- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.236.199 Fri, 19 Apr 2024, 02:00:40

Terapia di supporto nei tumori maligni gastrointestinali

Luca Faloppi
Stefano Cascinu

Oncologia medica
AOU Ospedali Riuniti Umberto I
Università Politecnica delle Marche
Ancona

Le cure palliative, definite come una attiva e totale presa in carico del paziente, hanno una rilevanza cruciale nei pazienti affetti da cancro gastrointestinale. Negli ultimi anni, il trattamento di supporto dei pazienti oncologici è notevolmente migliorato, soprattutto grazie ad un approccio multimodale che comporta interventi chirurgici, trattamenti endoscopici, supporto nutrizionale, terapia medica e infermieristica.

Ascite

L'ascite è l'anomalo ed eccessivo accumulo di liquido nella cavità addominale (peritoneo). L'ascite maligna può essere una manifestazione dello stadio terminale in una grande varietà di tumori ed è associata ad una significativa morbilità. L'ascite può essere un segno di recidiva della malattia o una modalità di presentazione dei tumori gastrointestinali, in particolare dello stomaco, del colon e del pancreas[1-3]. È noto che circa il 50% dei pazienti con ascite maligna si presenta con tale manifestazione fin dalla diagnosi iniziale[4,5]. L'insorgenza e la progressione della ascite maligna sono associate al peggioramento della qualità della vita (QoL) e ad una prognosi infausta[6]. La sopravvivenza mediana dei pazienti con tumore gastrointestinale ed ascite maligna è di 1-4 mesi ed è inferiore all'1% a 1 anno[1].

L'ascite maligna in sé non è una malattia, ma è solo un sintomo, quindi la migliore terapia è quella di trattare direttamente il cancro. Tuttavia, in molti casi, la malattia si presenta in stadio molto avanzato. In questi casi, l'unica strategia applicabile è rappresentata dalle cure palliative, con l'obiettivo di ridurre i sintomi associati all'ascite.

Diversi studi hanno dimostrato che la paracentesi e l'uso di diuretici, seguiti dal confezionamento di shunt peritoneo-venosi e dalla chemioterapia sistemica o intraperitoneale, rappresentano la modalità più comune nella gestione dei pazienti affetti da ascite[7-9]. Tuttavia, pochi studi prospettici randomizzati sono stati condotti per confrontare le diverse opzioni di trattamento.

Attualmente non ci sono dati a sostegno dell'efficacia dei diuretici nei pazienti con ascite maligna. Complessivamente, in questi casi, i diuretici possiedono un'efficacia del 43%[9]. Va comunque precisato che la causa più frequente di ascite da tumori gastrointestinali avanzati è la carcinosi peritoneale. I diuretici o altri farmaci, in genere, non aiutano a ridurre questo tipo di ascite maligna, in quanto non è causata da un aumento della pressione venosa. Anche se i diuretici possono aiutare alcuni pazienti, il rischio di grave disidratazione, in una popolazione molto fragile, come quella di pazienti sottoposti a cure palliative per una neoplasia avanzata, spesso supera il beneficio. Pertanto, in tale contesto, l'unica soluzione efficace è rappresentata dalla paracentesi palliativa[10].

La paracentesi è una procedura utilizzata per rimuovere grandi quantità di liquido libero dalla cavità addominale, tramite una puntura asettica eseguita con una cannula collegata ad un sacchetto di drenaggio. Le potenziali complicanze della paracentesi sono rappresentate da infezioni, soprattutto peritoniti, perforazione intestinale o di altri visceri, disidratazione e perdita di proteine, pertanto il trattamento non è indicato in caso di ascite di lieve o moderata entità che non provoca alcuna sintomatologia.

