lavori anche sull'antigene carcinoembrionario (CEA), CA 125 e l'antigene polipeptidico tissutale (anche se meno convincenti).
- LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE: C

Ruolo dei Marker neoplastici

Obiettivo clinico	*prima scelta*	*seconda scelta*	*Tempi*	*Criterio di interpretazione*
diagnosi differenziale con malattia benigna	Nessuno	nessuno	-	-
bilancio di base (estensione)	CA19.9	CEA	prima della chirurgia o radioterapia o chemioterapia	livelli decisionali
risposta al trattamento primario	CA19.9	CEA	a un mese dal trattamento primario	variazioni rispetto al valore di base
riconoscimento precoce della progressione	CA19.9	CEA	regolarmente durante il follow-up (prima di ogni controllo)	variazioni rispetto al valore precedente
monitoraggio terapia malattia avanzata	CA19.9	CEA	prima di ogni nuovo ciclo terapeutico	variazioni rispetto al valore precedente

Livello di raccomandazione: tipo C

Terapia instaurata all'ingresso

Nome commerciale	Principio attivo	posologia
Pancrex	pancreatina	2 c x 3
Durogesic 50	fentanil	1 cerotto
Ciproxin 500	ciprofloxacina	1 c
Antra 20	omeprazolo	1 c x 2
Sucralfin	sucralfato	2 bust x 3
Serenase	aloperidolo	20 gtt x 3
Valium	diazepam	30 gtt x 3
Insulina Actrapid	Insulina	5 U x 3
Insulina Actraphane	Insulina	10 U h 22

Pancreatic Enzymes

American Cancer Society Guidelines

- Pancreatic enzymes, which contain amylase, lipase, and trypsin can be supplemented to counteract any malabsorption of food.
- Malabsorption syndrome is characterized by a patient's inability to digest fat or protein.
- The symptoms include bloating, indigestion, diarrhea, constipation, steatorrhea, and muscle weakness. Steatorrhea is characterized by stools that look oily, frothy, are foul smelling and may float in the water.
- To correct this problem oral tablets can be taken with or meals or snacks.
- The dosage is different for each person. It may take several adjustments before the most appropriate dosage is determined

Diario clinico-1

- 2/3/05:ingresso in reparto. Esegue ECG; 175 cm; 73 Kg. Alvo libero feci nella norma. Inizia profilo glicemico. Si alimenta e vengono riferiti dolori addominali post-prandiali.Comincia la somministrazione di enzimi prancreatici (pancreatina)
- 3/3/05 ore 10:00 notte riposata; il paziente è sonnolente. E' riferita astenia. Esegue il programma riabilitativo impostato.
- 4/3/05 visita ore 9.15; **Rx Torace:** i campi polmonari risultano normoespansi. Non si identificano lesioni pleuropolmonari a focolaio. Seni costofrenici acuti e pervi. *Rinforzo del disegno polmonare a carattere bronchitico più marcato in sede iloperiilare e sovrabasale dx*.
- il paziente è assopito durante il giorno. E' facilmente risvegliabile. Comincia a diminuire il dosaggio di diazepam e aloperidolo. E' buona la collaborazione in palestra. Si decide di non ripristinare terapia con paroxetina per il rischio emorragico.

SSRI e Rischio di Sanguinamento

Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding

Dalton SO et al Arch Intern Med 2003 Jan;13(1):59-64.

SSRI use without use of other drugs: the risk was 3.6 times more than expected (95% confidence interval, 2.7-4.7)
Combinated use of an SSRI and FANS or aspirin increased the risk to 12.2 (95% confidence interval, 7.1-19.5) and 5.2 (95% confidence interval, 3.8-8.0) Respectively.

CONCLUSION: SSRI increase the risk of upper GI bleeding, and this effect is potentiated by concurrent use of fans or low-dose aspirin

Depressione

"Il mondo sfiora in fretta le corde del cuore che indugia, traendone suoni di tristezza"
Tagore, Uccelli Migranti XLIV

- Riduzione della qualità di vita
- Aumento del rischio di suicidio
- Minore risposta alle cure
- Aumento della percezione del dolore
- Ripercussioni sull'equilibrio familiare e sociale in genere

Depressione e tumore

Depression and Cancer.
Practice guideline development for psycological interventions (Psyco-Oncology 1999)

- Negli anni ottanta la depressione era sottostimata e sottotrattata. Negli anni seguenti vari studi, utilizzando scale di misura comuni (Hamilton, Beck) hanno ribadito un range di incidenza del 20-30% con incrementi anche considerevoli quando sono presenti disabilità, dolore e fase avanzata della malattia.

