



## review

# La cura del paziente terminale con cancro del polmone\*

Gerard A. Silvestri, MD, FCCP; Carol Sherman, MD; Todd Williams, MD;  
Swan-Swan Leong, MD; Patrick Flume, MD, FCCP; Andrew Turrisi, MD

(*CHEST Edizione Italiana 2002; 4:32-40*)

**Parole chiave:** chemioterapia; centri specializzati; cancro del polmone; terapia del dolore; terapie palliative; radioterapia

Uno degli aspetti peggiori del dolore legato al cancro è che ti ricorda costantemente la malattia e la morte. Molti temono che il dolore diventerà insopportabile prima che sopraggiunga la morte e noi che lavoriamo per aiutare questi pazienti abbiamo visto che questi timori sono fondati... Io sogno un farmaco che possa alleviare il mio dolore lasciandomi vigile e che non abbia effetti collaterali.<sup>1</sup>

Jeanne Stover, membro del comitato "Clinical Practice Guideline Management of Cancer Pain", 1991-92

L'Agency for Health Care Policy and Research ha pubblicato le linee guida<sup>1</sup> sulla terapia del dolore nei pazienti affetti da cancro e le ha dedicate a Jeanne Stover, uno dei membri del comitato che ha sviluppato queste linee guida. Jeanne Stover ha sofferto di un tumore al seno per ventitrè anni, per nove dei quali la malattia era in fase metastatica, ed è morta mentre faceva ancora parte di questo comitato. La sua storia è simile a quella di molti altri pazienti che devono affrontare gli stessi problemi. Infatti si stima che, solo quest'anno, negli Stati Uniti sarà posta diagnosi di cancro per circa un milione di pazienti. Allo stato attuale quasi otto milioni di americani sono affetti da cancro o lo sono stati in passato; la metà di questi casi sono stati diagnosticati negli ultimi cinque anni. Il cancro è la causa di morte di circa uno su dieci individui nel mondo e di uno su cinque americani. Si calcola che nel 1994 siano morti di cancro 1400 pazienti al giorno.

Il cancro del polmone è attualmente la prima tra le cause di morte per cancro a livello mondiale. È stato stimato che negli Stati Uniti solo quest'anno

saranno diagnosticati 180000 nuovi casi di cancro del polmone e le morti conseguenti ad esso saranno circa 160000.<sup>2</sup>

In alcuni pazienti il cancro può regredire con la terapia. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la malattia è così avanzata che un trattamento a scopo curativo non può essere preso in considerazione. In altri casi ancora, per la presenza di comorbidità, le condizioni generali del paziente sono troppo compromesse per poterli sottoporre a trattamenti a scopo curativo. Ad un certo punto, nel corso della malattia, la maggior parte di coloro che ricevono un trattamento iniziale a scopo curativo avrà una ricaduta e alla fine morirà di cancro.

Tuttavia, avere a che fare con il cancro del polmone significa molto più che vivere o morire. Infatti il cancro del polmone è spesso associato a sintomi invalidanti. I tumori localizzati nei bronchi principali sono spesso associati a tosse, emottisi, dispnea e polmonite da ostruzione, mentre i tumori periferici più frequentemente danno sintomi legati all'infiltrazione dei tessuti circostanti. Nei pazienti in cui la massa tumorale è estesa, il coinvolgimento della pleura, della parete toracica, delle vertebre e del plesso brachiale può determinare la comparsa del dolore. La sindrome di Pancoast si riferisce ad un tumore dell'apice polmonare che causa dolore, sindrome di Horner, osteolisi e atrofia dei muscoli della mano.<sup>3</sup>

La strategia terapeutica per i pazienti con cancro del polmone richiede delle scelte sul trattamento a scopo curativo così come sul trattamento per il controllo dei sintomi, e pertanto include diverse modalità terapeutiche con fini diversi. Per fornire un trattamento ottimale è spesso necessario un approccio multi-disciplinare con la partecipazione di diverse figure professionali quali lo specialista in oncologia nucleare e in oncologia medica, personale che opera nei centri specifici, così come la partecipazione di coloro che sono addetti al supporto spirituale e sociale del paziente.

In questo articolo passeremo in rassegna i molteplici trattamenti palliativi disponibili per questi pazienti che includono la radioterapia, la chemioterapia, i trattamenti farmacologici, gli agenti di blocco neurologico e le tecniche broncoscopiche.

Descriveremo inoltre i benefici delle prestazioni

\*Dalle Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Silvestri e Flume) e Medical Oncology (Dr. Sherman e Leong), e dal Department of Radiation Oncology (Dr. Williams e Turrisi), Medical University of South Carolina, Charleston, SC. Manoscritto ricevuto il 18 maggio 2001; revisione accettata il 16 novembre 2001.

Corrispondenza: Gerard A. Silvestri MD, FCCP, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical University of South Carolina, 171 Ashley Ave, Charleston, SC, 29425; e-mail: Silvestri@muscc.edu

(*CHEST 2002; 122:1028-1036*)

fornite nei centri specializzati e forniremo una visione completa su come integrare tra loro queste terapie palliative dal momento della diagnosi.

#### DEFINIZIONE DI "TERAPIA PALLIATIVA"

La terapia palliativa è stata definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come "La cura globale del paziente la cui malattia non risponde ai trattamenti a scopo curativo".

Questo include il controllo totale del dolore e degli altri sintomi, dei disagi psicologici e sociali e dei problemi spirituali. Lo scopo della cura palliativa è il raggiungimento della migliore qualità di vita possibile per i pazienti e per i loro familiari".

Poiché lo scopo della terapia palliativa è quello di migliorare i sintomi è ovvio che gli effetti collaterali di questa terapia non devono essere peggiori dei disturbi provocati dalla malattia stessa. Scopo della terapia palliativa è quello di migliorare i sintomi; anche se questo tipo di terapia può prolungare l'aspettativa di vita questo non è un presupposto indispensabile. Pertanto, il trattamento ideale dovrebbe essere il più breve ed il più efficace possibile mentre gli effetti collaterali dovrebbero essere ridotti al minimo.