Attualmente non esiste un consenso sulla quantità di liquido da drenare e sulle azioni di sostegno finalizzate a prevenire le complicanze della paracentesi stessa[9]. I risultati di uno studio prospettico su 44 pazienti e 48 paracentesi eseguite hanno suggerito che un significativo miglioramento dei sintomi si ottiene togliendo qualche litro di ascite (media 5,3 litri; mediana 4,9 litri)[11]. Circa il 90% dei pazienti, affetti da ascite, riferisce un buon controllo dei sintomi, tuttavia il beneficio spesso è solo temporaneo, il che rende necessario ripetere la procedura diverse volte. Di conseguenza, in pazienti che richiedono paracentesi frequenti e dove l'aspettativa di vita è maggiore di quattro settimane, il posizionamento di un drenaggio peritoneale permanente esterno potrebbe rappresentare una soluzione migliore.

In rari casi, la chirurgia può essere necessaria per il controllo dell'ascite. Tale opzione comporta il posizionamento di uno shunt permanente utile per drenare il liquido ascitico direttamente dall'addome in una grossa vena. Inizialmente utilizzato per l'ascite intrattabile causata dalla cirrosi epatica, questo dispositivo è stato applicato anche nel trattamento dell'ascite neoplastica. I principali sistemi utilizzati sono lo shunt di Denver e LeVeen[12,13]. Le principali controindicazioni per l'utilizzo dello shunt sono la presenza di ascite emorragica e di liquido ascitico con un contenuto proteico superiore a 4,5 g/l, a causa del rischio di occlusione della derivazione stessa. Altre controindicazioni sono rappresentate dalla presenza di ascite saccata, dalle malattie emorragiche,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.236.199 Fri, 19 Apr 2024, 02:00:40

dall'insufficienza cardiaca e renale. Anche se i dati a nostra disposizione sono pochi, l'uso di shunt, non sembra aumentare il rischio di metastatizzazione[14]. Comunque il tasso di risposta nei pazienti con ascite da neoplasia del tratto gastrointestinale, trattati con dispositivi di derivazione, è molto basso (10-15%). Soprattutto a causa della cattiva prognosi di questi pazienti, l'inserimento di shunt venoso peritoneale è controindicato da molti autori[9]. In generale, il posizionamento dovrebbe essere riservato a pazienti con ascite da tumori non gastrointestinali e in ogni caso, con un'aspettativa di vita superiore a 3 mesi.

Recentemente, catumaxomab, un anticorpo trifunzionale che attiva simultaneamente i linfociti T e le cellule immunitarie accessorie per distruggere le cellule tumorali bersaglio che esprimono come antigene epiteliale di superficie la molecola di adesione cellulare (Ep-CAM), è stato sottoposto per l'approvazione alle autorità europee per il trattamento dell'ascite maligna causata da tumori epiteliali metastatici Ep-CAM-positivi[15]. Catumaxomab ha mostrato un beneficio clinicamente rilevante nei pazienti con recidiva di ascite maligna a causa di carcinomi di diversa origine e ha presentato uno spettro tipico di eventi avversi, principalmente legati alla sua modalità di azione immunologica, che comunque si sono dimostrati ben controllabili. La somministrazione intraperitoneale di catumaxomab può essere considerata come una nuova promettente terapia per l'ascite maligna.

D'altra parte, è stato dimostrato che il rilascio del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), da parte delle cellule tumorali è un fattore importante nel promuovere la secrezione di liquido intraperitoneale. Inoltre studi recenti hanno dimostrato che bloccare VEGF può interrompere la produzione di ascite causata da metastasi peritoneali. L'applicazione intraperitoneale di anticorpi anti-VEGF, quali bevacizumab, che è già in uso come farmaco per via endovenosa in una grande varietà di tumori, potrebbe essere un modo efficace per prevenire l'accumulo locale di liquidi. Futuri studi clinici dovrebbero valutare rigorosamente l'efficacia di questa terapia mirata per il trattamento dell'ascite maligna[16].