- Nelle fasi iniziali sono maggiori le diagnosi di disturbo dell'adattamento con umore depresso
- nelle fasi avanzate sono maggiormente diagnosticati gli episodi depressivi maggiori.

Depressione e tumore

Depression in Medical Patients
Peveler R et al BMJ 2002;325:149-153

Comparison: Antidepressants v Placebo
Outcome: Lack of improvement at end of study

Condition	No of patients Drug	No of patients Control	Odds ratio (95% CI)	Weighting (%)	Odds ratio (95% CI)
Cancer	8/36	19/37		11.2	0.29 (0.11 to 0.75)
Cancer	9/28	17/27		9.0	0.30 (0.10 to 0.86)
Diabetes	10/18	12/17		5.4	0.54 (0.14 to 2.07)
Head injury	3/6	3/4		1.7	0.39 (0.03 to 4.54)
Heart disease	1/16	6/8		3.0	0.04 (0.01 to 0.26)
HIV or AIDS	36/50	21/25		8.0	0.52 (0.17 to 1.60)
HIV	22/50	36/47		15.2	0.26 (0.12 to 0.59)
HIV	9/25	11/22		7.6	0.57 (0.18 to 1.80)
Lung disease	8/18	16/18		5.3	0.14 (0.04 to 0.56)
Multiple sclerosis	7/18	8/14		5.2	0.49 (0.12 to 1.95)
Physical illness, elderly	25/39	35/43		10.5	0.42 (0.16 to 1.11)
Physical illness	22/29	21/30		7.7	1.34 (0.43 to 4.18)
Stroke	17/33	24/33		10.2	0.41 (0.16 to 1.10)
Total	177/366	229/325		100.0	0.37 (0.27 to 0.51)

0.1 1 10

Meta-analysis of randomised controlled trials comparing tricyclic antidepressants with selective serotonin reuptake inhibitors

Depressione e tumore

Shuler BMJ 2002;325:1115

- The first two lines of the table should not be taken as evidence that every symptom of depression in a patient with cancer warrants drug treatment
- Fortunately, most pastients with cancer and depressive adjustement disorders respond to a supportive environment and counseling and **do not need drug treatment**

National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue, July 15-17, 2002.

J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;(32):9-16.

- Clinicians should routinely use brief assessment tools to ask patients about pain, depression, and fatigue and to initiate evidence based medicine.
- Additional research is needed on the definition, occurrence, the treatment of pain, depression, and fatigue, alone and in combination, in adequately funded prospective studies.

Approfondimento del disturbo depressivo

DSM IV

- Disturbo depressivo maggiore con criteri di cronicità :negli ultimi due anni sono soddisfatti i criteri di episodio depressivo maggiore (depressione del tono dell'umore o perdita dell'interesse per quasi tutte le attività; deve presentare almeno quattro sintomi che includa alterazioni dell'appetito o del peso, del sonno dell'attività psicomotoria; ridotta energia, sentimenti di svalutazione e di colpa; difficoltà a pensare, concentrarsi o prendere decisioni; si deve accompagnare a disagio o menomazione sociale, lavorativa.)

- Disturbo distimico : umore cronicamente depresso, presente per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno per almeno due anni. Oltre a umore depresso sono presenti almeno due dei seguenti sintomi addizionali: iporessia o iperfagia, insonnia o ipersonnia, ridotta energia affaticabilità, bassa autostima, scarsa capacità di concentrazione o difficoltà nel prendere decisioni o sentimenti di disperazione. Presenza rilevante di riduzione degli interessi e di autocritica. Questi sintomi sono divenuti parte dell'esperienza quotidiana dell'individuo (es: "sono sempre stato così"…) spesso non vengono riferiti a meno che l'intervistatore non l'interroghi direttamente in proposito.