Una delle domande che spesso ci si pone è la seguente: "Quando si deve iniziare la terapia palliativa?" L'orientamento prevalente è stato quello di praticare la terapia a scopo curativo o a scopo di allungare la vita fino alle fasi tardive della malattia, cioè fino a quando ci si rende conto che il trattamento non ha alcun effetto o il paziente si rifiuta di praticarlo. Generalmente a questa fase segue immediatamente quella della terapia palliativa<sup>4</sup> (Figura 1). Questo modello, che prevede o il trattamento curativo o quello palliativo (non utilizza mai i due trattamenti insieme), non utilizza i trattamenti palliativi per controllare i sintomi così come noi li descriveremo. Un modello migliore è quello mostrato in Figura 2, nel quale il trattamento palliativo e quello a scopo curativo possono essere praticati contemporaneamente.<sup>5</sup> In questo modello la necessità delle cure palliative viene valutata subito dopo la diagnosi e poi nel corso della malattia. Di volta in volta le decisioni di praticare un trattamento palliativo o un trattamento per estendere l'aspettativa di vita vengono prese unitamente dai medici con i pazienti, dopo attenta valutazione dei rischi e dei benefici legati alle diver-

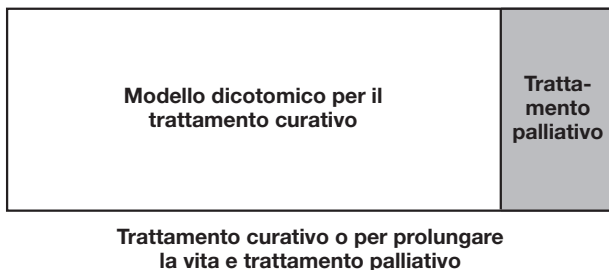


FIGURA 1. Trattamento continuativo del cancro.

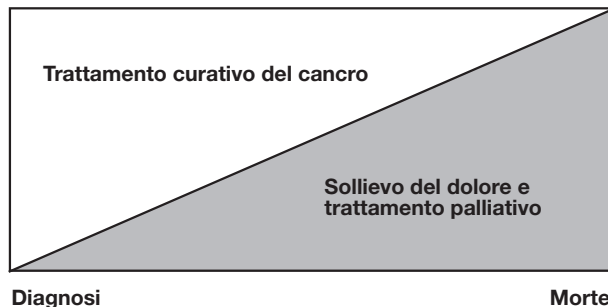


FIGURA 2. Integrazione del trattamento palliativo e curativo.

se opzioni terapeutiche. I pazienti potrebbero accettare trattamenti per allungare la vita, per esempio antibiotici orali per trattare le infezioni nella fase terminale, mentre possono rifiutare l'ospedalizzazione e la somministrazione di antibiotici per via endovenosa. Questo modello introduce il concetto della "terapia palliativa aggressiva" che discuteremo meglio più avanti. Questo approccio permette di controllare i sintomi molto più precocemente nel corso della malattia, anche mentre il paziente si sottopone a terapie a scopo curativo.

#### TRATTAMENTO DEI SINTOMI SECONDARI A OCCLUSIONE DELLE VIE AEREE

Il carcinoma dei bronchi principali determina frequentemente sintomi come tosse, emottisi e, se particolarmente esteso, polmonite secondaria da ostruzione da bronco. Fin dalla scoperta dei raggi X, alla fine del XIX secolo, la radioterapia è stata ampiamente usata come cura palliativa per questi sintomi. La radioterapia è generalmente molto efficace. È stata infatti riportata una riduzione della tosse nel 48-65% dei casi e dell'emottisi nel 72-95% dei casi.<sup>6-15</sup> Dosi di radiazioni più elevate rispetto a quelle comunemente usate potrebbero essere più efficaci a controllare i sintomi specifici ma determinano più frequentemente effetti collaterali particolarmente severi come la polmonite e l'esofagite. La polmonite severa è stata riportata nel 7% dei casi mentre l'esofagite di vario grado è stata riportata nello 0-81% dei casi.<sup>9-15</sup>

Gli studi clinici fino ad ora pubblicati non indicano qual è il regime ideale per ridurre i sintomi e minimizzare la tossicità del trattamento. Probabilmente, ciò è dovuto al fatto che in questi studi vi erano diverse variabili che potevano influenzare gli outcome come per esempio la severità della malattia, la presenza di comorbidità, le condizioni generali del paziente e altre variabili come la dose e il numero dei trattamenti. Anche se questi studi non hanno dimostrato chiaramente i vantaggi di un regime terapeutico rispetto ad un altro, essi suggeriscono tuttavia che l'utilizzo di un numero di trattamenti più basso a dosi maggiori può avere degli effetti tossici più rilevanti. Attualmente l'orientamento terapeutico negli Stati Uniti è quello di praticare 30 Gy in 10 frazioni per un periodo di due settimane per il

trattamento dei pazienti ambulatoriali. In Canada si utilizzano comunemente 20 Gy in una settimana. In Europa il regime terapeutico prevede 17 Gy in due frazioni per due settimane.

Tutti questi regimi terapeutici sono comunque meno intensi rispetto agli standard 60 Gy in 30 frazioni che si usano per il trattamento a scopo curativo. Il trattamento mirato limita l'esposizione alle radiazioni dei tessuti e degli organi sani e riduce pertanto gli effetti tossici.

In realtà, i principali effetti tossici della radioterapia, esofagite e polmonite da radiazioni, sono rari in pazienti sottoposti a radioterapia palliativa, specialmente se le porte d'ingresso sono ben definite.

#### TERAPIA DEL DOLORE

Il dolore è un problema importante nei pazienti con cancro del polmone in stato avanzato. In questi pazienti le cause principali di dolori sono tre: metastasi ossee (34%), tumore di Pancoast (31%) e infiltrazione della parete toracica (21%).<sup>16</sup> Cleeland et al<sup>17</sup> hanno evidenziato che il dolore è presente nel corso della malattia nel 75% dei pazienti con cancro avanzato e il dolore veniva riportato dal 16% dai pazienti una settimana prima dell'intervista. In un terzo dei pazienti il dolore era così intenso da essere invalidante. Il 20-50% dei pazienti con cancro del polmone sviluppano metastasi polmonare e in circa il 10% di essi si verificano fratture ossee. Comunque, nei pazienti con metastasi ossee il dolore può essere presente anche in assenza di fratture. A volte basta semplicemente la storia clinica per identificare i pazienti con metastasi ossee secondarie a cancro del polmone. Spesso i pazienti stessi possono indicare con grande precisione la struttura ossea interessata dal processo metastatico, ma questo non sempre è vero, specialmente con le metastasi delle coste e delle vertebre associate a radicolopatia.

