

---

## Palliazione e qualità di vita nei tumori avanzati dell'apparato digerente

Moderatori: Domenico Fittipaldi, Lucio Achille Gaspari

### Palliazione endoscopica nei tumori intestinali

#### *F. Picconi*

Caposaldo della gestione del paziente oncologico è la multidisciplinarietà diagnostico-terapeutica che scaturisce dal continuo apporto dei risultati della ricerca clinico-sperimentale. Nel campo delle neoplasie gastroenteriche gli specialisti delle malattie dell'apparato digerente svolgono un'attività di massima integrazione con le altre componenti del mondo oncologico nella gestione multidisciplinare del paziente; ciò è testimoniato dalla presenza in tutti gli Istituti Oncologici del nostro paese di strutture autonome dedicate. In particolare l'Endoscopia Digestiva gioca un ruolo di notevole importanza che la vede protagonista imprescindibile già nella fase di prevenzione fino a quella terapeutica per i tumori dell'apparato digerente. Inoltre essa è un ottimale supporto nella ricerca di base e nella gestione di altre patologie neoplastiche.

#### **Tumore dell'esofago**

Il cancro dell'esofago rappresenta l'1% di tutte le patologie maligne con un'incidenza di 5 volte maggiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile. Ogni anno vengono diagnosticati nel mondo circa 12.000 nuovi casi. L'incidenza in Italia è di 5.28/100.000 abitanti nei maschi e 1.43/100.000 nelle femmine. La mortalità si aggira su un tasso crudo di 4.8/100.000. Le neoplasie esofagee sono a tutt'oggi fra quelle a prognosi più infausta. La sopravvivenza

media a 5 anni in occidente è infatti inferiore al 10%. Nella fase iniziale di malattia, che può durare anche molti anni, la sintomatologia è aspecifica, quando si manifesta con la disfagia, la diagnosi è quasi sempre posta tardivamente, quando cioè la crescita endoluminale del tumore è imponente. Si raccomanda, quindi, sempre uno studio accurato della mucosa esofagea anche in caso di esami endoscopici eseguiti per altre finalità al fine di sorprendere la lesione precancerosa o un cancro in fase iniziale.

Gli interventi palliativi consistono in:

- CT - RT e/o brachiterapia
- procedure endoscopiche
- dilatazioni pneumatiche/meccaniche
- disostruzione di tessuto
  - Ablazione laser
  - Argon Plasma Coagulation (APC)
  - Terapia fotodinamica
  - Terapia iniettiva
- protesizzazione
- sonde nutrizionali
  - PEG
  - SNE

Caratteristiche della ripresa tumorale sono la recidiva superficiale sull'anastomosi, più frequentemente il residuo neoplastico post intervento. In caso di lesioni residue bisogna valutare mediante ecoendoscopia l'estensione murale, transmurale. Frequentemente è una recidiva profonda e/o estrinseca e il fine è la palliazione della disfagia. Ampio è il ventaglio di possibilità endoscopiche per il trattamento del sintomo disfagia.

#### *Dilatazione per via endoscopica*

Non è un trattamento definitivo ma un atto preliminare, di valutazione alla protesizzazione o alla PEG; la dilazione può diventare inefficace dopo 1-2 settimane e pertanto si deve considerare un momento del trattamento o una terapia da eseguire in associazione ad altri trattamenti (Moses 1985).

#### *Disostruzione di tessuto*

Tale fine può essere perseguito attraverso le seguenti metodiche:

#### *Iniezione di sostanze sclerosanti*

Metodica in disuso, impiegata in alcune Scuole giapponesi, non ci sono riferimenti recenti in letteratura.

#### *Ablazione laser*

Molto utilizzata per la disostruzione, il trattamento può essere effettuato con migliori possibilità di successo per recidive di limitate dimensioni. Rivolta a pazienti con tumore inoperabile piuttosto che a pazienti con recidiva superficiale, offre migliori risultati nelle recidive piccole e soprattutto se localizzate al terzo medio dell'esofago (Burke 1996). L'aggiunta di brachiterapia o di RT all'ablazione laser prolunga l'intervallo tra i trattamenti ma si associa ad aumentata incidenza di stenosi e fistole (Spencer 2002).

L'ablazione con laserterapia non fornisce l'immediatezza dell'alimentazione e palliazione della disfagia: sono necessarie almeno 2-3 sedute e il miglioramento è previsto nei mesi successivi. Limitate in mani esperte le complicanze (fistole, sanguinamento, perforazioni), il trattamento laser rimane un trattamento costoso e disponibile in pochi Centri specializzati.