Esami ematochimici ingresso

Esame	Ingresso		Valori normali
GB	**9.11**	10^3/ul	4.00-9.00
GR	**3.04**	10^6/ul	4.00-5.50
Ht	**29.6**	%	38.0-50.0
Hb	**9.4**	g/dl	11.5-14.5
MCV	**97.8**	Fl	80.0-95.0
PLT	**580**	10^3/ul	150-400
Reticolociti	12	%	
Neutrofili	67	% * 10^3/ul	40.0-75.0
Linfociti	20	% * 10^3/ul	0.80-4.00
Monociti	9	% * 10^3/ul	0.0-12.0
Eosinofili	1	% * 10^3/ul	0.0-2.5
Basofili	1	% * 10^3/ul	0.0-0.54
Sideremia	40	microg/dl	70-150
Transferrina	214	Mg/dl	200-350
Ferritina			
VES	10	mm/1° ora	0-20
PCR	0.7	mg/dl	0.0-1.0
Azotemia	17	mg/dl	10-50
Creatinina	0.70	mg/dl	0.5-1.2
Ac. Urico	4.02	mg/dl	1.5-7.0

Esame	Ingresso		Valori normali
Na	141	Mmol/L	136-146
K	4.4	Mmol/L	3.5-5.10
Cl	98	Mmol/L	98-108
Glicemia	109	mg/dl	60-110
Colesterolo tot	**101**	mg/dl	120-200
HDL	**9**	mg/dl	35-55
Trigliceridi	95	mg/dl	40-160
GOT	**119**	U/L	0-40
GPT	**49**	U/L	0-40
Fosfatasi alc	**277**	U/L	90-270
γGT	**32**	UI/L	5-30
Bilirubina tot	0.65	mg/dl	0-1.2
PT (INR)	1.43		0.9-1.1
PTT	29	Sec	25-45
proteine tot	**5.9**	g/dl	6.2-8.2
albumina	**41.3/2.4**	%	55.1-66.1
α1	4.3	%	1.7-3.3
α2	9.0	%	8.2-13-0
β	13.5	%	9.5-15-0
γ	**31.8**	%	10.3-18.3
CA 19.9	**246**	UI/ml	<30
CEA	**13.1**	Ng/ml	<4,5

Diario clinico-2

- *Da sabato 5 a giovedì 10 Marzo*:
  - Il paziente prosegue il trattamento riabilitativo impostato all'ingresso e mirato al miglioramento della tolleranza allo sforzo. Progressivamente migliorata l'astenia.
  - Discreto il controllo dei valori glicemici con la terapia insulinica.
  - Si colloquia con la moglie che è contraria alla comunicazione della diagnosi al paziente.
- *Da venerdì 11 Marzo*:
  - Episodi saltuari di vomito alimentare. Il paziente si alimenta poco.
  - E' autonomo alla deambulazione. Prosegue FKT di miglioramento della tolleranza allo sforzo.
  - Nel fine settimana riferita ansia; il paziente chiede insistentemente di andare al proprio domicilio. Rimane comunque gestibile.
- *Lunedì 14 marzo*:
  - Si ricontatta la moglie per programmare eventuale comunicazione della diagnosi (è ancora contraria).
  - Il paziente è stazionario dal punto di vista clinico; esegue i passaggi posturali in autonomia e deambula senza ausili.
  - Si concorda la dimissione per il giorno successivo.
- *Martedi 15 marzo*:
  - Ore 7.30 (MdG) il paziente viene ritrovato nel cortile interno con la valigia. Orientato, dice che sta andando a casa. E' gestibile, si spiega che verrà dimesso nel pomeriggio all'arrivo dei familiari.

Diario clinico-3

- Alle 15.00 il paziente è dimesso.
- La diagnosi di dimissione è:
  - **Recente ulcera anastomotica sanguinante del moncone gastrico (2/05) in esiti di duodenocefalopancreasectomia (29/3/04) per adenocarcinoma del pancreas e successiva splenoprancreasectomia totale (18/4/04) per pancreatite residua e stato settico da peritonite postchirurgica**
  - **Anemia secondaria di grado moderato**
  - **Ipertensione arteriosa stadio I gruppo di rischio elevato**
  - **Diabete mellito secondario a pancreasectomia totale**
  - **Addensamento parenchimale polmonare dx**
  - **Disturbo depressivo NAS**