Ostruzione gastrointestinale

La gestione dell'occlusione intestinale nei pazienti con neoplasia gastrointestinale avanzata comprende chirurgia, trattamenti endoscopici e terapia medica. Un'attenta valutazione del singolo paziente dovrebbe essere eseguita per scegliere il trattamento più appropriato per gestire i sintomi. In caso di occlusione gastrointestinale alta, una chirurgia palliativa con la creazione di gastro-digiunostomie può essere presa in considerazione per bypassare l'ostacolo e ripristinare la continuità gastrointestinale. Tuttavia, i pazienti con malattia avanzata o quelli in condizioni generali compromesse e con una breve aspettativa di vita non sono spesso candidati ad intervento chirurgico e richiedono una gestione alternativa per alleviare la sintomatologia. Un'altra opzione nel trattamento della ostruzione dello svuotamento gastrico è rappresentata dall'inserimento di stent metallici auto-espandibili. Queste procedure endoscopiche, poco invasive, sono utili nei pazienti con malattia avanzata non candidati a chirurgia. Recenti studi mostrano alte percentuali di successo (circa il 90%) in termini di risoluzioni dei sintomi ed aumento dell'apporto dietetico per l'inserimento di stent. Le complicanze gravi sono rare e comprendono: collasso dello stent (8-11%), perforazione intestinale (1%) e migrazione dello stent (1%)[17,18]. L'uso di stent è una valida opzione anche nella gestione di occlusioni maligne del colon o nel trattamento palliativo della disfagia in pazienti con neoplasia esofagea.

La decompressione con sondino naso-gastrico e l'idratazione per via endovenosa rappresentano il trattamento ospedaliero iniziale dell'occlusione intestinale con lo scopo di ridurre le secrezioni, il vomito, il dolore e la distensione addominale e per evitare la disidratazione. L'uso a lungo termine del sondino naso-gastrico non è generalmente indicato: infatti, oltre a causare disagio per i pazienti può causare complicazioni. Il trattamento medico è un'opzione efficace per la gestione dei sintomi di occlusione intestinale inoperabile: gli agenti più utili sono analgesici, farmaci antisecretori e antiemetici. La via di scelta nella somministrazione di farmaci nei pazienti con occlusione intestinale è la via endovenosa. Gli analgesici oppiacei, come la morfina, sono il trattamento di scelta per controllare il dolore. Inoltre, gli anticolinergici possono essere somministrati per controllare meglio il dolore di tipo colico. Il vomito può essere controllato attraverso l'uso di antiemetici, quali metoclopramide, e farmaci che riducono la secrezione gastro-intestinale, come scopolamina butilbromuro e octreotide. L'octreotide è un analogo sintetico della somatostatina con gli stessi effetti biologici, ma una maggiore specificità e maggior durata di azione. L'octreotide diminuisce la secrezione di acqua ed elettroliti da parte dell'epitelio intestinale e sopprime la secrezione gastrointestinale e pancreatica. Inoltre, l'octreotide riduce il flusso ematico mesenterico ed inibisce la motilità intestinale. L'octreotide può essere somministrato per via sottocutanea in bolo o per infusione endovenosa. Due studi randomizzati hanno confrontato octreotide e scopolamina butilbromuro nei pazienti con occlusione intestinale neoplastica non operabile: l'octreotide ha dimostrato di essere più efficace e più rapido nella riduzione delle secrezioni gastrointestinali, della nausea e del numero di episodi di vomito[19,20]. I corticosteroidi, come il desametasone, possono essere associati ad altri farmaci antiemetici per ridurre l'edema peritumorale al fine di migliorare il controllo del vomito. L'idratazione per via endovenosa è importante per evitare i sintomi di disidratazione. La somministrazione di 1000-1500 ml/die è efficace per ridurre sintomi come nausea e sonnolenza.

Ostruzione biliare

La prolungata ostruzione biliare, causata da neoplasie primitive o secondarie del tratto gastroenterico, che interessano l'albero biliare, si manifesta con attacchi ricorrenti di colangite, ittero e prurito, e comporta, solitamente, malassorbimento, malnutrizione e progressiva insufficienza epatica.