La fosfatasi alcalina sierica è generalmente elevata e una scintigrafia ossea può confermare la diagnosi. La radiografia può evidenziare lesioni osteolitiche ed è utile a valutare la necessità di una stabilizzazione ortopedica preventiva e a definire l'estensione dei campi per la radioterapia. In alcuni casi può essere utile la risonanza magnetica nucleare per distinguere le lesioni ossee benigne (es. osteoartrosi) da quelle maligne. Nei casi dubbi si può ricorrere ad una biopsia ossea.

#### Radioterapia

La radioterapia è un rimedio eccellente per il dolore osseo: una riduzione del dolore osseo è stata evidenziata nell'80-90% dei pazienti, mentre nel 50% si verificava la scomparsa completa del dolore.<sup>18-20</sup> Il protocollo più comunemente usato in questo caso prevede la somministrazione di 30 Gy in 10 frazioni per due settimane, anche se possono essere usati cicli più brevi.

Anche se la radioterapia è efficace per ridurre il dolore dovuto da metastasi ossee isolate, il trattamento per le metastasi diffuse è problematico. I bifosfonati come il clodronate e il palmidonate inibiscono il riassorbimento osseo e la loro efficacia nel trattamento dell'ipercalemia da metastasi è ben dimostrata. Alcuni studi hanno dimostrato<sup>21-27</sup> che l'uso dei bifosfonati riduce il coinvolgimento osseo nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da carcinoma della mammella. I dati relativi ai pazienti con cancro del polmone sono pochi ma evidenziano i benefici del trattamento con questi farmaci nel controllo del dolore da metastasi ossee.<sup>21</sup>

#### Trattamento radiofarmacologico

Recentemente c'è stato un notevole interesse sull'utilizzo terapeutico dei radionucleotidi per il controllo del dolore secondario a metastasi ossee.

Questi agenti hanno la capacità di concentrarsi a livello delle metastasi e di irradiare in maniera selettiva le aree ossee interessate. Studi sullo stronzio-89 hanno dimostrato che il 60-90% dei pazienti con dolore da metastasi ossee rispondeva al trattamento con una completa o parziale scomparsa del dolore per un periodo medio che oscillava fra i 3 e i 6 mesi.<sup>28-29</sup>

Il principale effetto tossico di questi agenti è la mielosoppressione con una riduzione del 30-40% delle leucociti e delle piastrine che si verifica solitamente dopo sei settimane dal trattamento.<sup>30</sup>

Il samalium-153 ha indotto una riduzione del dolore fino al 70% dei casi; nella maggior parte dei casi i miglioramenti si osservavano entro le prime due settimane di trattamento.<sup>31,32</sup>

*Terapia farmacologica:* La somministrazione di analgesici per via orale o parenterale rappresenta la pietra miliare del trattamento del dolore nei pazienti con cancro del polmone in fase avanzata. Ciò nonostante, lo studio di Cleeland et al<sup>17</sup> ha evidenziato che nel 90% dei pazienti il dolore poteva essere controllato con misure semplici, anche se il 42% dei pazienti dichiarava che il trattamento analgesico non era adeguato. Diversi erano i fattori predittivi di trattamento inadeguato ed includevano la razza, il sesso femminile e l'età avanzata. Quali che fossero le cause la realtà che ne scaturiva era l'inadeguatezza del trattamento antidolorifico. In alcuni casi il medico non attribuiva il dolore riportato dal paziente alla presenza del cancro, forse perché questi pazienti si presentavano in buone condizioni generali. Il semplice messaggio di tutto ciò è che il dolore non è trattato adeguatamente.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto un semplice schema a tre stadi come linee guida per il trattamento del dolore.<sup>4</sup> Lo stadio 1 implica l'uso di analgesici non-oppiacei (es. acetaminofene o antiinfiammatori non steroidei) per il dolore di grado lieve-moderato. Questi farmaci possono essere combinati con altri agenti in presenza di indicazioni specifiche (es. anticonvulsivanti, antidepressivi e neuro-

**Tabella 1—Analgesici oppiacei, dosi equi-analgesiche**

Agonisti oppioidi	Dose parenterale, mg	Dose orale, mg
Codeina	130	200
Idrocodone		30
Oxicodone		30
Propossifene		50
Morfina	10	30
Idromorfone	1.5	7.5
Oximorfone	1	10 (rettale)
Metadone	10	20
Meperidina	75	300
Levofanolo	2	4
Fentanil (transdermico)		

lettici per il dolore neurologico; bifosfonati e calcitonina per il dolore osseo; corticosteroidi). Allo stadio 2, quando il dolore persiste o non è adeguatamente controllato, si usa un oppiaceo con potenza moderata (es. codeina, idrocodone, oxicodone, propoxifene). Questi oppiacei sono solitamente associati con altri analgesici non-oppiacei e possono essere somministrati contemporaneamente ad altri agenti farmacologici. Nello stadio 3, i pazienti con dolore non controllato o particolarmente intenso dovrebbero essere trattati con oppiacei più potenti, come il fentanil o la morfina. Anche in questo caso possono essere associati analgesici non-oppiacei ed altri farmaci coadiuvanti. Questa strategia terapeutica per il trattamento palliativo del dolore si è dimostrata efficace fino all'88% dei pazienti con cancro e in più del 75% dei pazienti terminali.<sup>33,34</sup>

