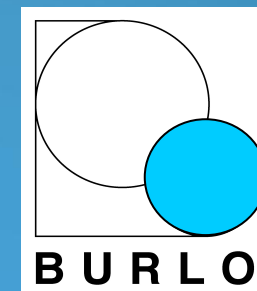


TERAPIE PALLIATIVE NEL BAMBINO ONCOLOGICO

Marco Rabusin

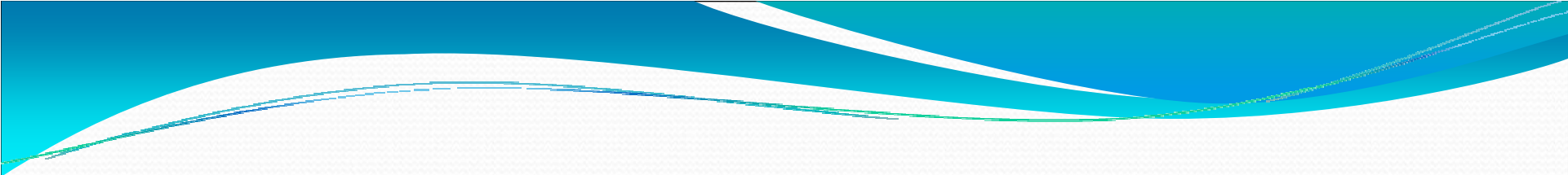
U.O. di Emato-Oncologia pediatrica


IRCCS Burlo Garofolo



Alessandro 8 anni

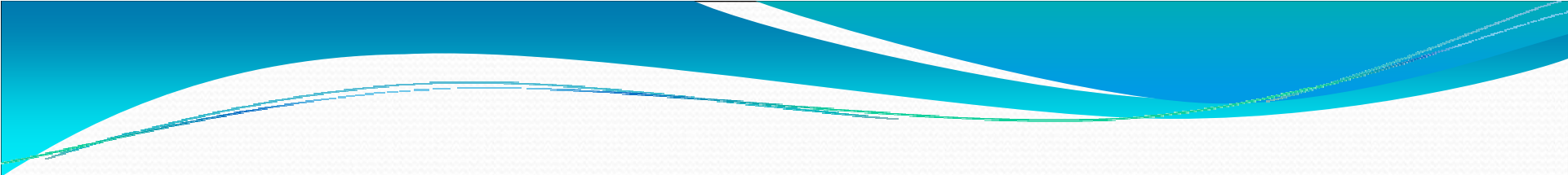
- Diagnosi di sarcoma di Ewing marzo 2014 clavicola destra con presenza di localizzazioni metastatiche polmonari ed ossee prognosi cattiva
- Arruolato al protocollo ISG\AIEOP EW2 braccio altissimo rischio
- Risposta alla chemioterapia neoadiuvante ed intervento chirurgico radicale con grado di necrosi 1

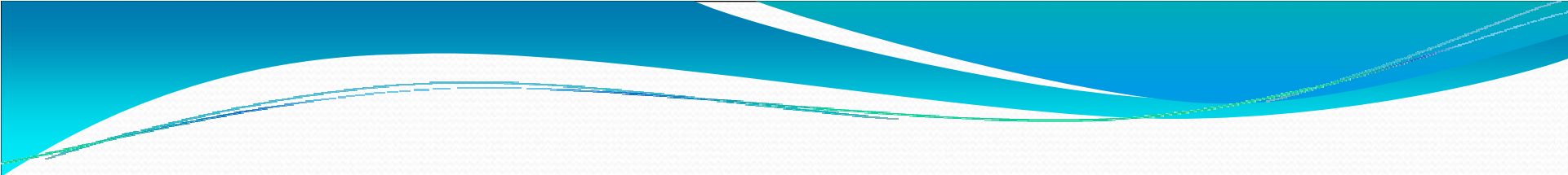
- 
- Importante progressione di malattia durante la fase chemioterapica adiuvante con comparsa di multiple lesioni scheletriche (10 sedi), febbre e dolore diffuso gennaio 2015
 - Terapia analgesica maggiore e chemioterapia di seconda linea con schema VIT somministrati 2 cicli senza risposta clinica
 - Proposta chemioterapia di terza linea con IFOSFAMIDE ad alte dosi con parziale controllo del dolore

