

Serie "Diagnosi e trattamento del carcinoma polmonare nell'era della terapia personalizzata" a cura di *Ciro Battiloro*

Assistenza respiratoria non invasiva nel paziente con neoplasia polmonare avanzata

Non-invasive respiratory support in advanced lung cancer

Luca Guidelli, Teresa Renda, Raffaele Scala

UOC Pneumologia e UTIP; Ospedale S Donato Arezzo

Riassunto

L'insufficienza respiratoria acuta (IRA), è la complicanza più frequente nei pazienti con tumore maligno polmonare in fase avanzata come conseguenza dell'estensione della malattia neoplastica stessa e/o degli effetti tossici del suo trattamento – inclusi gli eventi infettivi broncopulmonari, le polmoniti immunorelate – e/o dello scompenso delle comorbilità cardiopolmonari. I supporti respiratori non invasivi (SRNI) erogabili tramite ventilazione non invasiva (*non-invasive ventilation*, NIV) e/o ossigeno ad alti flussi riscaldati e umidificati (*High Flow Oxygen Therapy*, HFOT) hanno l'obiettivo di migliorare gli scambi gassosi e ridurre il lavoro dei muscoli respiratori, potendo prevenire il ricorso all'intubazione endotracheale (IET) e alla ventilazione meccanica invasiva (VMI) e le possibili complicanze soprattutto di natura infettive a cui sono particolarmente esposti i pazienti oncologici.

Scopo di questo lavoro è di riportare il razionale fisiopatologico e i dati presenti in letteratura per l'impiego della assistenza respiratoria non-invasiva nell'IRA complicante i tumori polmonari in 3 diversi scenari clinici: assenza di limitazioni di cure con possibile escalation a intubazione endotracheale (IET), trattamento tetto massimale, trattamento con solo finalità palliative.

Parole chiave: insufficienza respiratoria acuta, tumore polmonare, ventilazione non invasiva, alti flussi nasali, riscaldati e umidificati, intubazione tracheale

Summary

Acute respiratory failure (IRA) is the most frequent complication in patients with advanced malignant lung cancer as a consequence of the extension of the neoplastic disease and / or the toxic effects of its treatment – including infectious bronchopulmonary events – and/ or the decompensation of cardiopulmonary comorbidities. The non-invasive respiratory supports (SRNI) that can be delivered through non-invasive ventilation (non-invasive ventilation, NIV) and/or heated and humidified high flow oxygen (High Flow Oxygen Therapy, HFOT) have the aim of improving gas exchange and reducing work of breathing, being able to prevent endotracheal intubation (EIT) and invasive mechanical ventilation (VMI) and its possible complications, especially infections, to which cancer patients are particularly exposed. The aim of this work is to report the pathophysiological rationale and data in literature for the use of SRNI in IRA complicating lung tumors in three different clinical conditions: absence of limitations of treatments with possible escalation to EIT, ceiling of treatment in patients with invasive life support techniques limitation, treatment with only palliative purposes.

Key words: acute respiratory failure, lung cancer, non invasive ventilation, high flow nasal therapy, endotracheal intubation

Introduzione

Il cancro del polmone rappresenta il secondo tumore maligno più frequentemente diagnosticato e la principale causa di mortalità correlata al cancro in tutto il mondo¹. Nonostante i progressi terapeutici, la sopravvivenza

Ricevuto il 31-3-2022

Accettato il 6-4-2022

Corrispondenza

Raffaele Scala
UOC Pneumologia e UTIP
Ospedale S Donato Arezzo
raffaele_scala@hotmail.com

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Guidelli L, Renda T, Scala R. Assistenza respiratoria non invasiva nel paziente con neoplasia polmonare avanzata. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2022;37:11-19. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A091>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

globale a lungo termine rimane scarsa, in particolare nei pazienti con tumori metastatici. L'insufficienza respiratoria acuta (IRA) rappresenta una condizione clinica a rischio per i pazienti oncologici solitamente associata a una prognosi sfavorevole². Uno studio precedente ha dimostrato che il 16% circa di tutti i ricoveri per patologia oncologica in unità di terapia intensiva (UTI) è correlato alla presenza di cancro del polmone³. Le cause alla base dell'IRA e dell'ammissione in UTI del paziente affetto da neoplasia polmonare includono condizioni spesso multifattoriali secondarie a infezioni, riacutizzazioni delle comorbidità sottostanti, polmonite da aspirazione, malattia tromboembolica, edema polmonare cardiogeno, edema polmonare non cardiogeno da sindrome da *distress* respiratorio acuto (ARDS), progressione della malattia oncologica, complicanze della terapia antineoplastica (tossicità polmonare) e della radioterapia (polmonite da radiazioni)⁴. Tuttavia, la causa più comune di insufficienza respiratoria acuta rimane la sepsi e la polmonite⁴⁻⁶ mentre la principale disfunzione d'organo è presente soprattutto negli stati avanzati di malattia neoplastica polmonare. Alcuni studi hanno dimostrato inoltre che lo stato di malnutrizione/cachessia, sia in grado di diminuire la forza dei muscoli respiratori e la conseguente risposta ventilatoria all'ipossia⁷⁻⁹ alterando le difese dell'ospite e predisponendo il paziente allo sviluppo di polmoniti nosocomiali, che pongono un carico aggiuntivo sul sistema respiratorio⁷.