Attualmente sono disponibili diversi analgesici oppiacei con diverse caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche. Questi oppiacei sono classificati come agonisti totali, agonisti parziali o agonisti-antagonisti. Le dosi equi-analgesiche degli oppiacei più comunemente usati sono elencate in Tabella 1. Gli oppiacei dovrebbero essere somministrati regolarmente e l'intervallo tra le dosi dovrebbe essere basato sulla durata dell'effetto analgesico.<sup>1,35</sup> La somministrazione di un analgesico ad azione immediata è spesso necessaria per il controllo completo del dolore. L'efficacia del trattamento dovrebbe essere valutata dopo che è stata raggiunta la dose stabile di farmaco. Il dosaggio del farmaco, il numero delle somministrazioni e la via di somministrazione dovrebbero essere adattati di volta in volta in base alle esigenze di ciascun paziente. Generalmente, non c'è un limite massimo di analgesia per la maggior parte degli oppiacei e la limitazione del dosaggio è limitata solo dall'insorgenza degli effetti collaterali.<sup>1,35</sup>

La depressione del drive ventilatorio è un effetto collaterale importante che si verifica quando il dolore viene sedato improvvisamente e gli effetti depressivi dell'oppiacei sui centri respiratori non sono più contrastati dall'effetto stimolante del dolore stesso;<sup>36</sup> per evitare questo effetto si può somministrare il naloxone. Un altro effetto collaterale degli oppiacei

**Tabella 2—Trattamento della stipsi indotta dagli oppiacei**

Prevenzione*
100 mg di docusato sodico più 17.2 mg di senna po bid
100 mg bisacodile po prima di andare a letto al bisogno, in assenza di evacuazioni nelle 24 h precedenti: ripetere se necessario al mattino
Titration delle dosi†
100-200 mg di docusato sodico più 17.2-34.4 mg di senna po da bid a tid
100 mg bisacodile po da bid a tid
Stipsi‡
30-60 mL di latte di magnesio più 15-30 mL di olio minerale po qd o bid
30-69 mL di lattulosio po da bid a qid
8 oz (240 mL) di citrato di magnesio po qd
Clisma (Fleet; lynchburg VA)qd

\*Lo scopo terapeutico di una evacuazione può essere raggiunto meglio somministrando regolarmente un lassativo associato ad un procinetico con altri procinetici al bisogno. Il regime preventivo descritto è raccomandato per i pazienti che ricevono 120 mg/d di morfina po. Le dosi comunemente usate sono 50 mg di docusate sodico più 8,8 mg di senna po e 5 mg di bisacodile po.

†Le dosi per il trattamento preventivo dovrebbero essere stabilite ai fini di ottenere una efficacia terapeutica senza causare crampi o richiedere sforzo.

‡La dose di docusate e di senna dovrebbe essere aumentata prima di aumentare quella del bisacodile, per ridurre l'insorgenza dei crampi. Per ogni paziente che non ha evacuato per tre giorni si deve considerare la presenza di un ristagno fecale che dovrebbe essere rimosso prima di somministrare altri lassativi per os.

è la costipazione che può peggiorare con il tempo. È importante notare che il discomfort per il paziente legato alla costipazione può essere debilitante come il dolore stesso. Pertanto è utile inserire nel regime terapeutico per il controllo del dolore dei lassativi leggeri, a scopo profilattico. La costipazione lieve-moderata può essere alleviata con la senna, bisacodile o lattulosio (Tabella 2). Altri comuni effetti collaterali degli oppiacei sono la nausea e il vomito, che però generalmente migliorano con il tempo. In questo caso, insieme agli oppiacei è utile somministrare metoclopramide, procloperazina, clopromazina e scopolamina. Tuttavia, se il problema persiste, si può prendere in considerazione una via alternativa di somministrazione degli oppiacei o addirittura un altro tipo di analgesico. Altri effetti collaterali includono secchezza della bocca, ritenzione urinaria, prurito, miocloni, alterazioni delle funzioni cognitive, euforia e disturbi del sonno.

Generalmente la via di somministrazione preferita per gli oppiacei è la via orale. Se in alcuni pazienti questa via non è praticabile allora si può usare quella transmica o quella rettale. La somministrazione transdermica (es. cerotti di fentanil) che dura 72 ore è una valida alternativa alla via enterale o parenterale. In questa situazione può essere presa in considerazione la via endovenosa o sottocutanea anche nei pazienti in cui persiste la nausea o il vomito. La morfina in infusione continua ha il vantaggio di dare una analgesia continua. Cambiando la velocità di infusione si possono anche aggiustare

**Tabella 3—Protocolli terapeutici comunemente usati per il controllo del dolore**

Farmaci	Via di somministrazione	Dose	Intervallo
Protocollo A			
Morfina*	Po	30 mg	Bid
Morfina che induce sollievo immediato†	Po	15 mg	Ogni 3-6 ore al bisogno
Protocollo B			
Cerotti di fentanil‡	Transcutaneo	25 µg	Ogni 72 h
Morfina che induce sollievo immediato	Po	15 mg	Ogni 3-6 ore al bisogno

\*La dose di morfina dovrebbe essere aumentata fino a 15 o 30 mg q12h quando c'è la necessità di sedare il dolore per più di 4-6 volte al giorno.

†La morfina è usata per il sollievo rapido del dolore. I pazienti dovrebbero prendere nota delle volte in cui richiedono questo trattamento in modo da poter effettuare un aggiustamento della terapia antidolorifica a lungo termine.

‡Questo oppiaceo a lento rilascio può essere aumentato fino a 25-microgram q-72h.

rapidamente gli effetti analgesici. Attraverso dei dispositivi portatili questa può essere somministrata anche nei pazienti ambulatoriali. Oltre alla infusione continua possono essere somministrate piccole dosi a intervalli regolari per il controllo completo del dolore. I diversi regimi terapeutici analgesici comunemente usati sono mostrati in Tabella 3.