- 
- Marzo 2015. Rivalutazione RNM con quadro osseo stabile
 - Si ricovera per autotrapianto con condizionamento con busulfano\melfalan 30 gg di ricovero, neutropenia, mucosite, parziale controllo del dolore
 - Nessuna risposta radiologica e clinica alla terapia
 - La famiglia accetta l'affidamento all'equipe di cure palliative a domicilio dove decederà a giugno

Francesco 15 aa

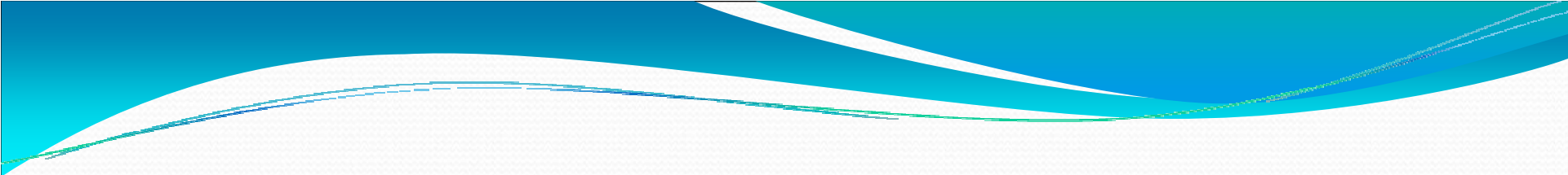
- Maggio 2015 diagnosi di RMS alveolare a sede primitiva incerta con imponente diffusione metastatica di malattia a linfonodi, scheletro, muscolo, polmone e midollo osseo
- Arruolato al protocollo EpSSG 2005 per forme metastatiche
- Riceve 9 cicli di chemioterapia IVaDo sino a dicembre 2015 con parziale risposta sulle molteplici lesioni di malattia ad un controllo dopo 6 cicli

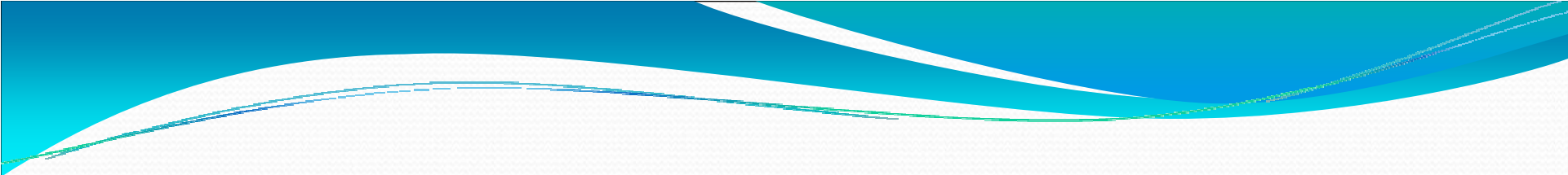
- 
- A gennaio 2016 rivalutazione di malattia con PET\TAC e RNM con comparsa di nuove lesioni linfonodali, mediastiniche e polmonari e quadro scheletrico invariato
 - Chemioterapia di seconda linea con schema VIT molto ben tollerato, va a scuola, scia
 - Dopo 3 cicli di chemioterapia alla nuova rivalutazione ulteriore progressione di malattia

- 
- Proposta consulenza a Padova per eventuale terza linea di terapia
 - D'accordo con la famiglia si decide di non procedere ad ulteriore terapia e si affida alla gestione domiciliare
 - Rimarrà a casa con una qualità di vita discreta sino a 24 ore prima del decesso avvenuto per insufficienza respiratoria nell'ospedale di zona

Giulia 17 aa

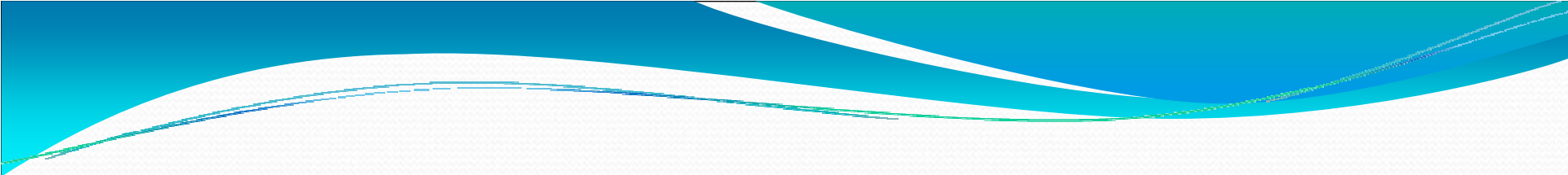
- Glioma intrinseco del tronco encefalico non operabile diagnosticato ad agosto 2012
- Terapia radiante erogata a dosaggio massimale (50Gy) con miglioramento del quadro clinico e radiologico per 9 mesi ed ottima qualità di vita
- A giugno 2013 ricomparsa di cefalea, deficit dei nn. cranici, emiparesi e conferma di peggioramento RNM