La mortalità complessiva dei pazienti affetti da neoplasia polmonare e ricoverati in UTI risulta tra il 40% e il 55%^{10,11}, questo dato aumenta sostanzialmente fino a oltre il 70% in quei pazienti che sviluppano IRA necessitante ventilazione meccanica invasiva (VMI)^{2,10,12} suggerendo che tali pazienti non dovrebbero essere sottoposti routinariamente a una gestione aggressiva che preveda l'intubazione endotracheale (IET) e la conseguente VMI per il rischio soprattutto di complicanze infettive e difficile o prolungato *weaning* dalla protesi ventilatoria.

Tuttavia, negli ultimi decenni diversi studi hanno dimostrato che alla progressiva evoluzione della medicina critica si sia associato un miglioramento degli *outcome* clinici dei pazienti affetti da tumore polmonare ricoverati in UTI; la maggior parte di questi dati risulta da studi monocentrici e retrospettivi^{6,11,13-16}. In particolare, uno studio di coorte includente 49.373 pazienti affetti da neoplasia polmonare e ricoverati in UTI segnala un tasso di sopravvivenza complessivo pari al 76% e del 35% a 6 mesi dalla dimissione, mentre conferma un'augmentata mortalità correlata all'uso della ventilazione meccanica¹⁷.

Uno dei motivi del miglioramento del tasso di sopravvivenza è correlabile in buona parte a un maggiore uti-

lizzo delle UTI per la gestione delle complicanze legate alla neoplasia e alla possibilità di intraprendere un trattamento mirato¹⁸. Roques et al.¹¹ riportano che il 68% dei pazienti sopravvissuti avevano ricevuto durante la degenza un trattamento specifico per il tumore sottostante con una sopravvivenza a 6 mesi del 79% contro il 21% di coloro che non avevano ricevuto nessuna terapia antitumorale.

È difficile stabilire le ragioni specifiche del miglioramento registrato negli ultimi decenni dell'*outcome* dei pazienti con tumore del polmone e IRA ricoverati in UTI; l'analisi della letteratura suggerisce che la riduzione progressiva dei tassi di mortalità possa essere correlata non solo ai progressi nella terapia sistemica anti-tumorale ma anche all'utilizzo diffuso dei supporti respiratori non invasivi (SRNI) nelle fasi di scompenso respiratorio e all'applicazione di strategie di ventilazione protettiva nei pazienti intubati e ventilati invasivamente. I supporti respiratori non invasivi (SRNI) erogabili tramite ventilazione non invasiva (*non-invasive ventilation*, NIV) e/o ossigeno ad alti flussi riscaldati e umidificati (*High Flow Oxygen Therapy*, HFOT) costituiscono trattamenti di prima scelta in un ampio spettro di pattern fisiopatologici e clinici di IRA; hanno l'obiettivo di migliorare gli scambi gassosi e ridurre il lavoro dei muscoli respiratori, allo scopo di prevenire il ricorso all'intubazione endotracheale (IET) e alla VMI con le possibili complicanze soprattutto di natura infettive a cui sono particolarmente esposti i pazienti oncologici.

Numerose e più forti evidenze in tal senso provengono da studi su pazienti onco-ematologici con IRA e necessità di supporto respiratorio in cui l'uso precoce della NIV ha comportato un miglioramento degli scambi respiratori, una diminuzione della dispnea, un minore ricorso alla VMI e tassi di mortalità complessivamente inferiori¹⁹⁻²⁶. Nei pazienti con tumori solidi come quello polmonare, lo stato di immunodepressione legato alle terapie mediche sistemiche e/o allo stadio avanzato di malattia, può essere comparabile a quello dei pazienti onco-ematologici. L'uso della assistenza respiratoria non invasiva per i pazienti oncologici con IRA può rientrare sostanzialmente in tre diverse categorie sulla base della potenziale reversibilità del trigger dell'evento acuto, delle scelte decisionali del paziente, delle sue condizioni cliniche generali, della prognosi della patologia neoplastica di base e idealmente condivise nel contesto di un *team* multidisciplinare di cura con *expertise* delle metodiche di SRNI e della patologia di base: 1) SRNI e in particolare la NIV come "supporto vitale" senza limitazioni nei confronti di escalation a VMI e a metodiche di supporto di organi extrapolmonari (es. tecniche di rimozione e depurazione renale); 2) SRNI come "trattamento tetto" per i pazienti che rifiutano l'IET; 3) SRNI come tratta-

mento "palliativo" per i pazienti che desiderano o in cui sia indicato ricevere solo misure di controllo dei sintomi e/o di fine vita. Scopo di questo lavoro è di riportare il razionale fisiopatologico i dati presenti in letteratura per l'impiego della assistenza respiratoria non-invasiva nell'IRA complicante i tumori polmonari

Metodologia della ricerca bibliografica

La ricerca bibliografica per il presente manoscritto è stata condotta tramite i database di PubMed National Library, Embase e Google Scholar Beta, utilizzando le parole chiave rappresentate da "high flow oxygen therapy, non invasive ventilation, lung cancer, palliazione, mechanical ventilation, oxygen therapy, acute respiratory failure". La ricerca si è focalizzata sia su riviste pubblicate in lingua italiana che in inglese, senza alcun limite sul tipo di pubblicazione.