Valutazione multidimensionale

	prem	*ingresso*	*dimissione*
Barthel Index	100/100	80/100	98/100
IADL		0/8	--
Tinetti scale		25/28	27/28
F.I.M.		119/126	124/126
Stato affettivo (CES-D)		21/60	--/60
Stato cognitivo (MMSE)		n.a.	n.a.
Peso		70 Kg	63.5

Terapia alla dimissione

Nome commerciale	Principio attivo	posologia
Antra 20	omeprazolo	1 c x 2
Pancrex	pancreatina	2 c x 3
Durogesic 50	fentanil	1 cerotto
Serenase	aloperidolo	15 gtt x 3
Valium	diazepam	20 gtt x 3
Insulina Actrapid	Insulina	4 U + 6 U
Insulina Actraphane	Insulina	6 U h 22

Programma clinico riabilitativo

OBIETTIVI RAGGIUNTI

- **Obiettivi clinici**
  - Terapia del dolore
  - Controllo radiologico dell'addensamento polmonare dx
  - Monitoraggio anemia
  - Eventuale approfondimento del disturbo dell'affettività

- **Obiettivi riabilitativi**
  - Miglioramento della tolleranza allo sforzo
  - Recupero autonomia nei passaggi posturali (15-12)
  - Recupero autonomia deambulazione (15-8)
  - Scale (10-5)

- **Comunicazione della diagnosi?**

Comunicazione della diagnosi

COMPITO DEL MEDICO

- Il codice deontologico del 1954 prevedeva che

  la prognosi grave può essere nascosta al malato ma non alla famiglia che in caso di pericolo di vita deve essere tempestivamente avvertita anche ai fini di eventuale assistenza religiosa…

- Il Codice deontologico del 1989 prevedeva

  la facoltà del medico di non rivelare o di attenuare una prognosi grave od infausta…nel qual caso dovrà comunicarla ai congiunti.

- Codice del 1998 prevede

  *Il medico **deve** fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate; il medico nell'informarlo dovrà tenere conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche. Ogni ulteriore richiesta di informazione da parte del paziente deve essere soddisfatta. Le informazioni devono essere fornite con **prudenza**, usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere **elementi di speranza**. La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata.*

Comunicazione della diagnosi

E' GIUSTO CHE IL PAZIENTE SAPPIA LA VERITA' ?

- Il paziente ha diritto di essere informato per cose che riguardano la sua vita, di scegliere se e a quale trattamento sottoporsi, di conoscere eventuali rischi.

- Affrontato l'impatto iniziale, sapere la diagnosi dà un senso alle sofferenze e alle cure a cui ci si sottopone e apre la possibilità di un aiuto con un rapporto onesto con i sanitari e con la famiglia.

- Può servire ai pazienti per organizzare la propria vita e il rapporto con propri cari tenendo conto che la malattia ha cambiato le prospettive future.

Comunicazione della diagnosi

E' UTILE NASCONDERE LA VERITA' ?

- Da uno studio condotto su pazienti con K polmonare avanzato è emerso nell'82% dei casi non era stata comunicata la diagnosi, ma l'impressione dei familiari era che il 72% di essi avesse "capito". (Grassi et al, Gen Hosp Psychiatr 1989)
- La verità forse è meno dolorosa delle ansie e delle sensazioni che spesso si accompagnano all'incertezza del non sapere o del continuare a negare ciò che forse è già percepito
- Evitare discussioni mette distanze; la famiglia si irrigidisce su una posizione di negazione dove diventa problematico anche esprimere i veri sentimenti. (Toniolo, Psico-Oncologia 2003)

La congiura del silenzio. *"questa menzogna lo tormentava, lo tormentava il fatto che non volessero riconoscere che tutti sapevano e anche lui sapeva, e che invece volessero mentire sul suo terribile stato, e che per di più costringessero lui stesso a prendere parte a quella menzogna"* (Tolstoj, la morte di Ivan Il'ic)

Comunicazione della diagnosi

- Dobbiamo sempre inseguire il paziente con la verità?
  - Alcuni pazienti non vogliono sentire la verità, almeno in alcuni momenti ed è opportuno rispettarli.
  - Altri sono in grado di sentire solo una parte della verità, volta per volta
- Esiste la verità assoluta?
  - O piuttosto sono dati di fatto e interpretazioni di dati di fatto.
  - Anche nei casi a peggior prognosi si può parlare di margini di probabilità, non di certezze.