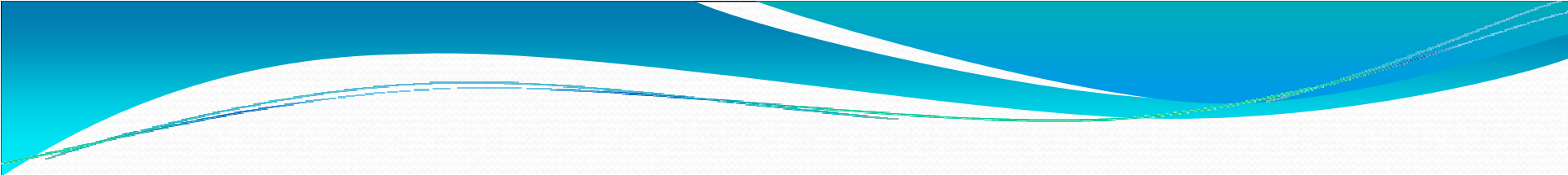
- 
- Avvia terapia con desametasone ad alte dosi a cui si associa terapia sperimentale con bevacizumab associato a temozolamide, sostituito per disfagia severa con irinotecan
 - Lieve miglioramento clinico e neuroradiologico dopo 2 cicli per cui prosegue con lo stesso programma terapeutico

- 
- Viene ricoverata alla fine di settembre per grave infezione al volto ed al cavo orale con coinvolgimento polmonare e diagnosi di infezione micotica combinata da Mucor e Aspergillus con esito necrotizzante interessante cavo orale ed emivolto sinistro
 - Nessuna risposta a terapia antifungina maggiore di associazione con peggioramento del quadro respiratorio
 - Avvio di sedazione profonda con midazolam e morfina e decesso ospedaliero

Andrea 17 aa

- Diagnosi di osteosarcoma sacrale nel giugno 2015. Non metastasi all'esordio
- Avvia trattamento chemioterapico secondo protocollo ISG\OS₁
- Al controllo RNM di settembre progressione locale di malattia, giudicato inoperabile
- Avvia trattamento con IFO ad alte dosi embricato a radioterapia locale con ioni pesanti sino a gennaio 2016

- 
- Rivalutazione di malattia a febbraio con comparsa di metastasi polmonari, linfonodali pelviche ed inguinali con trombosi venosa arto inferiore e idronefrosi
 - Avvia terapia di seconda linea con gemcitabina\docetaxel ed inserimento di stent ureterale, nessuna risposta dopo 2 cicli
 - Situazione familiare complessa, genitori separati, disaccordo sulla gestione e comunicazione con il ragazzo non coerente

- 
- Maggio 2016 peggioramento della sintomatologia dolorosa con necessità di associare agli oppioidi terapia epidurale con ropivacaina e fentanest
 - Avvia chemioterapia metronomica a scopo palliativo con ciclofosfamide orale e celecoxib
 - Trasferimento ad ospedale vicino a casa con programmata presa in carico dal servizio di cure palliative ma rapido decesso ospedaliero per insufficienza respiratoria

CURE PALLIATIVE IN CAMPO PEDIATRICO

1. Rarità dell'evento
2. Prognosi incerta con difficoltà nel definire l'evoluzione verso la fase terminale
3. Guarigione come obiettivo primario di trattamento
4. Immaturità cognitiva ed emozionale del paziente
5. Dramma "esistenziale" dei genitori

Discutere ed introdurre il concetto di cure palliative

- Necessità di strategie uniformi all'interno del centro di cura: comunicazione, supporto, controllo del dolore; con produzione di raccomandazioni discusse e condivise da tutti gli operatori sanitari.
- Condivisione con i familiari ed il pediatra di famiglia sul passaggio da una fase terapeutica curativa ad una palliativa

Discutere ed introdurre il concetto di cure palliative

- Definire la migliore strategia possibile per ogni singolo paziente dopo discussione con tutti gli operatori s. coinvolti
- Evitare l'accanimento terapeutico
- Coinvolgere il paziente sulle scelte terapeutiche ?