Fisiopatologia dell'insufficienza respiratoria nel paziente con tumore polmonare

L'approccio terapeutico dell'IRA richiede essenzialmente la risoluzione dei meccanismi sottostanti lo scompenso respiratorio e il supporto della funzione respiratoria per garantire la correzione dell'ipossiemia e/o dell'ipercapnia. Si definisce infatti IRA una serie di entità cliniche caratterizzate dalla perdita della capacità di ventilare adeguatamente e/o di fornire ossigeno sufficiente al sangue e agli organi sistemici, con conseguente inadeguata risposta metabolica dell'organismo nel fornire un'adeguata ossigenazione del sangue (ipossiemia) e/o l'eliminazione della CO₂ (ipercapnia). Nel paziente affetto da neoplasia polmonare l'IRA può derivare sia da un coinvolgimento polmonare diretto da parte della neoplasia (infezione opportunistica, tossicità polmonare indotta dalla terapia, embolia polmonare, complicanze postoperatorie ed emorragia alveolare diffusa) o può essere causata da riacutizzazioni di malattie preesistenti come la broncopneumopatia ostruttiva cronica (BPCO) o l'insufficienza cardiaca congestizia.

La prognosi dell'IRA nel paziente oncologico polmonare dipende dalla potenzialità di poter trattare i fattori causali oltre che a supportare la funzione respiratoria. Alcune eziologie come la sepsi batterica, l'edema polmonare cardiogeno, la riacutizzazione di BPCO hanno una prognosi migliore di altre ²⁷.

L'approccio fisiopatologico e terapeutico si correla quindi al tipo di IRA, fondamentalmente riconosciamo quattro tipi di IRA, quella di *tipo I* o *ipossiémica* che di solito si osserva in pazienti con danno primitivo polmonare.

L'IRA *tipo II* o *ipercapnica* che si osserva in pazienti con un aumento del lavoro respiratorio (dovuto all'ostruzione delle vie aeree o alla ridotta compliance del sistema respiratorio), ridotta forza dei muscoli respiratori e/o alterazione del drive centrale.

Il *tipo III* (peri-operatoria) è quella associata a complicanze peri e post-operatorie, mentre l'IRA di *tipo IV* è secondaria a instabilità cardiovascolare ed è generalmente correlata a stati di sepsi/shock settico.

Nei pazienti con neoplasia polmonare IRA può svilupparsi come conseguenza di forme isolate o combinata, con conseguente disfunzione fisiopatologica complessa. Nei pazienti ipossiémici (IRA tipo I/IV) lo scopo del trattamento è quello di aumentare il contenuto di ossigeno alveolare incrementando la frazione inspirata di ossigeno (FiO₂); generalmente l'approccio terapeutico basale è l'ossigenoterapia convenzionale (COT) dai sistemi a basso flusso (cannule nasali) fino ad alti flussi semplici (maschere Venturi, reservoir); un'ipossiémia più severa può essere corretta con una progressiva escalation anche sequenziale o alternata con la HFOT e COT, fino a fornire una pressione positiva continua nella vie aeree (CPAP in maschera o Casco) soprattutto nei casi in cui sia necessario migliorare il reclutamento alveolare con conseguente beneficio in termini di rapporto ventiloperfusivo (es. polmoniti, edema polmonare cardiogeno). La correzione dell'ipercapnia richiede invece un aumento della ventilazione alveolare e una riduzione del carico dei muscoli respiratori (aspetto importante soprattutto nei pazienti con deficit di pompa muscolare legato a carico resistivo da evento acuto in stato avanzato di malattia e malnutrizione) mediante la NIV che, a differenza della CPAP, eroga due diversi livelli di pressione sia nell'inspirazione che nell'espirazione.

La probabilità di successo della NIV dipende dal pattern fisiopatologico della IRA come riportato da numerosi studi e dalle recenti linee guida europee sulla NIV ²⁷, essendo maggiore nell'IRA ipercapnica rispetto all'ipossiémica o alla cosiddetta IRA "de novo". Le evidenze attuali inoltre suggeriscono inoltre che la NIV deve essere usata con cautela nell'IRA de novo e ipossiémica a causa del rischio di danno polmonare indotto da elevati volumi correnti promossi dal supporto pressorio inappropriato (VILI) con conseguente aumento della pressione transpolmonare e potenziale peggioramento del danno polmonare preesistente ^{28,27}. Nell'IRA ipossiémica una metodica emergente è rappresentata sicuramente dalla HFOT, numerosi studi hanno mostrato rispetto alla COT effetti benefici soprattutto in termini di riduzione della frequenza respiratoria, miglioramento del comfort e dello stato di ossigenazione ^{29,30}; inoltre alcuni dei meccanismi alla base degli effetti degli alti flussi (*wash-out* dello spazio morto naso-faringeo, riduzione delle

Tabella I. Vantaggi dell'applicazione della HFOT rispetto all'ossigenoterapia convenzionale e la pressione positiva applicata alle vie aeree nel paziente affetto da neoplasia polmonare.