Comunicazione della diagnosi

Breaking the diagnosis

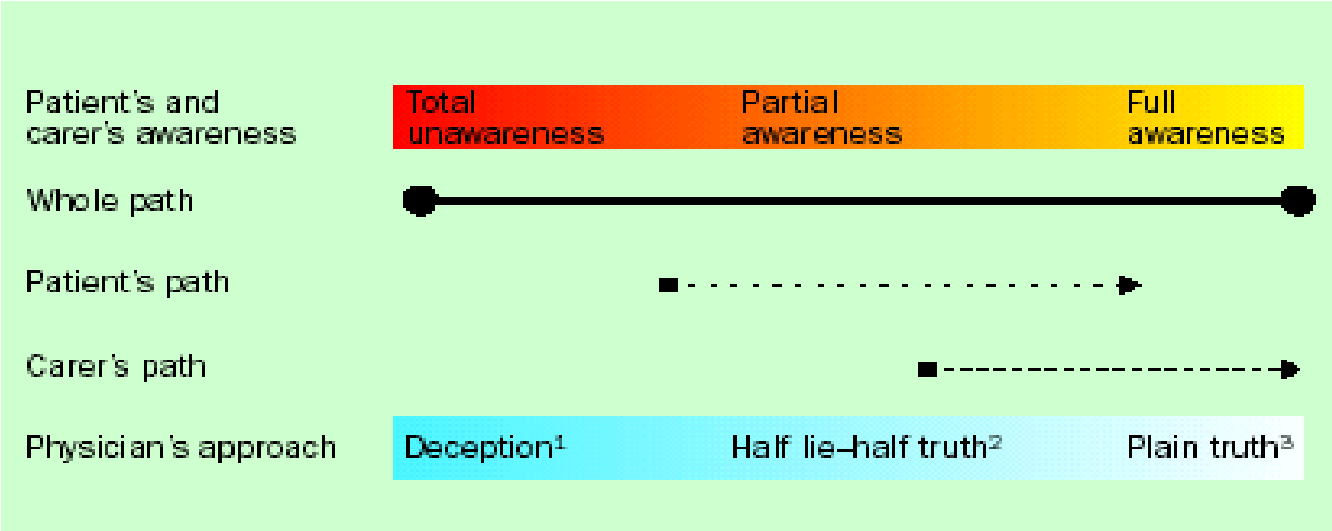


Figure 1. The path of diagnostic disclosure of Alzheimer's disease (AD). Whole path: the theoretical range of awareness of patients and caregivers in the absence of information sharing. Patient's and caregiver's paths: hypothetical examples. Square and arrows denote initial and final awareness levels. The physician's approach should be tailored to the awareness level and should aim to deliver the maximum amount of tolerable and useful information to be taken in and coped with by patient and carer. (1) "You're fine, your memory problems will not progress, drugs will improve symptoms and these will abate". (2) "Indeed, you've got memory problems, I cannot exclude that these problems might tend to worsen, drugs can improve symptoms, and progression might not occur for a period". (3) "You've got probable AD, ie, deficits of memory, reasoning, and other higher brain functions, the mean rate of progression is about 3 MMSE points per year, the response rate to therapy is about 20–30%, benefits are temporary, and the disease will progress anyway".

"Breaking the diagnosis of dementia"
Frisoni G et al The Lancet Neurology 2004;3:124-128

Chemioterapia - Sopravvivenza

Studi randomizzati
BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) versus CHEMIOTERAPIA
FAM(fluorouracile, adriamicina e mitomicina C) o ELF (pirubicina, acido levofolinico, 5 fluorouracile)
nel cancro del pancreas

autore	Anno	regime	N° pazienti	Sopravvivenza Mediana (mesi)	P
PALMER Br J Surg	1995	FAM vs BSC	23 20	8.3 3.8	< 0.05
GLIMELIUS Ann Oncol	1996	ELF vs BSC	46 43	6 2.5	<0.01

A Randomized Trial of Chemioradioterapy and chemiotherapy after resection of pancreatic cancer