Understanding of prognosis among parents of children who died of cancer

- A. Ritardo medio di 3 mesi nel riconoscimento, da parte dei familiari, di reali speranze di guarigione
- B. Riconoscimento precoce della prognosi migliora la qualità e l'integrazione delle cure palliative
- C. Desiderio parentale di ridurre la sofferenza del bambino e contemporaneamente di allungarne la vita
- D. Il volere dei genitori non sempre rappresenta "il meglio"

REGULAR ARTICLE

Children with cancer share their views: tell the truth but leave room for hope

- Vogliono un informazione onesta ma che gli consenta di mantenere la speranza
- Vogliono ricevere le notizie contemporaneamente ai loro genitori
- Le notizie devono essere raccontate con una comunicazione adeguata all'età

Discutere ed introdurre il concetto di cure palliative

Sede delle cure terminali

1. 50 % dei pazienti pediatrici affetti da neoplasia muoiono a casa
2. 80 % delle famiglie gradirebbero questa opzione qualora disponibile
3. Miglioramento della qualità di vita per i pazienti
4. Controllo dei sintomi adeguato
5. Familiari richiedono maggior supervisione e supporto da parte degli operatori sanitari

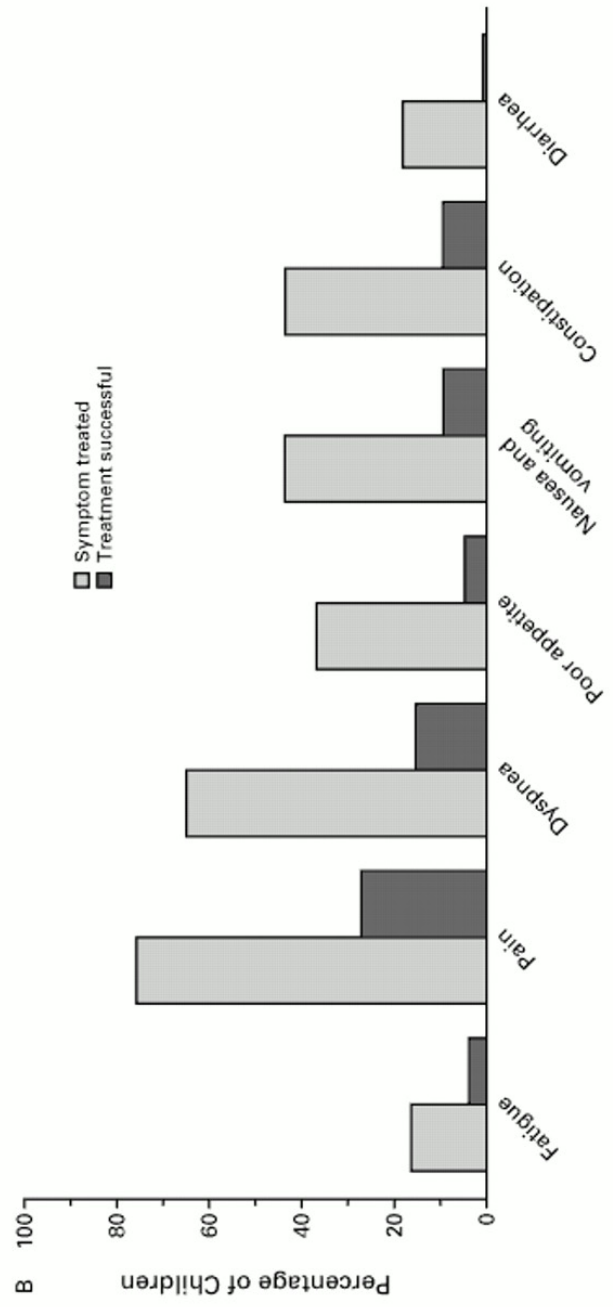
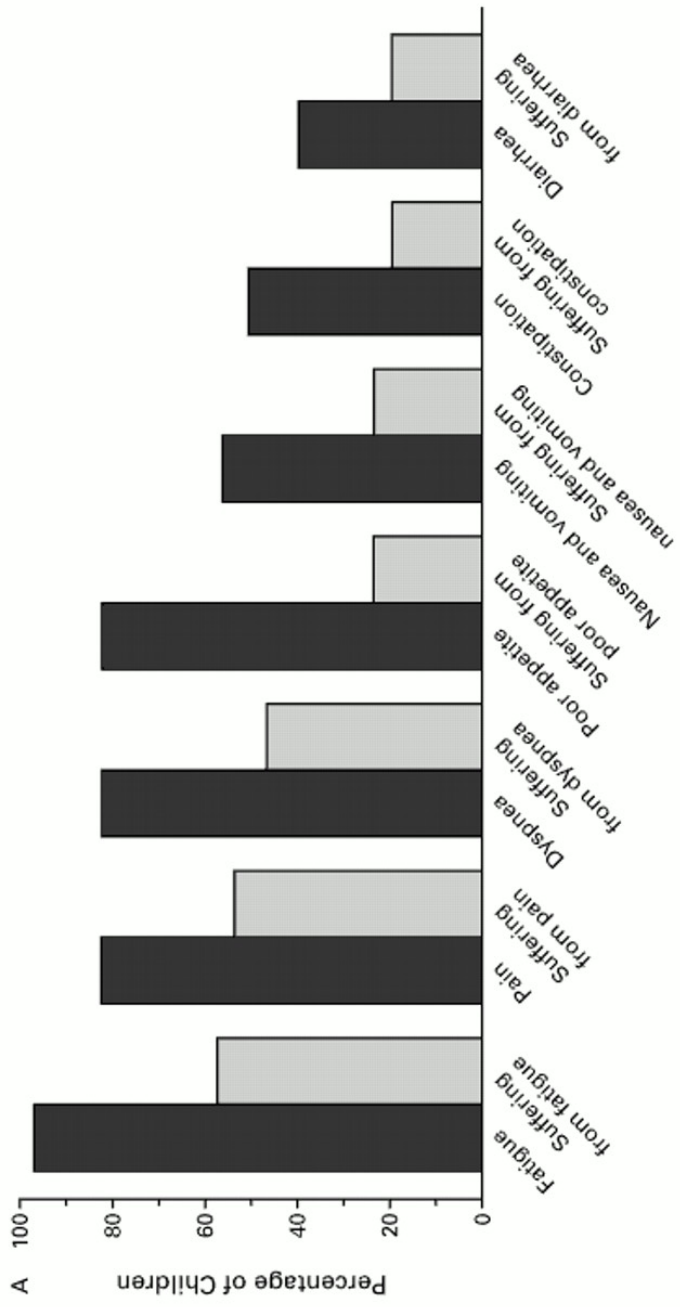
Discutere ed introdurre il concetto di cure palliative