a. HFOT vs NIV/CPAP
Facilità di gestione e minor necessità di competenze tecniche
Minor rischio di decubiti cutanei sul volto
Minor carico lavorativo degli operatori sanitari
Stabilità della nasocannula versus posizionamento di maschere/casco
Migliore tolleranza (specie nei pazienti claustrofobici)
Capacità di bere, mangiare, comunicare
Umidificazione e riscaldamento dei gas ottimale
Assenza di asincronie respiratorie legate alla presenza di perdite/incoordinazione paziente ventilatore
b. HFOT rispetto alla Ossigenoterapia convenzionale
Generazione di una lieve PEEP
Umidificazione e riscaldamento dei gas ottimale
Migliore tolleranza per flussi alti vs le cannule nasali semplici
Migliore tolleranza rispetto alle ventimask o reservoir se usate in continuo, nei pazienti claustrofobici
Capacità di bere, mangiare, comunicare anche con FiO ₂ elevate (vs ventimask e maschere reservoir)

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; HFOT: *High Flow Oxygen Therapy*; NIV: *Non-invasive Ventilation*; PEEP: *Positive End Expiratory Pressure* ²⁹⁻³⁰.

resistenze del naso-faringe, generazione di una modesta PEEP) hanno stimolato l'uso della HFOT anche in scenari clinici diversi dall'IRA ipossiémica e come terapia integrata con la NIV. Questa metodica trova sostanzialmente utilizzo nella pratica clinica nei pazienti affetti da IRA con alta domanda inspiratoria e richiede minori competenze tecniche e carico di lavoro infermieristico rispetto alla NIV e alla CPAP. Nella Tabella I viene riportato una serie di potenziali vantaggi della HFOT rispetto all'applicazione della Pressione positiva (NIV o CPAP) e dell'ossigenoterapia convenzionale.

Uso clinico dei SRNI nei pazienti con tumore polmonare

Impiego dei Supporti Respiratori non invasivi nei pazienti senza limitazioni di cure

Le prove a favore dell'utilizzo dei SRNI e in particolare della NIV nell'IRA da cause reversibili nei pazienti con tumori solidi e nello specifico, nei pazienti con neoplasia polmonare maligna, sono a oggi ancora controverse. I dati disponibili in letteratura sono limitati e proven-

gono nella maggior parte da studi retrospettivi. Alcuni studi hanno dimostrato che la NIV risulta un trattamento efficace per l'IRA nei pazienti oncologici ricoverati in UTI e senza limitazioni di cure, specialmente quando la causa dell'IRA è l'edema polmonare cardiogeno ^{26,31}. L'identificazione di fattori di rischio (indici di gravità clinica elevati all'ingresso in UTI, infezioni gravi, sepsi, uso di vasopressori) e uno stretto monitoraggio in corso di supporto ventilatorio sono fondamentali per valutare la probabilità di fallimento della NIV e la necessità di una eventuale rapida *escalation* verso un trattamento ventilatorio invasivo ^{26,31} qualora sussista la possibilità di una causa potenzialmente curabile/reversibile. Esiste nella pratica clinica un dilemma decisionale per i pazienti oncologici ammessi in cure intensive inizialmente trattati con NIV che vanno incontro a peggioramento clinico, l'*escalation* all'approccio invasivo respiratorio non deve in questi casi essere considerato né un trattamento "futile" né una "scelta ritardata", il *team* di cura dovrebbe pesare ed escludere la refrattarietà/irreversibilità del peggioramento e condividere la scelta in un contesto multidisciplinare.

Tra gli studi che mostrano l'efficacia della NIV come strategia di supporto respiratorio nei pazienti con tumore polmonare con IRA troviamo un lavoro retrospettivo di Derya Kızılgöz et al. ³² condotto su 42 pazienti ricoverati in UTI per IRA che hanno ricevuto la NIV come trattamento di prima linea tra il 2014 al 2018. Le cause principali di IRA erano rispettivamente polmonite (48% dei casi) e riacutizzazione di BPCO (50% dei casi). Tra l'intera popolazione studiata solamente 7 pazienti sono andati incontro a VMI e 1 a tracheostomia. La percentuale di dimessi è stata del 71% dimostrando l'efficacia della NIV in termini di sopravvivenza e in termini di riduzione dell'utilizzo di tecniche di supporto respiratorio invasivo.

Uno studio cinese ³³ osservazionale retrospettivo, condotto su 58 pazienti con tumore polmonare ricoverati presso il reparto di UTI di Taiwan, tra il 2005 e il 2010, mostra che il tasso di mortalità (al 28° giorno di ricovero) era del 39,7%. Nonostante tra i 35 pazienti vi siano 5 casi trattati con VMI e 1 con tracheostomia in seguito a fallimento della NIV, più della metà dei casi ha ottenuto beneficio dal trattamento ventilatorio non invasivo in termini di sopravvivenza e di ritardo e/o evasione nel ricorso alla VMI.