N Engl J Med 2004; 350:1200-1210

- **Background:** final report on survival of European Study Group for Pancreatic 1 Trial
- **Methods:** in a multicenter trial randomly were assigned 73 patients with resected panctreatic adenocarcinoma to treatment with chemioradiotherapy alone (20 Gy over two week period plus 5-FU), 75 patients to chemiotherapy alone (5-FU), 72 patients to both chemioradiotherapy and chemiotherapy and 69 patients to observation.
- **Results:** the analysis was based on 237 deaths among the 289 patients (82 percent) and a mediant follow-up of 47 months (interquartile range, 33 to 62). The estimated five-year survival rate was 10 percent among patients assigned to receive chemoradiotherapy and 20 percent among patients who did not receive chemoradiotherapy (P= 0.05). The five-year survival rate was 21 percent among patients who received chemotherapy and 8 percent among patients who did not receive chemotherapy (P= 0.009). The benefit of chemotherapy persisted after adjustment for major prognostic factors.
- **Conclusions:** adjuvant chemotherapy has a significant survival benefit in patients with resected pancreatic cancer, whereas adjuvant chemoradiotherapy has a deleterious effect on survival.

Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer – The Debate Continues

Choti M (editorial) N Engl J Med 2004; 350:1249-1251

- It is highly likely that the deleterious effect of chemoradiotherapy was indeed due to treatment-related toxic effects

- In the future, decisions about adjuvant therapy will probably be influenced by improved methods for the assessment of the risk of recurrence, by the availability of more accurate surgical staging methods, and by application of molecular diagnostic tecniques.

Chemioterapia (tradizionale)

- Il più utilizzato è il 5 fluorouracile. Impiegato da solo con diverse modalità di somministrazione e dosi ha ottenuto il 10-15 % di risposte obiettive negli studi iniziali.
- 3 studi RCT (Burris 1997; Rougier 2000; Ducreux 2002) ne hanno infine dimostrato la scarsa efficacia.
- E' stato proposto anche protocollo in associazione con schemi a due e tre farmaci con scarsa efficacia ed aumento della tossicità.

- <u>5-fluorouracile + acido folinico</u>

  In letteratura è riportata un percentuale di risposta del 7%.

Chemioterapia (gemcitabina)

National Institute for Clinical Excellence (NICE April 2004)

- Gemcitabine is a chemiotherapeutic drugs that exerts its action by inhibiting DNA synthesis. It is a novel nucleoside analogue with a wide spectrum of anti-tumour activity against a variety of solid tumours including pancreatic cancer.
- Gemcitabine is licensed as a first line treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma and as a second line treatment of patients with 5FU refractory pancreatic cancer.
- Gemcitabine is generally well tolerated but may cause rashes and mild gastrointestinal side effects such as nausea. Bone marrow suppression, influenza-like symptoms, proteinuria/haematuria, peripheral oedema, bronchospam, and in rare cases, Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), and potentially irreversible renal failure have been reported.

Chemioterapia (gemcitabina)

National Institute for Clinical Excellence (NICE April 2004)

- People with advanced or metastatic pancreatic cancer may be treated with Gemcitabine as a first line treatment if they have a Karnofsky performances score of 50 or more.
- Gemcitabine should not be used for people with pancreatic cancer who are suitable for surgery that may cure their cancer, or those who have a Karnofsky performances score of less than 50.
- Gemcitabine should not be used as a second line treatment for people with pancreatic cancer, because there is insufficient evidence to support this practice.

Dosi e costi dei differenti regimi terapeutici

Table 5: Dose and Cost of Different Drug Regimes

Regime	Drugs in Regime	Dosage of Drugs	Time of Treatment	Total Treatment Cost of drug regime
Gemcitabine	Gemcitabine	1000 mg/m^2 30 min infusion	3.93 months	£4839
5-FU De Gramont	5-FU 5-FU Folinic Acid	400 mg/m^2 Bolus injection 400 mg/m^2 22 h infusion 200 mg/m^2 2 h infusion	1.78 months	£3478
5-FU PVI	5-FU	3000 mg/m^2 continuously every day	1.78 months	£1715