Se il dolore non può essere controllato perché l'incremento della dose di oppiacei è limitato dalla insorgenza di effetti collaterali può essere presa in considerazione epidurale o intratecale. In questo caso, per questo trattamento è necessario la presenza di personale esperto e di un monitoraggio adeguato. Questo trattamento è particolarmente utile per il dolore intenso localizzato nelle parti più basse del corpo. Questo sistema di somministrazione consiste in un catetere o una pompa che possono essere internalizzati per un uso prolungato. La somministrazione intraventricolare di oppiacei comunque è utile per il dolore refrattario dovuto ai tumori della testa, del collo e del plesso brachiale e richiede l'inserimento di un catetere ventricolare connesso ad

una sacca sottocutanea accessibile dall'esterno.<sup>1</sup>

Insieme agli oppiacei, per la terapia del dolore, possono essere usati farmaci coadiuvanti. I farmaci più comunemente usati sono mostrati in Tabella 4. Di particolare interesse è l'utilizzo dei corticosteroidi. Il desametasone è lo steroide più comunemente usato e possiede tutta una serie di effetti particolarmente utili per il controllo dei sintomi nei pazienti con cancro del polmone in fase avanzata. In uno studio di Robertson et al<sup>37</sup> venti pazienti con il cancro del polmone venivano trattati con desametasone orale, 8 mg bid. Il 90% di questi pazienti richiedeva un trattamento analgesico in condizioni basali. Ventiquattro ore dopo l'inizio del trattamento con desametasone si evidenziava un miglioramento significativo del dolore. Gli effetti a lungo termine della terapia steroidea in questi pazienti sono meno conosciuti; tuttavia, se il paziente è in una fase terminale, il rapporto rischio/beneficio può essere accettabile.

**Tabella 4—Analgesici coadiuvanti per la terapia del dolore**

Classe di farmaci	Esempi	Indicazioni
Corticosteroidi	Desametasone	Dolore dovuto a metastasi cerebrali e compressione spinale
Anticonvulsivanti	Prednisone	Dolore neurologico
	Carbamazepina	
	Fentoina	
	Clonazepam	
	Valproate	
Antidepressivi	Amitriptilina	Dolore neurologico
	Desipramina	
	Fluoxetina	
	Paroxetina	
Neurolettici	Aloperidolo	Dolore refrattario o intolleranza agli oppiacei
	Metotrimeprazina	
Antistaminici	Idroxizina	Ha effetti antiemetici e ansiolitici
Bifosfonati	Clodronato	Dolore da metastasi ossee
	Pamidronato	
Etidronato		Dolori da metastasi ossee
Calcitonina		

## Tecniche neuroablative

Il blocco nervoso, se effettuato da mani esperte, può essere utile nel controllare il dolore refrattario quando tutte le altre terapie si sono rivelate inefficaci. Il blocco temporaneo con anestetici locali viene di solito effettuato prima del blocco neurologico per verificare gli effetti collaterali e per prevederne l'efficacia. Il blocco neurologico con fenolo o alcol può essere effettuato a livello dei nervi periferici dei plessi nervosi, o delle radici nervose nel canale spinale; il trattamento può essere efficace nel 50-80% dei pazienti.<sup>1</sup> Per i pazienti con dolore toracico secondario a infiltrazione del carcinoma bronchiale, la neurectomia dei nervi intercostali o la rizotomia chimica (iniettando piccole dosi di un agente neurologico nella cavità epidurale o intratecale) possono indurre una riduzione significativa del dolore per un certo periodo di tempo. È in realtà estremamente raro che un paziente necessiti questo tipo di trattamento. Uno studio ha evidenziato che solo 16, su 1205 pazienti, richiedevano il trattamento intraspinale per il controllo del dolore.<sup>38</sup>

I trattamenti neurochirurgici possono in alcuni casi essere presi in considerazione per quei pazienti nei quali gli approcci più conservativi si sono rivelati inutili. Arbit et al<sup>39</sup> in un gruppo di 14 pazienti con dolore toracico secondario a neoplasia, hanno evidenziato ottimi risultati dopo la neurectomia multipla nel 64% dei casi. La cordotomia anterolaterale blocca selettivamente il dolore e la sensazione di calore nella parte controlaterale del corpo (questa può essere ottenuta anche usando una ablazione a radiofrequenze). Quando il dolore è bilaterale può essere presa in considerazione la mielotomia commissurale, che interrompe le fibre crociate afferenti. In alcuni casi, nel dolore osseo diffuso, refrattario ad altre terapie viene usata l'ipofisectomia chirurgica o chimica, ma in questo caso è necessario una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine.<sup>1</sup>

Altre tecniche per il controllo del dolore includono l'uso della terapia con il calore o con il freddo, la stimolazione nervosa elettrica transcutanea, l'agopuntura, gli interventi psicosomatici (es. ipnosi, rilassamento, tecniche di distrazione). Tutte queste tecniche possono essere utili per migliorare l'efficacia dei trattamenti di cui abbiamo già discusso.<sup>40-43</sup>

## TRATTAMENTO DELLA DISPNEA

La dispnea, o la sensazione di respiro difficoltoso, è un sintomo molto frequente nei pazienti con cancro del polmone. Le cause della dispnea in questi pazienti includono l'embolia polmonare, la sindrome della vena cava superiore, il decondizionamento, malattie reattive delle vie aeree, la polmonite da radiazioni, la polmonite secondaria alla ostruzione, l'emottisi, l'emorragia e la progressione della malattia. La causa della dispnea dovrebbe essere attentamente ricercata perché molte di queste cause possano essere trattate efficacemente. In molti casi è richie-

sto un approccio multidisciplinare per riconoscere e per trattare la causa della dispnea in questi pazienti.

Sono stati fatti molti progressi nel trattamento del cancro endobronchiale.<sup>44</sup> L'uso della resezione con il laser endobronchiale, la terapia fotodinamica, la crioterapia e la cauterizzazione elettrica seguita da posizionamento di una protesi possono migliorare la dispnea e la qualità di vita nei pazienti in cui il tumore ha provocato una ostruzione endobronchiale.<sup>45-57</sup> Le protesi di silicone possono essere posizionate attraverso un broncoscopio rigido; le protesi autoespansibili ricoperte da una protezione metallica possono essere posizionate attraverso il broncoscopio flessibile. L'applicazione di queste tecniche è ormai diffusa e non più limitata a centri specializzati. Se eseguita da personale esperto, l'elettrocaterizzazione con la resezione della massa tumorale seguita da posizionamento della protesi può essere effettuata con il broncoscopio flessibile, dopo sedazione del paziente.