L'ostruzione biliare può essere trattata con un inter-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.236.199 Fri, 19 Apr 2024, 02:00:40

vento chirurgico, con il posizionamento di un drenaggio biliare percutaneo o con l'inserimento di uno stent biliare per via endoscopica. Prima di considerare qualsiasi tipo di procedura è importante stabilire che l'ittero sia causato da ostruzione del sistema biliare piuttosto che da un esteso interessamento tumorale del fegato.

Diversi studi randomizzati[21-24] hanno confrontato la palliazione chirurgica verso quella endoscopica di ittero ostruttivo maligno. La maggior parte dei pazienti studiati aveva un cancro non operabile al pancreas. Nel complesso, sia l'inserimento dello stent per via endoscopica che il bypass chirurgico sembrano essere efficaci. A vantaggio della procedura endoscopica vi sono comunque la riduzione della durata della degenza in ospedale e la più bassa morbilità e mortalità correlata alla procedura.

I fattori principali che determinano la scelta dell'approccio più corretto sono lo stadio del tumore e lo stato di salute generale del paziente[25]. Il by-pass chirurgico dovrebbe essere considerato in pazienti relativamente giovani, in buona salute e quando gli studi di imaging non mostrano alcuna evidenza definitiva di non resecabilità. Il posizionamento di uno stent biliare dovrebbe invece essere utilizzato in pazienti con una massa tumorale grande, con significative comorbilità ed in assenza di ostruzione duodenale.

Diversi tipi di stent biliari sono disponibili per la palliazione endoscopica. Alcuni studi randomizzati e controllati[26-28] mettono a confronto lo stent metallico auto-espandibile e stent di plastica. In generale, gli stent di plastica sono stati associati ad una maggiore incidenza di colangite e di occlusione e un tasso di ospedalizzazione più lunga rispetto a stent metallici.

Sebbene la gestione endoscopica dell'ostruzione biliare maligna presenti una più bassa morbilità e mortalità rispetto al bypass chirurgico e al drenaggio percutaneo[25,29,30], tale procedura rappresenta un'importante fonte di complicazioni, che spesso influenzano la prognosi.

Le complicazioni del posizionamento di uno stent possono essere suddivise in precoci (complicazioni legate alla colangiopancreatografia retrograda endoscopica come ad esempio, pancreatite, colangite, perforazione) e tardive (ad esempio, la migrazione, la rottura e l'occlusione dello stent)[31,32]. L'occlusione dello stent con conseguente sviluppo di colangite rimane il problema più significativo dell'endoprotesi biliare. La bile è normalmente sterile, tuttavia, con la perdita della funzione di barriera dello sfintere di Oddi, come avviene con il posizionamento dello stent, il sistema biliare è rapidamente colonizzato da batteri intestinali.

Vari approcci per prolungare la pervietà degli stent (ad esempio, modificando la superficie dello stent con un rivestimento polimerico, somministrazione di antibiotici e di agenti mucolitici) hanno dato risultati promettenti in vitro, tuttavia, nessuno ha dimostrato di prolungare la vita costantemente nella pratica clinica con gli stent.

Anoressia e cachessia

Nei pazienti affetti da neoplasie del tratto gastrointestinale, una malnutrizione progressiva è comunemente osservata durante il corso della malattia. Essenzialmente, questo è il risultato di due meccanismi principali: anoressia, cioè un ridotto apporto nutrizionale a causa di sintomi legati alla malattia primaria o di effetti collaterali del trattamento, e cachessia, una sindrome metabolica complessa causata da trasmettitori di natura endogena e citochine rilasciate dalle cellule tumorali. L'anoressia è abbastanza usuale in pazienti affetti da neoplasia gastroenterica e può trovare diverse cause. Il tumore primario può essere responsabile di stenosi del tratto gastrointestinale e conseguente disfagia, come nei tumori della giunzione esofago-gastrica. Inoltre, i pazienti con carcinosi peritoneale possono presentare alterazioni della motilità intestinale con conseguente nausea e vomito e quindi ridotto apporto nutrizionale. Anche gli effetti collaterali della terapia sistemica possono essere responsabili di anoressia: alterazioni del gusto, nausea e vomito sono comuni tossicità della chemioterapia, e possono portare ad un'alimentazione ridotta.