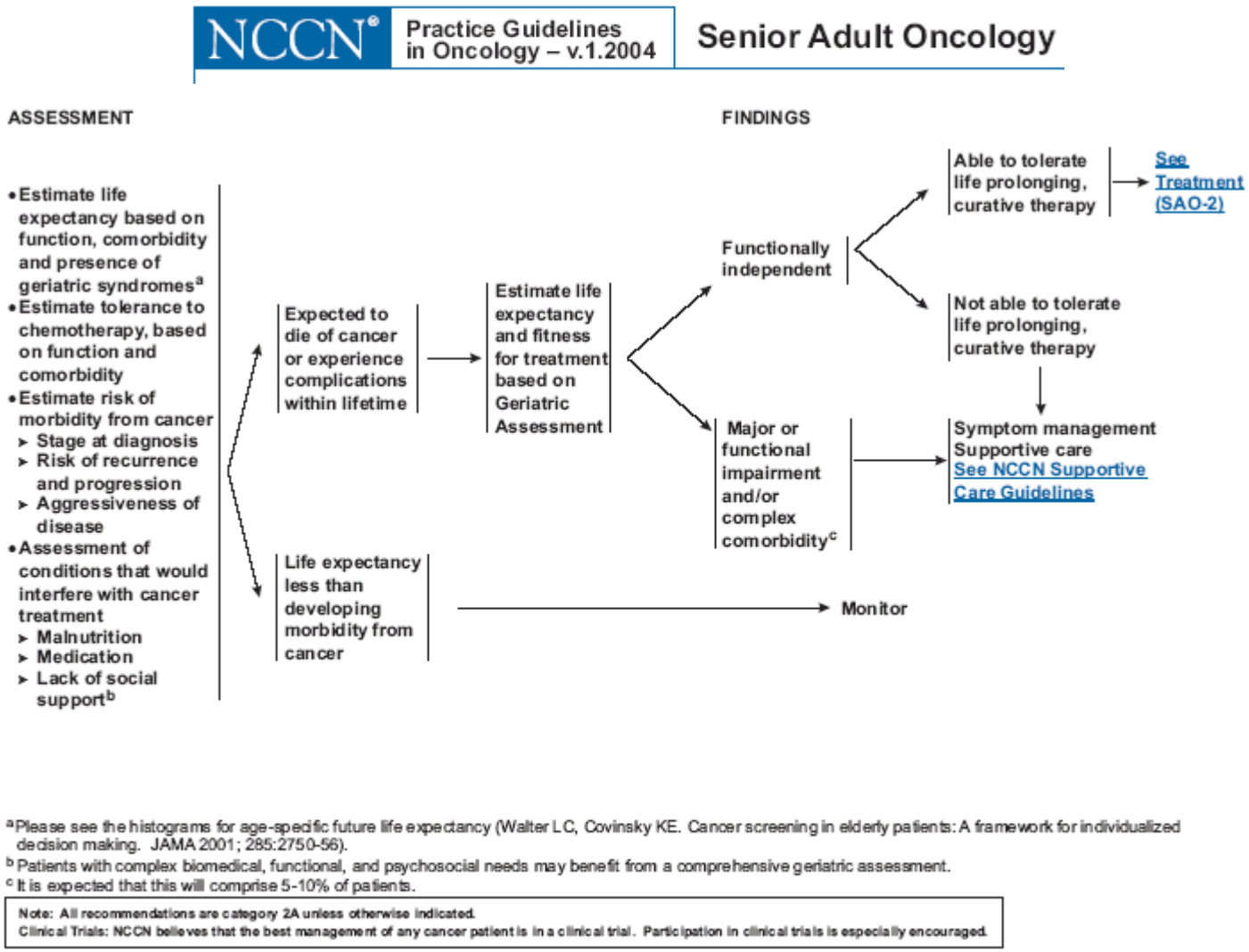
The Promise of Cancer Research

- **Biological therapy**
  - Treatment to stimulate or restore the ability of the immune system to fight the cancer - biological response modifier (BRM) therapy.
- **Vaccine**
  - group of substances meant to cause the immune system to respond to a tumor or to microorganisms, such as bacteria or viruses. A vaccine can help the body recognize and destroy cancer cells or microorganisms.
- **Monoclonal Antibody** (MAH-no-KLO-nul AN-tih-BAH-dee)
  - A laboratory-produced substance that can locate and bind to cancer cells wherever they are in the body. Many monoclonal antibodies are used in cancer detection or therapy; each one recognizes a different protein on certain cancer cells. Monoclonal antibodies can be used alone, or they can be used to deliver drugs, toxins, or radioactive material directly to a tumor

Oncologia geriatrica

“Compassione e serenità”