Anche il trattamento farmacologico può essere preso in considerazione per ridurre la dispnea. Studi controllati e non controllati<sup>58-61</sup> hanno dimostrato che gli oppiacei sono efficaci nel ridurre la dispnea nei pazienti con cancro del polmone. Ovviamente, devono essere considerati gli effetti collaterali descritti precedentemente e deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

Un altro gruppo di farmaci comunemente usati per diminuire la dispnea sono le benzodiazepine. Tuttavia, anche se alcuni autori hanno riportato che la terapia con benzodiazepine riduceva la dispnea nei loro pazienti, i trial controllati<sup>62-65</sup> non hanno dimostrato alcun effetto benefico di questi farmaci, mentre hanno evidenziato degli effetti collaterali rilevanti. Pertanto, allo stato attuale le benzodiazepine non possono essere raccomandate come trattamento per ridurre la dispnea nei pazienti terminali con cancro del polmone. L'ossigenoterapia viene comunemente usata per controllare la dispnea secondaria al cancro del polmone. Se il meccanismo di azione di questo trattamento è abbastanza ovvio nei pazienti ipossici, sembra che ci sia un beneficio anche in quelli normossici, forse per la stimolazione di recettori nasali o facciali. I medici sanno bene che i pazienti con BPCO riferiscono un miglioramento della dispnea quando si siedono di fronte ad un ventilatore.<sup>66</sup> L'ossigeno terapia aumenta il costo per la gestione di questi pazienti, pertanto si raccomanda di effettuare una prova per valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia nei pazienti terminali con cancro del polmone che non rispondono a misure più semplici come per esempio sedere di fronte ad un ventilatore.

## IL TRATTAMENTO IN PRESENZA DI METASTASI CEBRALI

Le metastasi cerebrali sono comuni nei pazienti con carcinoma bronchiale. Il 10% dei pazienti con cancro del polmone presenta metastasi cerebrale alla diagnosi mentre nel 25-35% dei casi si ha lo svi-

luppo delle metastasi nel corso della malattia.<sup>6</sup> Circa la metà di questi pazienti presenta lesioni metastatiche multiple. I sintomi associati possono essere cefalea, rigidità e difficoltà a mantenere l'andatura e l'equilibrio. Pertanto la cura di questi pazienti deve essere tempestiva. La radioterapia è spesso efficace; due terzi dei pazienti con grave compromissione neurologica e un terzo dei pazienti con disfunzione moderata trarrà dei benefici da questo trattamento.<sup>6</sup> In generale, i sintomi migliorano nel 70-90% dei casi. La tecnica più comunemente usata è l'irradiazione completa del cervello con 20-30 Gy in 10 frazioni per un periodo da uno a due settimane.

I corticosteroidi sono usati spesso per ridurre l'edema celebrale e spinale in presenza di metastasi cerebrali e compressione spinale, rispettivamente. Il trattamento con gli steroidi per ridurre l'edema si pratica usando dosi equivalenti a 4-6 mg di desametasone po qid.

#### RUOLO DEL TRATTAMENTO ANTINEOPLASTICO

Negli ultimi anni, l'uso della chemioterapia per il trattamento del carcinoma bronchiale a piccole cellule si è diffuso enormemente. La chemioterapia non dovrebbe essere usata solo a scopo curativo, ma può essere considerata anche un trattamento palliativo per migliorare la qualità di vita nei pazienti con cancro del polmone. Alcuni trial hanno dimostrato che la chemioterapia con il cisplatino aveva scarsi benefici sulla sopravvivenza ed era associata a importanti effetti tossici.<sup>68</sup> Questi dati possono suggerire che il trattamento chemioterapico peggiora la qualità di vita dei pazienti senza prolungarne la durata e questo ha scoraggiato molti medici dall'usare la chemioterapia come palliativo per i sintomi nei pazienti con cancro avanzato. In realtà, la chemioterapia migliora la qualità di vita nei pazienti con cancro del polmone e i benefici di questa terapia sono superiori agli effetti negativi secondari alla loro tossicità. A partire dagli anni 90 sono disponibili agenti citotossici (es. vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel e irinotecan) che oltre ad essere più efficaci, in termini di migliore risposta terapeutica, sono meglio tollerati dai pazienti.

Uno studio ha paragonato il trattamento con la vinorelbina, un alcaloide semisintetico della vinca, rispetto alla sola terapia di supporto in pazienti con carcinoma a piccole cellule di età superiori a 70 anni.<sup>69</sup> Quando veniva valutata la qualità di vita dei pazienti questa era significativamente superiore nei pazienti trattati con vinorelbina rispetto ai controlli. Anche per la gemcitabina, un antimetabolita pirimidinico, è stato dimostrato un miglioramento dei sintomi nei pazienti con carcinoma a piccole cellule.<sup>27,70</sup> Il docetaxel è stato anche ampiamente studiato per il trattamento del carcinoma a piccole cellule. Due studi di fase III hanno dimostrato che questo rappresenta un efficace trattamento palliativo che migliora la qualità di vita di questi pazienti.<sup>71-73</sup> Quando il docetaxel è stato paragonato con la semplice cura di supporto nei pazienti precedentemente

trattati con chemioterapia a base di platino, tutti i parametri relativi alla qualità di vita erano significativamente superiori nei pazienti trattati con docetaxel, in particolare c'era una differenza significativa per sintomi quali il dolore e l'astenia. Il numero di pazienti trattati con docetaxel che richiedevano altri trattamenti per la terapia del cancro in generale, o che richiedevano la somministrazione di morfina, o di altri analgesici, era significativamente inferiore rispetto ai controlli.<sup>71,73</sup>

In conclusione, il trattamento chemioterapico per il cancro a piccole cellule è migliorato notevolmente da quando sono disponibili diversi agenti citotossici che oltre essere efficaci sono meglio tollerati dai pazienti. Il migliore profilo tossicologico di questi farmaci ha fatto sì che la chemioterapia possa assumere un ruolo importante nel trattamento palliativo dei pazienti con cancro in fase avanzata.