In uno studio retrospettivo condotto su 40 pazienti oncologici (28 con tumori solidi di cui 19 con tumore del polmone e 12 con neoplasie ematologiche) Meert et al. ³⁴ hanno valutato l'utilità e l'efficacia della NIV, intesa come tasso di sopravvivenza in UTI e in Ospedale. Le principali cause che hanno reso necessario il ricovero sono state polmonite e insufficienza respiratoria ipercapnica (rispettivamente 32,5% e 30%). La sopravvi-

venza in UTI e in ospedale è stata rispettivamente pari al 57,5% e al 42,5%. Tra i 10 pazienti (25%) che hanno richiesto la VMI dopo fallimento della NIV, solo 1 è stato dimesso dall'ospedale. Riguardo il tipo di malattie oncologica di base, dallo studio è emerso un tasso di sopravvivenza più elevato sia UTI che in ospedale per i pazienti con tumore solido rispetto a coloro con emolinfopatie maligne (64% e 50% vs 42% e 25%), attribuendo quindi alla NIV un ruolo di rilievo non solo nel paziente oncoematologico, dove le evidenze in letteratura sono più consistenti, ma anche nei pazienti con tumori solidi tra cui anche quello polmonare.

Uno studio italiano, multicentrico e retrospettivo, ha analizzato per la prima volta l'utilizzo precoce della NIV in 23 pazienti con neoplasie solide in fase avanzata che venivano ricoverati prevalentemente in UTI o in terapia intensiva respiratoria per insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o ipercapnica³⁵. La maggior parte dei pazienti ricoverati (56%) era affetto da cancro polmonare in fase avanzata (stadio IIIB-IV) e la causa principale di IRA era la riacutizzazione della patologia respiratoria di base o la polmonite. L'applicazione precoce della NIV è stata in grado di migliorare significativamente la dispnea (Borg dyspnoea score da $5,5 \pm 1,2$ a $2,3 \pm 0,3$) e lo stato di ossigenazione ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 154 ± 48 a 187 ± 55); mentre il pH solo nel sottogruppo dei pazienti ipercapnici. Tredici pazienti (57%) sono stati trattati con la NIV e dimessi a domicilio, mentre i rimanenti (43%) presentavano i criteri per una immediata intubazione o sono deceduti dopo un'iniziale trattamento con NIV. Nel gruppo dei pazienti intubati la mortalità era elevata (pari al 90%). Questo studio ha dimostrato sostanzialmente che l'applicazione precoce della NIV in un sottogruppo di pazienti con cancro in fase avanzata, affetti da IRA da potenziale causa reversibile, sia un trattamento efficace e con una sopravvivenza ospedaliera relativamente alta a breve termine (50%). Un'altra riflessione importante che traspare dall'analisi di questo studio è il *setting* di applicazione della NIV e dei SRNI nei pazienti oncologici, queste tecniche non sono estese nei dipartimenti oncologici; i dati della letteratura confermano che le chiavi di successo dell'applicazione dei SRNI sono strettamente dipendenti dall'*expertise del team*, dalla precocità dell'intervento e dalla giusta selezione del paziente.

In uno studio preliminare caso controllo³⁶ eseguito su una popolazione di 94 pazienti con neoplasie maligne (ematologiche 37 e solidi 57 dei quali 25 con tumore del polmone) ricoverati in UTI, sono stati confrontati 47 pazienti trattati con NIV e 47 trattati con VMI "accoppiati" considerando 5 variabili (tipo di tumore, leucopenia, trapianto allogenico di midollo osseo, pun-

teggio SAPS II e cause che hanno reso necessario il ricorso della ventilazione). I risultati hanno mostrato che il trattamento con NIV ha una prognosi migliore anche nel sottogruppo di pazienti con tumore del polmone sia in termini di sopravvivenza (i pazienti dimessi vivi dall'ospedale erano maggiori nel gruppo NIV piuttosto che nel gruppo VMI, 69% vs 28% e 58% vs 21% rispettivamente) che in termini di durata della ventilazione (3 vs 10 giorni) e ricovero in UTI (9 vs 16 giorni). Per quanto non esente da limitazioni in quanto si tratta di uno studio preliminare emerge la superiorità della NIV rispetto alla VMI soprattutto nel ridurre i tempi di durata della ventilazione e di permanenza in UTI.

NIV come terapia "tetto"

Il ruolo della NIV nei pazienti per i quali esistono "limitazioni delle tecniche di supporto respiratorio invasivo" non è chiaro. Tuttavia, sembra essere un'opzione interessante supportare tali pazienti con IRA per diversi motivi, quali la riduzione della dispnea con preservata autonomia, comunicazione verbale e alimentazione del paziente. Solo pochi studi hanno valutato il ruolo della NIV nei pazienti con tumori solidi che hanno rifiutato l'intubazione. Tra questi: uno studio retrospettivo di coorte³⁷, ha indagato il ruolo della NIV in 18 pazienti oncologici (17 con tumori solidi, tra questi 12 con tumore del polmone e 1 con neoplasia ematologica) con indicazione a limitazione delle tecniche di supporto vitale – intese come IET, VMI, emodialisi e rianimazione cardiopolmonare – che accedevano in UTI per *distress* respiratorio acuto. L'efficacia delle NIV è stata valutata in termini di percentuale di dimessi da UTI e ospedale. Dall'analisi dei dati dello studio è emerso che 14 e 10 pazienti su 18 sono stati dimessi rispettivamente dalla UTI e dall'ospedale avvalorando l'ipotesi che la NIV sembra essere un efficace supporto di ventilazione per questa tipologia di pazienti.