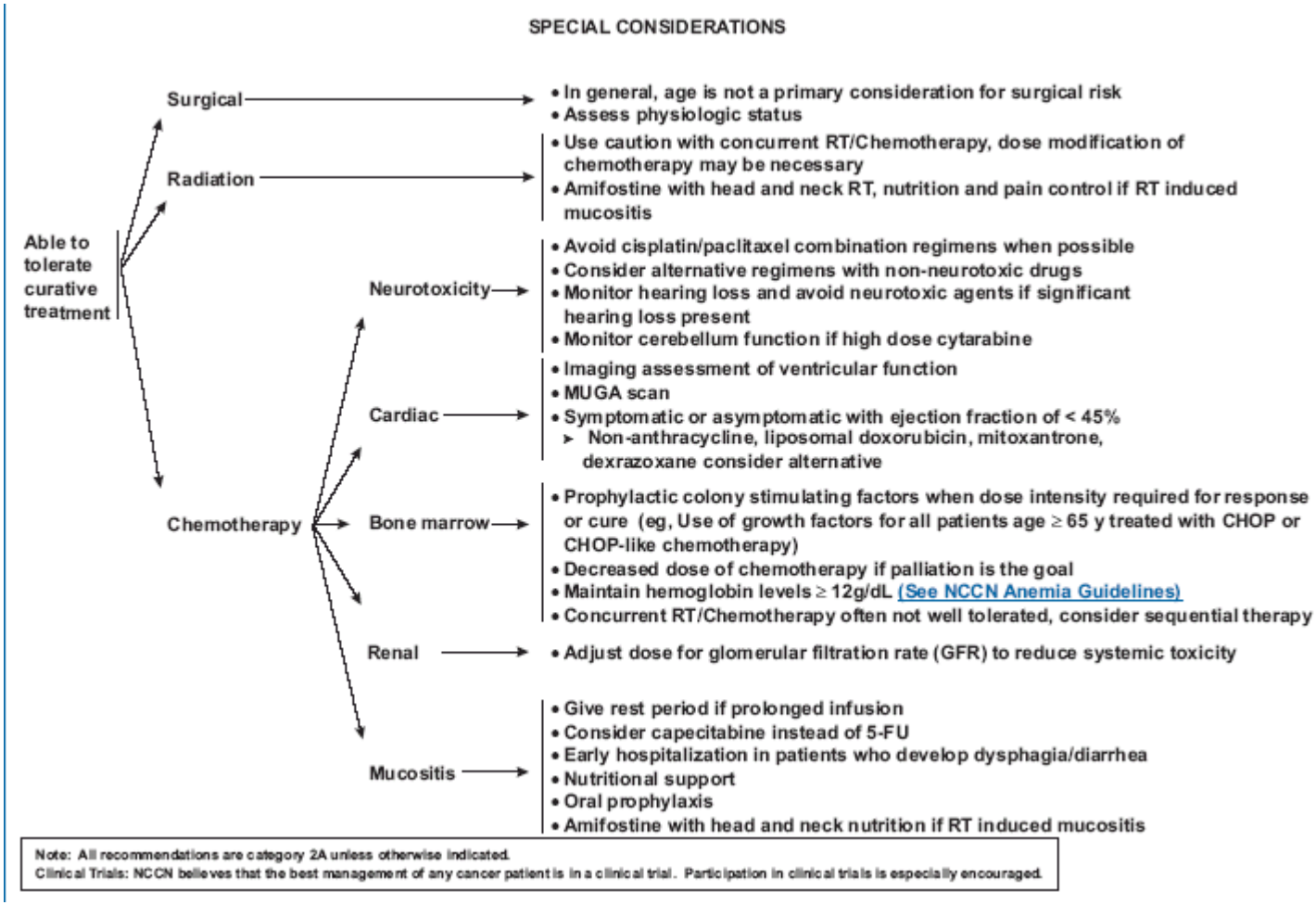
La Cultura Geriatrica



[a] Please see the histograms for age-specific future life expectancy (Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: A framework for individualized decision making. JAMA 2001; 285:2750-56).
[b] Patients with complex biomedical, functional, and psychosocial needs may benefit from a comprehensive geriatric assessment.
[c] It is expected that this will comprise 5-10% of patients.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

La Cultura Geriatrica



"It is more important to Know what kind of patient has the disease that what kind of disease the patient has"

Sir William Osler