Numerose variabili condizionano la fattibilità delle cure a domicilio:

1. risorse umane ed economiche del sistema sanitario
2. patologia e condizioni generali del paziente (+ difficile nei tumori SNC)
3. aspetti sociali, culturali e psicologici della famiglia
4. possibile continuità assistenziale tra centro di riferimento ed assistenza domiciliare

2- CONTROLLO DEI SINTOMI

- 90 % dei bambini terminali con grado di sofferenza elevata
- Astenia, dolore e dispnea + frequenti
- < del 30 % controllati dalla terapia
- Notevole discordanza nella registrazione dei sintomi tra familiari e medici curanti
- Peggior qualità di vita nei pz. deceduti per complicanze correlate alla terapia



DOLORE

- Coinvolge l'80 % dei pazienti pediatrici terminali
- + frequente e di + lunga durata nei tumori solidi
- Controllato adeguatamente nella minoranza dei pazienti, tra le cause:
 - Insufficienti conoscenze ed esperienza su dosaggi e vie di somministrazione dei farmaci
 - Paura degli effetti collaterali e della possibile dipendenza da oppiacei
 - Inadeguata valutazione ed oggettivazione del sintomo dolore nel paziente pediatrico

NEJM 2000

ASTENIA

- Sintomo più frequente nel bambino
- Patogenesi multifattoriale legata a:
 - Progressione di malattia
 - Cattivo stato nutrizionale
 - Anemia, concomitanti infezioni
 - Dolore cronico
 - Depressione, disturbi del sonno

DEPRESSIONE ed ANSIA

- Problema spesso sottostimato dai medici
- Richiede approccio psicologico e psicoterapeutico
- Farmaci utili (psicostimolanti, inibitori del reuptake serotoninico, antidepressivi triciclici) quando non percorribile psicoterapia
- Lorazepam come adiuvante se l'ansia interferisce nel controllo del dolore