SRNI a scopo palliativo

In ambito palliativo i supporti respiratori non rappresentano l'approccio finale dopo una serie di tentativi falliti di assistenza atti a prolungare la vita, ma piuttosto una cura integrata per i pazienti in condizioni acute atte ad alleviare la sofferenza.

La NIV può essere presa in considerazione anche nel paziente con limitazione di cure e ai fini palliativi, con due possibili finalità, secondo quanto suggerito anche da una Task Force della Società di Medicina Critica³⁸:

1. quella di trattare l'evento acuto in atto non-invasivamente (pazienti che hanno rifiutato l'intubazione ma che accettano di essere sottoposti al trattamento di salvataggio con NIV), sapendo che un fallimento

- di essa non porterà a un ulteriore *escalation* di terapia, con l'obiettivo di poter superare la fase acuta o prendere tempo per permettere al paziente di gestire il fine vita anche in ambito familiare/personale;
2. con la sola finalità di ridurre la dispnea nel paziente con insufficienza respiratoria in fase terminale e in cui la sopravvivenza e il timing non sono un obiettivo.

Numerosi studi hanno mostrato, come la NIV sia in grado di ridurre la dispnea durante le riacutizzazioni acute di BPCO e di edema polmonare cardiogeno, riducendo significativamente il lavoro respiratorio ²⁷.

Sulla base di queste evidenze, si è ipotizzato che la NIV potesse essere utilizzata durante la palliazione come intervento per massimizzare il comfort e minimizzare il *distress* respiratorio.

Un precedente studio multicentrico randomizzato controllato ³⁹ che ha confrontato l'utilizzo della NIV con l'ossigenoterapia in pazienti affetti da tumore solido in fase terminale e IRA, ha dimostrato che la NIV rispetto all'ossigenoterapia riduce significativamente la dispnea e la frequenza respiratoria, associandosi anche a un ridotto utilizzo di dosi di morfina.

La NIV è in grado di ridurre più efficacemente la dispnea ^{40,41} rispetto all'ossigenoterapia convenzionale, tuttavia, molti pazienti mostrano nella pratica clinica routinaria difficoltà a tollerare la NIV per tempi sostenuti. Nell'ultimo decennio è anche incrementato nella pratica clinica l'applicazione della HFOT come trattamento palliativo nel paziente oncologico, anche se le evidenze scientifiche sono tuttora limitate. La letteratura recente ha confermato l'efficacia della HFOT nell'IRA ipossiemica nel ridurre frequenza respiratoria e migliorare lo stato di ossigenazione ^{42,43,30}. Il primo lavoro che ha valutato l'effetto della HFOT in pazienti con IRA con "*do-not intubate order*" ammessi in terapia intensiva è stato pubblicato nel 2013 ⁴⁴. Peters et al. hanno valutato l'applicazione della HFOT in 50 pazienti con IRA ipossiemica ipercapnica associata a segni di *distress* respiratorio. Da segnalare che il 14% dei soggetti arruolati era affetto da neoplasia polmonare. La HFOT si è dimostrata efficace nel migliorare lo stato di ossigenazione, nel ridurre la frequenza respiratoria (soltanto per il 18% dei casi è stato necessario ricorrere alla NIV) con un tasso di sopravvivenza pari al 40%. Pertanto, gli autori dello studio suggeriscono il trattamento con HFOT potrebbe essere considerato in alternativa alla NIV in casi e *setting* selezionati. Altri limitati studi hanno dimostrato che la HFOT può essere considerata uno strumento efficace nei pazienti oncologici (affetti anche da neoplasia polmonare) con insufficienza respiratoria in grado di migliorare lo stato di ossigenazione, la percezione della dispnea in grado di non interferire

sulla capacità di alimentazione e bere da parte dei pazienti ^{45,46}.

L'applicazione dei SRNI deve prevedere un monitoraggio frequente degli *outcome* clinici (dispnea e comfort del paziente) allo scopo di evitare la persistenza dei sintomi e un inappropriato utilizzo delle risorse assistenziali. La finalità del trattamento impostato (NIV, CPAP, HFOT, Ossigenoterapia, terapia medica compresa sedazione) dovrebbe essere chiaramente condivisa con il paziente, parenti e personale ospedaliero e inoltre documentata nella cartella clinica.

In relazione alla scelta di un trattamento con SRNI che non prevede il ricorso alla IET e VMI nelle due ultime categorie di pazienti con neoplasia polmonare che sviluppano un episodio di IRA (trattamento tetto o solo palliativo), sicuramente il *setting* da preferire non è l'UTI, ma altri a più bassa intensità di cura e maggiore possibilità di trattamenti umanizzati con possibilità di fine-vita in caso di fallimento, quali l'unità di terapia intensiva respiratoria (UTIP) e/o la degenza ordinaria ⁴⁷.

Definizione e criticità inerenti alle decisioni di fine vita nel contesto dell'IRA nel paziente oncologico

La scarsa conoscenza e interpretazione delle definizioni inerenti alle decisioni di fine vita spesso porta a problematiche relative alla condivisione della limitazione o sospensione dei trattamenti. Riportiamo nella Tabella II un elenco di definizioni relative alla palliazione e fine vita nel contesto dell'IRA e dei trattamenti con supporti respiratori ^{48,49}.