#### *Ablazione con argon plasma coagulation (APC)*

Combinazione di gas argon ed energia monopolare che conduce energia senza venir a contatto con i tessuti, favorendo coagulazione e necrosi (Akhtar 2000), APC non ha la profondità del laser; viene utilizzata nelle emorragie digestive, per necrotizzare i tessuti, utile per ampie superfici, presenta minori costi, maggiore facilità di impiego, è sicura e necessita di minor curva di apprendimento rispetto al laser: APC sta progressivamente sostituendo il trattamento laser.

#### *Terapia fotodinamica*

Tecnica selettiva con vantaggi rispetto al laser, mira direttamente al tessuto neoplastico, non intacca i tessuti integri (Yano 2005). È attualmente in fase di valutazione nelle displasie ad alto grado in esofago di Barrett (Overholt); è una tecnica costosa e gravata da tossicità (Little 2003).

#### *Protesi*

È il mezzo più idoneo e immediato per migliorare il sintomo disfagia (Lowe 2004). Protesi metalliche autoespansibili hanno soppiantato protesi di plastica o silicone per facilità di utilizzo e minor complicanze.

Indicazioni principali sono: lesioni stenose vegetanti e infiltranti dell'esofago toracico e cardiaco, fistole esofago-tracheali, fistole mediastiniche (Segalin 1997).

Controindicazioni assolute: compressione tracheale, stenosi dell'esofago cervicale.

I problemi dopo posizionamento di protesi si verificano quando la parte distale della protesi si trova in uno spazio vuoto come a livello cardiaco con conseguente rischio di caduta della protesi stessa, quando si verifica una compressione tracheale con necessità di inserire due protesi (tracheale prima ed esofagea successivamente), nei pazienti che hanno avuto precedenti trattamenti (RT). Complicanze si possono presentare dopo 2-3 mesi con chiusura della protesi per tessuto esuberante in sede apicale della protesi: non si tratta di tessuto neoplastico ma spesso di tessuto reattivo ipertrofico: l'endoscopista può reintervenire con disostruzione mediante *argon plasma*.

#### *PEG (gastrostomia endoscopica percutanea)*

Tecnica che consente il posizionamento di sonda nutrizionale a livello gastrico o digiunale con accesso transparietale in epigastrio, senza ricorrere a laparotomia; più veloce ed economica rispetto alla tecnica chirurgica, si riserva principalmente come soluzione nutrizionale temporanea o definitiva.

#### **Tumore dello stomaco**

Nonostante il costante declino in incidenza, in Europa nel 2012 sono stati stimati oltre 140.000 casi incidenti di carcinoma gastrico con oltre 100.000 morti correlate a questa patologia. Nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta il 4% di tutte le neoplasie in entrambi i sessi, è al sesto posto come incidenza (13,7 casi/100.000 individui in entrambi i sessi) ed al quarto posto come mortalità (10,3 decessi/100.000). Il carcinoma dello stomaco rappresenta la quinta neoplasia incidente tra gli uomini (19,5 casi/100.000) e la settima tra le donne (9,3 casi/100.000). In Italia si stimano circa 12700 nuovi casi di carcinoma gastrico per il

2018 e circa 10.000 decessi. Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi, è all'ottavo posto come incidenza negli uomini (4% di tutti i tumori negli uomini) ed al nono posto nelle donne (3% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 6% circa dei decessi il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. Per i casi insorti in Italia nel periodo 2005-2009 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 32% (31% nei maschi e 34% nelle femmine).

#### **Supporto nutrizionale mediante SNE**

##### *Malnutrizione e prognosi*

La malnutrizione nel paziente oncologico è correlata ad un peggioramento della qualità di vita, ad un aumentato rischio di complicanze dei trattamenti medici e chirurgici ed a una minor sopravvivenza. Fra tutte le patologie oncologiche il tumore dello stomaco è il secondo, dopo il pancreas, per prevalenza di malnutrizione. Il calo ponderale (WL) ed un ridotto indice di massa corporea (BMI) sono indicatori di malnutrizione e sono fattori prognostici di una ridotta sopravvivenza indipendentemente da sede, stadio e performance status. Nel tumore gastrico il calo ponderale è il risultato combinato di una riduzione dell'introito calorico, dovuto alla sede della malattia, e delle alterazioni metaboliche, tipiche della sindrome cachettica, caratterizzata da quadro infiammatorio, anoressia e ridotta massa muscolare, presente prevalentemente nelle forme più avanzate. Un ulteriore calo ponderale si verifica inoltre durante i trattamenti chemioterapici per l'insorgenza di nausea, vomito e disgeusia o in seguito a gastroresezione per senso di ripienezza precoce e malassorbimento. In tale ambito il posizionamento del sondino per effettuare nutrizione enterale esclusiva o di supporto risulta fondamentale. Il posizionamento

endoscopico è da considerarsi solo in caso di presenza di stenosi.