#### VANTAGGI DEI TRATTAMENTI SPECIFICI NEGLI CENTRI DI RICOVERO

Centri specializzati per i malati di cancro sono stati istituiti in Europa da più di 50 anni mentre negli Stati Uniti sono presenti solo dall'inizio degli anni 70. Al momento esistono più di 3000 centri che ogni anno si prendono cura di circa mezzo milione di pazienti negli Stati Uniti. In questi centri i pazienti vengono sottoposti ai trattamenti palliativi, cioè quei trattamenti che riducono il disagio della malattia e migliorano la qualità di vita dei pazienti.<sup>74</sup> È forse il trattamento meno utilizzato per i pazienti con malattie terminali. Le cure fornite da questi centri sono apprezzate dai pazienti e da coloro che si prendono cura di loro perchè possono essere effettuate a casa piuttosto che in ospedale e pertanto fanno sì che il decesso avvenga in un ambiente familiare ai pazienti. Lo staff di questi centri, essendo altamente specializzato, può riconoscere immediatamente la presenza del dolore e può trattarlo efficacemente.

Generalmente i pazienti ed i familiari sono molto soddisfatti da questo tipo di prestazioni. I beneficiari di queste cure, che rappresentano fino all'80% della clientela, ricevono trattamenti medici non curativi ed altri servizi di supporto che non potrebbero essere effettuati altrimenti. Questi includono il nursing domiciliare, le visite mediche, la fornitura di dispositivi medici, i trattamenti farmacologici, i ricoveri ospedalieri per breve tempo, le cure domiciliari, la terapia fisica e psicologica e i servizi sociali. Per poter usufruire dell'assistenza di questi centri specializzati il paziente deve essere considerato terminale con una aspettativa di vita inferiore ai sei mesi. Comunque questo tipo di assistenza non viene negata ai pazienti con aspettativa di vita più lunga. Uno studio effettuato su più di 6000 pazienti trattati presso questi centri, dei quali il 21% affetto da cancro del polmone, evidenziava che la sopravvivenza media era di 30 giorni, ma i pazienti con cancro del polmone morivano dopo 7 giorni dall'accoglienza nei centri.<sup>75</sup> Allora ci si chiede, se si può usufruire

dell'assistenza per sei mesi, perché i pazienti, dal momento in cui ne usufruiscono, muoiono così presto? Questo può essere dovuto al fatto che i pazienti non vogliono rendersi conto di essere già in uno stato terminale oppure dal fatto che il medico vuole mantenere vive le loro speranze. I regolamenti relativi a questa forma di assistenza scoraggiano il medico dal prendere in cura i pazienti se non sono sicuramente terminali. I medici a volte desiderano continuare le cure palliative ed aumentare l'aspettativa di vita del paziente e ciò non è previsto dai regolamenti relativi a questa forma di assistenza. Dei cambiamenti nelle regole di questo tipo di assistenza specifica potrebbero migliorare la qualità del trattamento dei malati terminali, inoltre l'utilizzo di questa forma di assistenza da parte dei pazienti dovrebbe essere incoraggiata.

### CONCLUSIONI

Attualmente esiste una ampia letteratura scientifica che può guidare il medico nella cura del paziente terminale con cancro del polmone. Le tecniche che abbiamo descritto in questo articolo permettono di alleviare quasi tutte le sofferenze fisiche del paziente terminale. Nel trattare il dolore nel paziente con cancro del polmone dovremmo usare lo stesso vigore con cui trattiamo la sepsi nei pazienti ricoverati presso le ICU. Forse l'espressione "terapia palliativa aggressiva" serve a descrivere meglio il ruolo che il medico deve avere nel trattare i pazienti con cancro del polmone in stato avanzato. Noi tutti dovremmo ricordare che "il sollievo della sofferenza e la cura della malattia devono essere considerati due doveri paralleli del medico che si vuole dedicare veramente a curare il malato".<sup>76</sup>

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Management of cancer pain: clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1994; 9
- 2 Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7-33
- 3 Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone, and atrophy of hand muscles. *JAMA* 1932; 99:1391
- 4 World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990
- 5 Byock I. Completing the continuum of cancer care: integrating life prolongation and palliation. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:123-132
- 6 Sullivan FJ. Palliative radiotherapy for lung cancer. In: Pass HI, ed. Lung cancer: principles and practice. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996; 775-789
- 7 Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al. A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung: preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1980; 45:2744-2753
- 8 Cox JD, Sause WT, Byhart RW, et al. Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung: a review of RTOG data and strategies. *Lung Cancer* 1994; 10(suppl 1):S161

- 9 Inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions; report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 63:265-270
- 10 A Medical Research Council (MRC) randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or a single fraction in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) and poor performance status; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1992; 65:934-941
- 11 Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer and good performance status; Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:167-175
- 12 Abratt RP, Shepherd LJ, Mameena Salton DG. Palliative radiation for stage 3 non-small cell lung cancer: a progressive study of two moderately high dose regimens. *Lung Cancer* 1995; 13:137-143
- 13 Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamkayo R, et al. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi-institutional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:751-758
- 14 Slawson RC, Salazar OM, Poussin-Rosillo H, et al. Once-a-week vs conventional daily radiation treatment for lung cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:61-68
- 15 Teo P, Tai TH, Choy D, et al. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:867-871
- 16 Watson PN, Evans RJ. Intractable pain with lung cancer. *Pain* 1987; 29:163-173
- 17 Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:592-596
- 18 Malawar MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology* (vol 4). Philadelphia, PA: J.B. Lippincott, 1993; 2225
- 19 Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiation Oncol* 1986; 6:247-255
- 20 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50:893-899
- 21 Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review. *J Clin Oncol* 1998; 16:1218-1225
- 22 Coleman RE, Purohit OP, Vinholes JJ. High dose pamidronate: clinical and biochemical effects in metastatic bone disease. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl):1686-1690
- 23 Ernst DS, Brasher P, Hagen N, et al. A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:319-326
- 24 Grauer A, Ziegler R. Bisphosphonate therapy in the management of skeletal metastases. *Orthopade* 1998; 27:231-239
- 25 Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995; 13:247-430
- 26 Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1989; 141:85-87
- 27 Strang P. Analgesic effect of bisphosphonates on bone pain in breast cancer patients: a review article. *Acta Oncol* 1996; 5:50-54
- 28 Porter AT, Ben-Josef E, Davis L. Systemic administration of new radioisotopes, including phosphorus, strontium, samarium, and rhenium. *Curr Opin Oncol* 1994; 6:607-610