La cachessia è una sindrome caratterizzata dalla perdita di peso corporeo (>10%), bilancio energetico negativo e perdita di muscolatura scheletrica. In questi pazienti si osservano importanti alterazioni metaboliche ed ormonali oltre ad un cambiamento nella composizione corporea. Citochine, come TNF-α, IL-6 e l'interferone-γ sono tutti possibili mediatori di questo incrementato catabolismo proteico. Dal punto di vista clinico la cachessia si manifesta con perdita di peso ed in particolare con riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo e riduzione della massa muscolare, in presenza di normali livelli di proteine plasmatiche. Alterazioni ormonali, come aumento di livelli sierici di insulina e cortisolo sono frequentemente osservate con conseguenti modifiche nel metabolismo dei carboidrati, tra cui intolleranza al glucosio ed aumento della gluconeogenesi. Anoressia e cachessia possono avere effetto sinergico negativo sullo stato dei pazienti, in termini di qualità della vita, morbilità e sopravvivenza. Un adeguato supporto nutrizionale è quindi una componente essenziale del trattamento palliativo dei pazienti con neoplasia gastrointestinale avanzata. Una prima valutazione dello stato nutrizionale e dell'apporto energetico deve essere eseguita all'inizio della malattia e ripetuta poi nel corso del trattamento. Una supplementazione della dieta con l'uso di integratori nutrizionali, ad alto valore calorico e alti livelli di proteine, è consigliato come primo passo nel supporto nutrizionale dei pazienti oncologici. Un'alimentazione con sondino naso-gastrico può essere presa in considerazione se il supporto nutrizionale è necessario solo per brevi periodi mentre l'utilizzo di PEG (gastrostomia percutanea endoscopica) è indicato in caso di ostruzione gastrointestinale superiore o quando un supporto nutrizionale è necessario per periodi più lunghi. La nutrizione parenterale (NP) è indicata quando la nutrizione enterale non è possibile, come nella occlusione intestinale o in presenza di patologie intestinali che compromettano la digestione. La NP può aiutare a stabilizzare il peso del paziente, attenuare il deterioramento dello stato nutrizionale e migliorare la qualità della vita[33]. Tuttavia, l'uso della nutrizione parenterale nei pazienti con neoplasia in cure pallia-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.236.199 Fri, 19 Apr 2024, 02:00:40

tive ed aspettativa di vita breve (aspettativa di vita <3 mesi e Karnofsky performance status < 50%) è molto controverso[34] e dovrebbe essere discusso con il paziente e la famiglia. Nelle ultime fasi della vita, un'idratazione con 1000-1500 ml di soluzione salina isotonica è generalmente sufficiente.

Diarrea

La diarrea, definita come aumento dell'emissione della quantità giornaliera di feci (in genere > 200 g) con diminuzione della loro consistenza e aumento della frequenza di scarica dell'alvo, è un problema comune e significativo tra i pazienti con tumore gastrointestinale. In particolare, la diarrea indotta da chemioterapia può essere grave ed associata a complicanze potenzialmente letali come la disidratazione o alterazioni elettrolitiche. Tuttavia, la chemioterapia non è l'unica causa di diarrea nei pazienti con tumore gastrointestinale ed un'attenta analisi dei possibili agenti causali può portare ad una gestione più accurata del problema, aiutando a prevenire complicanze potenzialmente gravi.