ANEMIA e PIASTRINOPENIA

- Supporto trasfusionale nel paziente sintomatico (l'emorragia visibile è un fenomeno estremamente stressante per tutti)
- Aumento dell'ospedalizzazione
- Ruolo dell'eritropoietina interessante ma limitata esperienza in campo pediatrico

FEBBRE e INFEZIONI

- Condividere con i genitori le decisioni terapeutiche
- Limitare al minimo le procedure diagnostiche
- Se possibile terapia antibiotica orale a domicilio o monoterapia e.v.
- Controllo adeguato della febbre con antipiretici

DISPNEA

- Sintomo comune e responsabile di grande sofferenza
- Trattare condizioni reversibili (scompenso cardiaco, polmonite, versamento pleurico?)
- Supplementazione di ossigeno, se possibile con cannula nasale; postura
- Oppioidi e benzodiazepine utili
- Ioscina idrobromuro se abbondanti secrezioni

SINTOMI GASTROINTESTINALI

- Sindrome anoressia/cachessia molto comune
- Strategie nutrizionali controverse nel bambino in fase terminale
- Evitare la disidratazione (aumenta la sofferenza); necessità di fluidi ridotta rispetto allo standard
- Strategie nutrizionali invasive vanno valutate attentamente (es. SNG)

SINTOMI GASTROINTESTINALI

Nausea e vomito

Scegliere il farmaco più appropriato in relazione alla patogenesi:

- 1) Desametazone nell'ipertensione endocranica
- 2) Antagonisti del 5HT₃ (ondasetron) nel vomito da chemio e radioterapia
- 3) Metoclopramide nella stasi intestinale


SINTOMI GASTROINTESTINALI

Stipsi

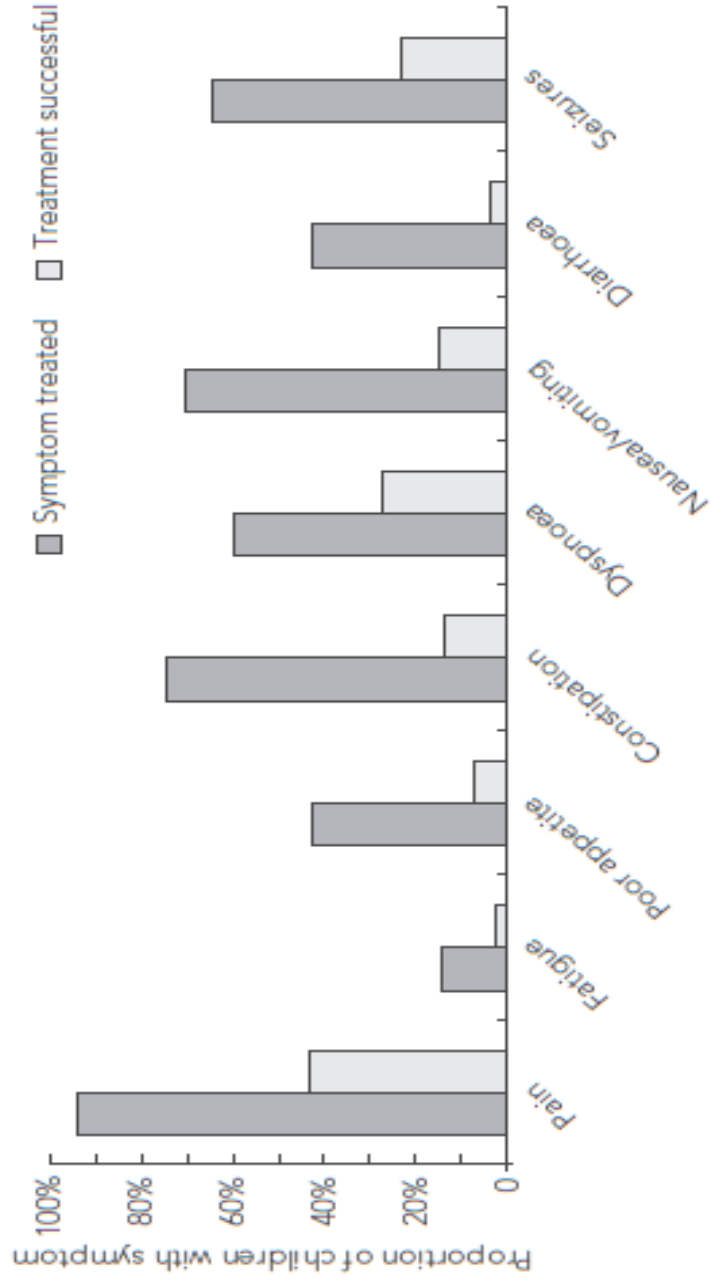
- Da immobilità, scarso introito di liquidi, farmaci (oppioidi), ostruzione intestinale, compromissione neurologica
- Sintomo frequente e sottovalutato
- Nei sintomi da ostruzione intestinale utile combinazione di morfina, scopolamina e aloperidolo; efficaci i corticosteroidi
(BMJ 1997)