### **Trattamento dell'emorragia**

Attualmente non esistono presidi endoscopici in grado di poter effettuare un controllo dell'emostasi, visto il recente ritiro da mercato dell'unico presidio dimostratosi efficace (Hemospray).

### **Trattamento stenosi**

#### *Stenting con SEMS*

#### *Gastroenterostomia EUS guidata*

La Gastroenterostomia EUS guidata è una tecnica innovativa per la palliazione delle stenosi gastriche maligne. Ci sono diverse tecniche di esecuzione: tecniche assistite (attraverso drenaggio naso biliare, uso di palloncino o di endoscopia ultraslim). Un recente studio del 2019 ha messo a confronto tale metodica con la tecnica considerata gold standard (posizionamento di SEMS) mostrando buoni risultati a carico della gastroenterostomia EUS guidata in termini di minor tasso di complicanze e di maggior durata di sollievo dei sintomi.

### **Tumori bilio-pancreatici**

Globalmente, l'incidenza in Italia del cancro pancreatico, istologicamente adenocarcinoma duttale nel 90% dei casi, può essere stimata intorno a 15 nuovi casi/anno/100.000 abitanti. Peraltro, secondo i registri tumori di 11 province italiane (Ferrara, Firenze, Genova, Latina, Macerata, Modena, Parma, Ragusa, Torino, Trieste e Varese) il dato varia dal minimo di 7 (Latina), all'intermedio di 17 (Genova) fino a quello massimo di 28 (Trieste). Tale variabilità dipende da differenze metodologiche o differenze nell'età media delle popolazioni locali. In assoluto, circa 7500 nuovi casi vengono diagnosticati ogni anno in Italia. Il dato di mortalità è

sovrapponibile a quello di incidenza (circa 6700 decessi/anno). Pertanto, le neoplasie del pancreas esocrino si collocano tra quelle a prognosi peggiore e rappresentano la quarta causa di morte per neoplasia. La prognosi è lievemente migliore per le neoplasie primitive delle vie biliari e decisamente più favorevole per le neoplasie dell'ampolla di Vater. I sintomi compaiono quasi sempre tardivamente nell'arco della storia naturale e non sono specifici (dolore, calo ponderale, ittero, colangite acuta, anemia). Nei casi in cui la neoplasia pancreatico-biliare prenda origine nel carrefour bilio-pancreatico e coinvolga precocemente la via biliare principale, l'ittero può manifestarsi meno tardivamente di quanto si verifici nella grande maggioranza dei casi.

### **Gestione ittero**

Nei pazienti con ostruzione biliare e neoplasia avanzata, la palliazione non chirurgica mediante posizionamento di stent biliare per via endoscopica potrebbe essere associata a minori complicanze rispetto alla palliazione chirurgica. La palliazione endoscopica mediante stent metallico andrebbe considerata come prima scelta, soprattutto nei pazienti con peggiore performance status e minore aspettativa di vita.

#### *CPRE*

In mani esperte il posizionamento di protesi biliari avviene in oltre il 90% dei casi ed è la modalità di scelta. Studi di confronto tra chirurgia e stent hanno dimostrato un uguale efficacia nel risolvere l'ittero con ERCP ed intervento, con più frequenti recidive dell'ittero per quanto riguarda gli stent. Tuttavia questi studi sono stati effettuati prima della disponibilità degli SEMS e degli stent duodenali. Una metanalisi non più recente (2000) suggerisce che sia la palliazione chirurgica che endoscopica sono appropriate e che la scelta deve essere effettuata individualmente sul paziente. La

via radiologica va utilizzata solo in caso di fallimento dell'endoscopia.

#### *Quali stent utilizzare?*

I SEMS hanno una pervietà significativamente più prolungata degli stent plastici da 10 Fr. Esistono pochi studi disponibili, che non sembrano evidenziare differenze tra i vari tipi di stent non ricoperti in commercio. Non vi è indicazione al trattamento pre-operatorio, in quanto non migliora l'outcome chirurgico ed espone il paziente a possibili complicanze legate alla manovra endoscopica. Esistono studi che dimostrano una maggiore incidenza di complicanze dopo duodenocefalopancreasectomia (DCP) in pazienti sottoposti a drenaggio pre-operatorio. Utile pre-operatoriamente solo in pazienti con colangite e grave prurito o in quelli in cui l'intervento non è possibile in tempi brevi. La palliazione dell'ittero deve essere effettuata con ERCP e posizionamento di protesi. Studi recenti dimostrano che, soprattutto in pazienti con non sicura operabilità, lo stent più indicato potrebbe essere un SEMS corto (4-6 cm), rimuovibile con maggiore facilità dal chirurgo e efficace qualora si ritenga il paziente non candidabile all'intervento.