Gli agenti chemioterapici comunemente utilizzati nel trattamento del cancro colorettale e di altre neoplasie gastrointestinali, come 5-fluorouracile (5-FU), capecitabina ed irinotecan, sono frequentemente causa di diarrea. In studi clinici randomizzati di fase III, questi agenti sono risultati associati a diarrea nel 50-80% dei pazienti se usati da soli o in combinazione. Inoltre, l'incidenza di diarrea di grado 3 o 4 raggiunge il 30%, specialmente con l'uso di irinotecan[35]. Alla patogenesi della diarrea indotta da chemioterapia contribuiscono sia un danno diretto alla mucosa intestinale, con conseguenti anomalie dell' assorbimento e della secrezione di fluidi nel piccolo intestino, sia le infezioni batteriche opportunistiche. Anche fattori genetici possono aumentare il rischio e la gravità della diarrea indotta da chemioterapia. Per esempio, è ben noto come la somministrazione di 5-FU a pazienti con deficit di DPD (Diidropirimidina Deidrogenasi) può portare a grave diarrea, mucosite e pancitopenia, mentre i polimorfismi genetici che influenzano UGT (UDP-glucoronosyltransferase) sono associati ad un aumentato rischio di diarrea dopo il trattamento con irinotecan. Anche gli agenti anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), come cetuximab e panitumumab, comunemente usato nel trattamento del cancro colorettale, possono essere associati a diarrea che raramente presenta caratteri di gravità con un tasso di 1-2% di tossicità di grado 3-4[36]. La radioterapia dell'addome e della pelvi può portare a enterite acuta o proctite, causando diarrea e tenesmo.

Altre comuni cause di diarrea nei pazienti con tumore gastrointestinale sono: sub-occlusioni intestinali, che si manifestano con stipsi alternata a diarrea, insufficienza pancreatica con sindromi da malassorbimento, resezioni del colon che comportano una riduzione della capacità di assorbimento intestinale di acqua, e sindrome da carcinoide.

La gestione dei pazienti affetti da tumore gastrointestinale con diarrea si basa sulla reidratazione, che può essere eseguita sia per via orale sia attraverso infusione parenterale di liquidi, e sull'utilizzo di farmaci antidiarroici. La loperamide, un oppioide con attività locale a livello intestinale, rappresenta il farmaco di scelta in quanto può ridurre la motilità intestinale e ridurre i movimenti intestinali, senza effetti sistemici. La loperamide è solitamente iniziata alla dose di 4 mg, seguita da 2 mg ogni due ore o dopo ogni emissione di feci non formate. L'octreotide è un analogo della somatostatina che viene utilizzato in caso di diarrea grave o persistente. L'octreotide presenta diverse azioni di tipo antidiarroico, tra cui una riduzione della secrezione di alcuni ormoni, come il VIP (peptide intestinale vasoattivo), il prolungamento del tempo di transito intestinale e lo stimolo ad un maggiore assorbimento di liquidi ed elettroliti. Tale farmaco si è dimostrato più efficace della loperamide a dosaggi standard nel trattamento della diarrea indotta da chemioterapia[37]. Il dosaggio ottimale dell'octreotide non è ben definito. Le attuali linee guida di trattamento consigliano una dose iniziale di 100-150 mg per via sottocutanea (sc) o per via endovenosa (iv) tre volte al giorno. Le dosi potrebbero essere aumentate a 500 mg sc/iv tre volte al giorno o per infusione continua ev 25-50 mg/ora. Pazienti non complicati, con diarrea di grado 1 o 2 e senza altri sintomi, possono essere gestiti in modo conservativo, con idratazione orale e loperamide, mentre quelli con diarrea grave o con sintomatologia associata (ad esempio crampi addominali, nausea, vomito, febbre, sepsi, neutropenia o sanguinamento) dovrebbero essere ricoverati in ospedale e trattati aggressivamente con octreotide, fluidi per via endovenosa, antibiotici ed un adeguato work-up diagnostico. •