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi 20 anni, esistono nella pratica clinica ancora ostacoli significativi nel processo decisionale ottimale in merito al supporto respiratorio e l'assistenza di fine vita nei pazienti oncologici ricoverati per IRA. Una interessante *survey* somministrata a personale medico e infermieristico che lavorava in UTI ha attestato alcuni punti critici: formazione del medico nella comunicazione efficace con i pazienti e familiari, aspettative non realistiche del paziente e della famiglia sulla prognosi; incapacità dei pazienti di partecipare alle decisioni terapeutiche (in fase di acuzia, quando non sono state espresse in precedenza e in maniera esplicita le direttive anticipate sui trattamenti da parte dei pazienti); disaccordi all'interno delle famiglie sugli obiettivi di cura ⁵⁰.

Conclusione

In conclusione, sebbene le prove dirette dell'utilizzo dei SRNI nei pazienti con tumore del polmone che sviluppano IRA siano deboli e richiedano uno sforzo ulteriore

Tabella II. Definizioni inerenti trattamenti di fine vita nel contesto dell'insufficienza respiratoria del malato oncologico polmonare.

Decisione	Definizione
Cure di fine vita	Cura (comfort, sostegno e/o trattamento dei sintomi con farmaci sedativi) garantita ad un paziente nelle fasi terminali della malattia
Limitazione della ventilazione meccanica invasiva	Decisione pianificata di non istituire terapie altrimenti giustificate (es: intubazione)
Interruzione della ventilazione meccanica invasiva	Interruzione di trattamenti precedentemente iniziati (es: interruzione del supporto ventilatorio, estubazione)
NIV come trattamento tetto	Decisione elettiva e condivisa di utilizzare la NIV come trattamento massimale dell'IRA (limitazione di cure invasive)
NIV su richiesta	NIV applicata al paziente su richiesta per ridurre la dispnea e/o il <i>distress</i> respiratorio
Eutanasia	Il medico intenzionalmente uccide una persona che soffre in maniera intollerabile e senza prospettiva di miglioramento, dopo volontaria, chiara, ripetuta, ben valutata e informata richiesta

NIV: *Non-invasive Ventilation*; IRA: Insufficienza Respiratoria Acuta ^{48,49}.

per studi più approfonditi, possiamo ipotizzare che l'avvento di tali metodiche di supporto respiratorio possano rappresentare un punto di svolta anche nella cura di tali condizioni morbose.

La gestione dell'IRA nel paziente affetto da neoplasia polmonare dovrebbe tuttavia considerare diversi fattori: lo stadio della malattia, la volontà del paziente, le risorse sanitarie locali e l'esperienza del *team*. In questo scenario la NIV e l'HFOT rappresentano il supporto respiratorio di elezione nel paziente oncologico in fase avanzata, a condizione che il medico analizzi attentamente la corretta selezione del caso e l'opportuna scelta del *setting*.

Bibliografia

- 1 Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2022 (<https://gco.iarc.fr/today>, accessed March 2022).
- 2 Ewer MS, Ali MK, Atta MS, et al. Outcome of lung cancer patients requiring mechanical ventilation for pulmonary failure. *JAMA* 1986;256:3364-3346.
- 3 Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, et al. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1957-1961. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9812055>
- 4 Sears S.P, Carr G, Bime C. Acute and chronic respiratory failure in cancer patients. In: Nates J, Price K, eds. *Oncologic Critical Care*. Cham: Springer 2020.
- 5 Lai CC, Ho CH, Chen CM, et al. Risk factors and mortality of adults with lung cancer admitted to the intensive care unit. *J Thorac Dis* 2018;10:4118-4126. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.165>
- 6 Soares M, Darmon M, Salluh JIF, et al. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 2007;131:840-846. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2244>
- 7 Pingleton SK, Harmon GS. Nutritional management in acute respiratory failure. *JAMA* 1987;257:3094-9309.
- 8 Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol* 1982;52:64-70. <https://doi.org/10.1152/jappl.1982.52.1.64>
- 9 Lin YC, Tsai YH, Huang CC, et al. Outcome of lung cancer patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Respir Med* 2004;98:43-51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.07.009>
- 10 Reichner CA, Thompson JA, O'Brien S, et al. Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2006;130:719-723. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.719>
- 11 Roques S, Parrot A, Lavole A, et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009;35:2044-2050. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1625-y>
- 12 Bonomi MR, Smith CB, Mhango G, et al. Outcomes of elderly patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer admitted to the intensive care unit. *Lung Cancer* 2012;77:600-604. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.05.103>
- 13 Adam AK, Soubani AO. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J* 2008;31:47-53. <https://doi.org/10.1183/09031936.00031607>
- 14 Andréjak C, Terzi N, Thielen S, et al. Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer* 2011;11:159. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-159>
- 15 Chou KT, Chen CS, Su KC, et al. Hospital outcomes for patients with stage III and IV lung cancer admitted to the intensive care unit for sepsis-related acute respiratory failure. *J Palliat Med* 2012;15:1234-1239. <https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0084>
- 16 Toffart AC, Minet C, Raynard B, et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest* 2011;139:101-108. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2863>