- 29 Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995; 274:420-424
- 30 Lee CK, Aeppli DM, Unger J. Strontium-89 chloride (metastron) for palliative treatment of bony metastases. *Am J Clin Oncol* 1996; 19:102-107
- 31 Serafini AN, Houston SJ, Resche I. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:1574-1581
- 32 Resche J, Chatal JF, Pecking AA. Dose-controlled study of 153 Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997; 33:1583-1591
- 33 Grond S, Zech D, Schng SA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6:411-422
- 34 World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opiod availability*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996
- 35 Cherny NI. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:70-116
- 36 Hanks GW, Twycross RG, Lloyd JW. Unexpected complication of successful nerve block: morphine induced respiratory depression precipitated by removal of severe pain. *Anaesthesia* 1981; 36:37-39
- 37 Robertson CL, Marques CB, Gralla RJ. Documenting the rapidity of pain relief and palliation of other lung cancer symptoms with the use of dexamethasone [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:A280
- 38 Hogan Q, Haddox JD, Abram S, et al. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991; 46:271-279
- 39 Arbit E, Galicich JH, Burt M. Modified open thoracic rhizotomy for treatment of intractable chest wall pain of malignant etiology. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:820-823
- 40 Spiegel D, Moore R. Imagery and hypnosis in the treatment of cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11:1179-1189
- 41 Turk DC, Feldman CS. Noninvasive approaches to pain control in terminal illness: the contribution of psychological variables. *Hosp J* 1992; 8:1-23
- 42 Arathuzik D. Effects of cognitive-behavioral strategies on pain in cancer patients. *Cancer Nurs* 1994; 17:207-214
- 43 Fishman B. The cognitive behavioral perspective on pain management in terminal illness. *Hosp J* 1992; 8:73-88
- 44 Rafanan AL, Mehta AC. Role of bronchoscopy in lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:405-420
- 45 Mehta AC, Golish JA, Ahmad M, et al. Palliative treatment of malignant airway obstruction by Nd-YAG laser. *Cleve Clin Q* 1985; 52:513-524
- 46 Toty L, Personne C, Colchen A, et al. Bronchoscopic management of tracheal lesions using the neodymium yttrium aluminium garnet laser. *Thorax* 1981; 36:175-178
- 47 Sutjeda G, van Kralingen K, Schramel F, et al. Fiberoptic bronchoscopy electrosurgery under local anesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies: a preliminary report. *Thorax* 1994; 49:1243-1246
- 48 Moghissi K, Dixon K, Stringer M, et al. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:1-6
- 49 Mathur PN, Wolf KM, Busk MF, et al. Fiberoptic bronchoscopic cryotherapy in the management of tracheobronchial obstruction. *Chest* 1996; 110:718-723
- 50 Maiwand MO, Homasson JP. Cryotherapy for tracheobronchial disorders. *Clin Chest Med* 1995; 16:427-443
- 51 Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, et al. YAG laser photoresection of lesions obstructing the central airways. *Chest* 1985; 87:283-288
- 52 Homasson JP, Renault P, Angebault M, et al. Bronchoscopic cryotherapy for airway strictures caused by tumors. *Chest* 1986; 90:159-164
- 53 Homasson JP. Endobronchial electrocautery. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18:535-543
- 54 Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2,008 patients [published erratum of serious dosage error appears in *Chest* 1997; 111:1476]. *Chest* 1996; 110:1536-1542
- 55 Coulter T, Dasgupta A, Mehta AC. The heat is on: does electrocautery reduced the need for Nd:YAG laser photoresection [abstract]? *Chest* 1998; 114:261S
- 56 Dumon J, Cavaliere S, Diaz-Jimenez J, et al. Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol* 1996; 31:6-10
- 57 Balachandran GA, Gonzalez VL, Gonzalez GJF. Improved quality of life in patients with advanced lung cancer with %-fluorouracil and mitomycin C [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:A1181
- 58 Bruera E, Macmillan K, Pither J, et al. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5:341-344
- 59 Allard P, Lamontagne C, Bernard P, et al. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17:256-265
- 60 Boyd KJ, Kelly M. Oral morphine as symptomatic treatment of dyspnea in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1997; 11:277-281
- 61 Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993; 119:906-907
- 62 Greene JG, Pucino F, Carlson JD, et al. Effects of alprazolam on respiratory drive, anxiety, and dyspnea in chronic airflow obstruction: a case study. *Pharmacotherapy* 1989; 9:34-38
- 63 Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. *BMJ* 1981; 283:343-346
- 64 Eimer M, Cable T, Gal P, et al. Effects of clorazepate on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *J Fam Pract* 1985; 21:359-362
- 65 Man GC, Hsu K, Sproule BJ. Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986; 90:832-836
- 66 Spence DP, Graham DR, Ahmed J, et al. Does cold air affect exercise capacity and dyspnea in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Chest* 1993; 103:693-696
- 67 Wright DC, Delaney TF, Buckner JC. Treatment of metastatic cancer to the brain. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology* (vol 4). Philadelphia, PA: J.B. Lippincott, 1993; 2170
- 68 Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909
- 69 The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72
- 70 Kaye SB. Current status of phase I and II trials. *J Clin Oncol* 1994; 12:1527-1531
- 71 Shepherd F, Dancey J, Ramlau R. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095-2103
- 72 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354-2362
- 73 Shepherd FA, Fossella FV, Lynch T. Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality-of-life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials. *Semin Oncol* 2001; 28(suppl 2):4-9
- 74 National Hospice Organization. Standards of a hospice program of care. *Hosp J* 1994; 9:39-74
- 75 Christakis AN, Escarce JJ. Survival of Medicare patients after enrollment in hospice programs. *N Engl J Med* 1996; 335:172-178
- 76 Cassel EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med* 1982; 306:639-645