Bibliografia

1. *Runyon BA. Care of patients with ascites. N Engl J Med 1994; 330: 337-42.*
2. *Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. Br J Surg 1996; 83: 6-14.*
3. *Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. Hepatology 1988; 8: 1104-9.*
4. *Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites: clinical and experimental observations. Ann Surg 1986; 203: 644-51.*
5. *Parsons SL, Lang MW, Steele RJC. Malignant ascites: a 2 year review from a teaching hospital. Eur J Surg Oncol 1996; 22: 237-9.*
6. *Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. Ann Oncol 2007; 18: 945-9.*
7. *Rosenberg SM. Palliation of malignant ascites. Gastroenterol Clin N Am 2006; 35: 189-9.*
8. *Ringenberg QS, Doll DC, Loy TS, et al. Malignant ascites of unknown origin. Cancer 1989; 64: 753-5.*
9. *Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. Eur J Cancer 2006; 42: 589-97.*
10. *Pockros PJ, Esrason KT, Nguyen C, et al. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. Gastroenterology 1992; 103: 1203-6.*
11. *McNamara P. Paracentesis: an effective method of symptom control in the palliative care setting? Palliative Med 2000; 14: 62-4.*
12. *LeVeen HH, Christoudias G, Ip M, et al. Peritoneovenous shunting for ascites. Ann Surg 1974; 180: 580-91.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.219.236.199 Fri, 19 Apr 2024, 02:00:40

13. Lund RH, Newkirk JB. Peritoneovenous shunting system for surgical management of Ascites. Contemp Surg 1979; 14: 31-45.
14. Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. J Am Coll Surg 2004; 198: 999-1011.
15. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial. Int J Cancer 2010; 127: 2209-21.
16. Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, et al. Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? Oncologist 2009; 14: 1242-51. Epub 2009 Dec 11.
17. Lowe AS, Beckett CG, Jowett S, et al. Self-expandable metal stent placement for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction: experience in a large, single, UK centre. Clin Radiol 2007; 62: 738-44. Epub 2007 May 24.
18. Kim JH, Song HY, Shin JH, et al. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastric outlet obstructions: primary gastric carcinoma versus pancreatic carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 241-7.
19. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 23-34.
20. Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, et al. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. Support Care Cancer 2000; 8: 188-91.
21. Shepherd HA, Royle G, Ross AP, et al. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. Br J Surg 1988; 75: 1166-8.
22. Andersen JR, Sorensen SM, Kruse A, et al. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice. Gut 1989; 30: 1132-5.
23. Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, et al. Malignant obstructive jaundice: a prospective randomized trial of surgery vs. endoscopic stenting. Gastroenterology 1989; 96: A128.
24. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. Lancet 1994; 344: 1655-60.
25. Cotton PB. Diagnosis and management of malignant biliary obstruction. In: Sivak MV Jr, Schleutermann DS, eds. Gastroenterologic endoscopy. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1999.
26. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. Lancet 1992; 340: 1488-92.
27. Carr-Locke DL, Ball TJ, Connors PJ, et al. Multicenter randomized trial of Wallstent biliary endoprosthesis versus plastic stents. Gastrointest Endosc 1993; 39 (suppl A): 310-6.
28. Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, et al. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. Endoscopy 1993; 25: 207-12.
29. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet 1987; 2: 57-62.
30. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE, et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2031-7.
31. Tarnasky PR, Cotton PB, Baillie J, et al. Proximal migration of biliary stents: attempted endoscopic retrieval in forty-one patients. Gastrointest Endosc 1995; 42: 513-20.
32. Sung JY, Leung JW, Shaffer EA, et al. Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting. J Gastroenterol Hepatol 1992; 7: 240-5.
33. Ockenga J, Valentini L. Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 583-94.
34. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 2002; 21: 281-8.
35. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol 2004; 22: 2918-26.
36. Stein A. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol 2010; 2: 51-63.
37. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. J Clin Oncol 1993; 11: 148-51.