- 17 Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL, et al. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-Medicare registry. *J Clin Oncol* 2012;30:1686-16891. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.0846>
- 18 Soares M, Toffart AC, Timsit JF, et al. Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. *Ann Oncol* 2014;25:1829-1835. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu234>
- 19 Scala R, Maccari U, Ciarleglio G, et al. NIV in cancer patients. In: Elliott MW, Nava S, Schönhofer B. Principles and practice of non-invasive ventilation and weaning. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor & Francis Group 2016, pp. 481-486.
- 20 Hilbert G, Gruson D, Vargas D, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;344:481-486. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440703>
- 21 Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med* 2010;36:1666-1674. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1934-1>
- 22 Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001;29:519-525. <https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00009>
- 23 Wermke M, Schiemann S, Höffken G, et al. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT—a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:574-580. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.160>
- 24 Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of non-invasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1711-1719. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12402>
- 25 Hilbert G, Gruson D, Vargas D, et al. Noninvasive positive airway pressure in neutropenic patients with acute respiratory failure requiring intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2000;28:3185-3190. <https://doi.org/10.1097/00003246-200009000-00012>
- 26 Ferreira JC, Medeiros P Jr, Rego FM, et al. Risk factors for noninvasive ventilation failure in cancer patients in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *J Crit Care* 2015;30:1003-1007. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.04.121>
- 27 Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50:1602426. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
- 28 Carreaux G, Millan-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Crit Care Med* 2016;44:282-290. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001379>
- 29 Renda T, Corrado A, Iskandar G, et al. High-flow nasal oxygen therapy in intensive care and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2018;120:18-27. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.010>
- 30 Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS Clinical Practice Guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2021;2101574. <https://doi.org/10.1183/13993003.01574-2021>
- 31 Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* 2004;83:360-670. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000145370.63676.fb>
- 32 Kızılgöz D, Akın Kabalak P, Kavurgacı S, et al. The success of non-invasive mechanical ventilation in lung cancer patients with respiratory failure. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14712. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14712>
- 33 Chen WC, Su VY, Yu WK, et al. Prognostic factors of noninvasive mechanical ventilation in lung cancer patients with acute respiratory failure. *PLoS One* 2018;13:e0191204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191204>
- 34 Meert AP, Close L, Hardy M, et al. Noninvasive ventilation: application to the cancer patient admitted in the intensive care unit. *Support Care Cancer* 2003;11:56-59. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0373-0>
- 35 Cuomo A, Delmastro M, Ceriana P, et al. Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliat Med* 2004;18:602-610. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm933oa>
- 36 Meert AM, Sotiriou T, Berghmans V, et al. Non-invasive ventilation in cancer patients: a historically matched controlled study. *Hospital Chron* 2006;1:93-98.
- 37 Meert AP, Berghmans T, Hardy M, et al. Non-invasive ventilation for cancer patients with life-support techniques limitation. *Support Care Cancer* 2006;14:167-171. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0845-0>
- 38 Curtis JR, Cook DJ, Sinuff T, et al. Society of Critical Care Medicine Palliative Noninvasive Positive Ventilation Task Force. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med* 2007;35:932-939. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000256725.73993.74>
- 39 Nava S, Ferrer M, Esquinas A, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013;14:219-227. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70009-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70009-3)
- 40 Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive pressure ventilation reverses acute respiratory failure in select “do-not-intubate” patients. *Crit Care Med* 2005;33:1976-1982. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000178176.51024.82>
- 41 Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP, et al. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. *Crit Care Med* 2008;36:789-794. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181653584>
- 42 Mauri T, Alban L, Turrini C, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* 2017;43:1453-1463. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4890-1>
- 43 Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respir Care* 2015;60:1369-1376. <https://doi.org/10.4187/respcare.03814>
- 44 Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula

- therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care* 2013;58:597-600. <https://doi.org/10.4187/respcare.01887>
- ⁴⁵ Hui D, Morgado M, Chisholm G, et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:463-473. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.10.284>
- ⁴⁶ Shibata H, Takeda N, Suzuki Y, et al. Effects of high-flow nasal cannula oxygen therapy on oral intake of do-not-intubate patients with respiratory diseases. *Nagoya J Med Sci* 2021;83:509-522. <https://doi.org/10.18999/nagjms.83.3.509>
- ⁴⁷ Renda T, Scala R, Corrado A, et al. Scientific Group on Respiratory Intensive Care of the Italian Thoracic Society (ITS-AIPO). Adult Pulmonary Intensive and Intermediate Care Units: the Italian Thoracic Society (ITS-AIPO) Position Paper. *Respiration* 2021;100:1027-1037. <https://doi.org/10.1159/000516332>
- ⁴⁸ Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:912-927. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-587ST>
- ⁴⁹ Simonds AK. ERS Practical Handbook of Noninvasive Ventilation. 2015. <https://doi.org/10.1183/9781849840767.eph01>
- ⁵⁰ Nelson JE, Angus DC, Weissfeld LA, et al. End-of-life care for the critically ill: a national intensive care unit survey. *Crit Care Med* 2006;34:2547-2553. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239233.63425.1D>