#### *EUS BD*

Il drenaggio biliare eco-endo-guidato (EUS-BD) rappresenta una metodica alternativa mininvasiva di drenaggio, riportata per la prima volta nel 2001 dal gruppo di Giovannini. A seguito di tale report, diversi gruppi nel corso dell'ultimo decennio, hanno riportato casistiche a conferma dell'efficacia dell'EUS-BD dopo fallimento della CPRE.

Le tecniche descritte in letteratura sono fondamentalmente tre: il rendez vous (EUS-RV), la coledocoduodenostomia (EUS-CD) e l'epatico-gastrostomia (EUS-HGS); in queste ultime due tecniche lo stent può essere rilasciato libero all'interno del lume biliare o attraverso l'orifizio papillare.

### **Stenosi duodenale**

Nei pazienti con adenocarcinoma duttale avanzato del pancreas ed ostruzione duodenale, la palliazione chirurgica può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla palliazione endoscopica al fine di offrire una più duratura alimentazione. Gli stent endoscopici offrono una più rapida ripresa dell'alimentazione.

### **Dolore**

Il dolore causato dal tumore pancreatico e dalla pancreatite cronica è spesso difficilmente controllabile. Generalmente il dolore cresce di intensità col passare del tempo. Inizialmente, la terapia non steroidea anti-infiammatoria ne può garantire un buon controllo ma successivamente, con l'avanzare della malattia, devono essere introdotti anche analgesici oppioidi. Questi ultimi effettivamente alleviano il dolore, ma sono associati ad effetti collaterali come costipazione, delirio, nausea, vomito, sintomi che possono inficiare la qualità della vita. La Neurolisi del Plesso Celiaco (CPN) è una splancnicectomia chimica del plesso stesso, che interrompe il segnale delle fibre nervose afferenti che trasmettono il dolore dagli organi intra-addominali. L'alcolizzazione del plesso celiaco durante EUS è una metodica relativamente sicura e con poche complicazioni. La stessa sembra essere in grado di controllare il dolore neoplastico pancreatico con buoni risultati a breve termine nell'80-90% dei casi e nel 30% a lungo termine. Sebbene i risultati ottenuti negli studi EUS sembrano essere paragonabili con i risultati ottenuti con le metodiche convenzionali, dovrebbero essere eseguiti studi randomizzati con una maggiore numerosità.

### **Tumore del colon**

Il carcinoma del colon-retto (CCR) è la terza causa di morte per cancro nel mondo e la sua incidenza è inferiore solo a quella del

cancro del polmone e della mammella. Negli Stati Uniti CCR rappresenta la seconda causa di morte per cancro, determinando circa il 14% delle morti per neoplasia in questo paese. In Italia ogni anno sono diagnosticati circa 20.000 nuovi casi di CCR, e nel contempo si registrano all'incirca 11.000 decessi a causa di questo tumore. Fattori di rischio per il CCR sono una dieta ricca in grassi saturi e povera di fibre, una eccessiva assunzione di alcool, una vita sedentaria, l'età avanzata, una familiarità per CCR e alcune condizioni ereditarie.

La palliazione, oltre che chirurgica e chemioterapica, è appannaggio di metodiche endoscopiche esclusivamente per quanto riguarda la presenza di stenosi in pazienti non candidabili a palliazione chirurgica. In circa il 50% dei pazienti affetti da CCR non è possibile eseguire una resezione chirurgica radicale; si pone pertanto l'indicazione ad

un trattamento palliativo allo scopo di alleviare la sintomatologia della neoplasia in fase avanzata (sindrome oclusiva, sanguinamenti, mucorrea e tenesmo), migliorando la qualità di vita. La protesizzazione è caratterizzata dal posizionamento nel tratto stenotico di protesi autoespansibili, costituite da filamenti in acciaio inossidabile intrecciati a formare una maglia. Le complicanze di tale metodica sono rappresentate dalla perforazione, da decubito o da migrazione della protesi; tale complicanza sembra acuirsi nei pazienti sottoposti a terapia con farmaci antiangiogenici.

Dott.ssa Francesca Picconi, Responsabile Servizio di Endoscopia Digestiva, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza:  
francescapicconi83@gmail.com