AGITAZIONE-CONFUSIONE

- Da farmaci: oppioidi, corticosteroidi, neurolettici
- Dolore non controllato, distensione addominale o vescicale, infezioni, lesioni SNC
- Da alterazioni metaboliche (uremia, alterazioni elettrolitiche, ipoglicemia, ipossia)
- Difficoltà respiratoria

- 
- Riconoscere e risolvere, se possibile, la causa
 - Misure di supporto come luce, rassicurazione, compagnia
 - Eventuale trattamento farmacologico: midazolam se ansia o difficoltà respiratoria, aloperidolo nella tossicità da farmaci o nelle alterazioni metaboliche

4 Proportion of children treated for various symptoms and reported success rates of treatment in the last month of life



5 Comparison of characteristics of end-of-life care in our study with those of previous international studies

Study	Wolfe et al ⁹	Theunissen et al ⁸	Jalmsell et al ⁶	Hongo et al, ⁵ Fujii et al ¹⁰	Heath et al
Country	United States	Netherlands	Sweden	Japan	Australia
Years	1990–1997	1999–2002	1992–1997	1994–2000	1996–2004
Number of patients	103	32	368	28	96
Palliative care discussion	66%	nr	nr	71%	82%
Cancer-directed treatment	56%	28%	nr	nr	47%
Complementary treatment	28%	nr	nr	nr	30%
Symptoms					
Suffering from one or more symptoms	89%	100%	nr	nr	84%
Suffering from three or more symptoms	51%	> 50%	nr	nr	43%
Pain	81%	75%	73%	75%	87%
Fatigue	98%	72%	86%	71%	87%
Poor appetite	81%	75%	71%	100%	80%
Dyspnoea	81%	41%	38%	82%	53%
Died in hospital	51%	12%	nr	71%	39%
Died in ICU	23%	nr	nr	nr	9%

ICU = intensive care unit. nr = not reported.



Improved Quality of Life at End of Life Related to Home-Based Palliative Care in Children with Cancer

TABLE 1. BEREAVED CAREGIVER AND CHILD CHARACTERISTICS BY TYPE OF END-OF-LIFE PROGRAM

Characteristic	All (n = 60)	End-of-life program		P value ^a
		PPC/Oncology (n = 30)	Oncology (n = 30)	
Children				
Female sex, n (%)	27 (45)	17 (57)	10 (37)	0.07
Age at diagnosis (years), mean (SD)	7.7 (5.7)	8.1 (7.3)	7.3 (5.8)	0.58
Duration of disease (years), mean (SD)	2.4 (3.2)	2.0 (1.5)	2.8 (4.2)	0.34
Age at death (years), mean (SD)	10.1 (6.3)	10.1 (5.8)	10.1 (6.8)	0.98
Cancer type, n (%)				0.01
Leukemia or lymphoma	23 (38)	6 (20)	17 (57)	
Brain tumor	23 (38)	15 (50)	8 (27)	
Other solid tumors	14 (23)	9 (30)	5 (17)	
Cancer-directed treatment in last month of life, n (%)	26 (43)	10 (33)	16 (53)	0.12
Use of complementary therapy (yes), n (%)	54 (90)	27 (90)	27 (90)	0.67
Bereaved caregivers				
Female sex, n (%)	48 (81)	22 (76)	26 (87)	0.33
Age at time of survey (years), mean (SD)	43.6 (7.7)	44.4 (7.1)	42.8 (8.3)	0.44
White race, n (%)	56 (100)	28 (100)	28 (100)	
Education level (% bachelor's degree or higher), n (%)	27 (46)	15 (52)	12 (40)	0.89
Time since child's death (years), mean (SD)	4.6 (2.2)	4.5 (2.2)	4.7 (2.1)	0.71
No. of living children, mean (SD)	1.8 (1.1)	1.9 (1.0)	1.7 (1.1)	0.47

Improved Quality of Life at End of Life Related to Home-Based Palliative Care in Children with Cancer

TABLE 3. PARENTAL REPORT OF QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WHO DIED OF CANCER, ONCOLOGY VERSUS PPC/ONCOLOGY

<i>Quality of life</i>	<i>All (n=60)</i>	<i>PPC/Oncology (n=30)</i>	<i>Oncology (n=30)</i>	<i>Adjusted p value^a</i>
Amount of fun (<i>n=59</i>)				0.03
Great deal/a lot/some	34 (57.6%)	21 (70.0%)	13 (44.8%)	
Little/none	25 (42.4%)	9 (30.0%)	16 (55.2%)	
Felt peaceful/calm (<i>n=52</i>)				0.63
Great deal/a lot/some	29 (55.8%)	15 (51.7%)	14 (60.9%)	
Little/none	23 (44.2%)	14 (48.3%)	9 (39.1%)	
How often afraid? (<i>n=60</i>)				0.15
All the time/most of time	21 (35.0%)	13 (43.3%)	8 (26.7%)	
Some/little/none/unsure	39 (65.0%)	17 (56.7%)	22 (73.3%)	
Event adding meaning to life (<i>n=57</i>)				0.02
Yes	43 (75.4%)	24 (88.9%)	19 (63.3%)	
No	14 (24.6%)	3 (11.1%)	11 (36.7%)	

^aFrom multivariate logistic regression models that adjusted for age at death and cancer diagnosis. PPC, pediatric palliative care.

L'esperienza del centro di Trieste

- Dal 1 gennaio 2010 al 31/12/2014
- **142 nuovi casi con 18 decessi (13 %)**
- Tumori SNC 4 casi
- Neuroblastoma 3 casi
- RMS 2 casi
- Ewing 2 casi
- Osteosarcoma 1 caso
- Wilms 1 caso
- LNH/Hodgkin 2 casi
- LLA/LAM/AAS 3 casi

FASE di malattia e SEDE evento

- 14 pazienti con prima o successiva recidiva
- 2 pazienti (LAM e SAA) in prima linea in attesa di TCSE
- 1 paziente (LLA) in induzione di chemioterapia (Down)
- 1 paziente (NB) in prima linea chemioterapica

- 10 decessi in ospedale (55 %) e 8 a domicilio (45 %)
- NO rianimazione

Strategie terapeutiche in fase palliativa

- **Chemioterapia** : 9 pazienti di cui 5 una linea e 4 due o più linee di cht
- **Radioterapia** : 4 pazienti
- **Analgesia maggiore**
 - Morfina in infusione ev o in pompa elastomerica (12 pazienti)
 - Morfina+midazolam (2 pazienti)
 - Fentanyl transdermico (4 pazienti)
 - FANS (14 pazienti)


TCSE 2010-2015

- 62 trapianti allogenici con 14 decessi
- LLA 9 casi, LMA 2 casi, SAA 2 casi, MDS 1 caso
- TRM 7 pazienti (11 %)
- Recidiva di malattia 7 pazienti (11 %)
- Decesso prevalentemente ospedaliero con frequente utilizzo del trasferimento in rianimazione (metà dei casi)

RACCOMANDAZIONI ESSENZIALI. SIOP

(Medical and pediatric oncology 1999)

- 1) Integrare nei programmi formativi medico-infermieristici il tema delle cure palliative in pediatria
- 2) Sviluppare nel centro di riferimento una strategia comune che preveda il coinvolgimento di più figure professionali
- 3) Definire per ogni singolo paziente all'interno dell'equipe sanitaria un piano di cura personalizzato
- 4) Mantenere chiarezza, capacità di ascolto e disponibilità nei confronti del paziente e dei suoi genitori

- 
- 5) Evitare l'accanimento terapeutico
 - 6) Coinvolgere nelle decisioni la famiglia, il paziente (se l'età lo consente) ed il pediatra di famiglia e/o ADI
 - 7) Trattare tutti i sintomi presentati dal paziente
 - 8) Organizzare, quando possibile e richiesto, l'assistenza a domicilio
 - 9) Incoraggiare incontri successivi al decesso con i familiari affrontando lo stress del lutto anche all'interno dell'equipe sanitaria