

Il PICC nel paziente con tumore del colon-retto radicalmente operato e trattamento chemioterapico con 5-FU in infusione continua, complicanze e durata nel tempo.

Calandri Cesare, Ognibene Franco, Angela Tozzoli
Unità Operativa di Oncologia, Ospedale Bellaria, Bologna, Italy.
Franco.ognibene@ausl.bo.it

Parole chiave: tumore del colon-retto, PICC, 5-FU

Introduzione

Il tumore del colon retto è una malattia che compare prevalentemente in persone di età compresa fra i 50 e i 70 anni, le Linee Guida Nazionali ASSR "Screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro colon-retto" (1) evidenziano che il rischio aumenta al crescere dell'età. Circa l'80% dei casi di tumore del colon retto sono trattati con chirurgia a scopo radicale e successivamente con chemioterapia (CT) e/o radioterapia, da sole o associate.

Gli schemi di CT (tab.1) prevedono l'utilizzo di 5-fluorouracile (5-FU) in associazione con acido folinico da soli o concomitanti con irinotecan o oxaliplatino, lo schema scelto dipende dallo stadio di malattia e dalla tolleranza del paziente.

Il trattamento con 5-FU può essere somministrato per via venosa periferica o con CVC, l'utilizzo di una via periferica comporta il rischio di flebiti e lesioni cutanee che possono essere silenti durante l'infusione per manifestarsi appena è terminata la terapia (fig.1).

La CT negli stadi avanzati del colon prevede l'infusione di acido folico e 5-FU in bolo, seguita dall'infusione continua per 48 ore di 5-FU, gli schemi di terapia del retto sono più complessi e possono essere concomitanti alla radioterapia. Il ciclo di terapia per il tumore del colon riprende dopo una pausa di 15gg per almeno 12 cicli di terapia con una durata totale di 6 mesi circa ed al termine inizia il follow-up.

La necessità di utilizzare un CVC viene riportata nelle LG nazionali sul tumore del colon-retto, *"Il farmaco di riferimento resta il 5-Fluorouracile, la somministrazione per infusione, pur riconoscendo gli svantaggi legati alla necessità di posizionare sistemi di infusione, di gestire tali sistemi e di utilizzare pompe per l'infusione del farmaco, risulta essere più efficace, almeno in termini di risposte, rispetto alla somministrazione bolo"* (1).

La scelta della nostra UO è stata di utilizzare il Groshong®PICC un catetere centrale ad accesso periferico (PICC). Le esigenze attuali di informazione dell'Utente richiedono una conoscenza mirata di ciò che si propone, l'utilizzatore di un CVC potenzialmente corre dei rischi per le complicanze quindi è necessario reperire delle informazioni specifiche.

Lo studio Walshe et al (2) presenta i dati di 351 pazienti a cui è stato impiantato il

Groshong®PICC di questi in 282 hanno tumori solidi, l'utilizzo prevalente in 168 pazienti è l'antibiototerapia mentre solo in 22 hanno come indicazione prioritaria l'infusione della chemioterapia. La durata media di impianto è di 30gg con una mediana di 15gg, un minimo di 1gg e un massimo di 487gg, il 32% rimuove il PICC prima del termine e le ragioni sono cr-bsi, flebiti, trombosi, occlusione, rottura del catetere e sfilamento accidentale, il tasso di tutte le complicanze è di 10.9 casi per 1000gg catetere. Lo studio riporta anche le complicanze nel tempo ed evidenzia che nelle prime 5 settimane c'è la maggioranza delle complicanze.

Smith et al (3) confronta le complicanze di CVC verso il PICC nello studio emerge che la differenza maggiore non è nelle complicanze ma nell'utilizzo, in quanto la media del CVC è di 150gg, mentre la media dei PICC è di 20gg.

Negli studi Walshe et al e Smith et al la percentuale di complicanze è simile però non tutte le complicanze sono uguali, chi utilizza il PICC sa che è molto sottile quindi si può rompere o chiudere più facilmente di un catetere di diametro maggiore, ma questo non comporta un trattamento farmacologico per il paziente e il reimpianto del PICC generalmente determina un disagio limitato.

Se rivalutiamo i dati degli studi precedenti considerando quando la presenza delle complicanze richiede un trattamento farmacologico, queste diventano 24% per Smith et al e 17% per Walshe et al.

Per migliorare l'affidabilità e la potenza dei dati si deve aumentare il numero di casi ed è quello che emerge nello studio Moureau et al (4) che ha analizzato le complicanze di 50.470 pazienti che hanno utilizzato i cateteri PICC, Midline, CVC tunnellizzati, Porth epatici e CVC non tunnellizzati, per un totale di ben 2,83 milioni di giorni catetere. Il tasso di tutte le complicanze per i PICC è di 2,02 per 1000gg catetere con un 0,98 per 1000gg catetere di complicanze non trombotiche. Lo studio presenta la comparsa delle complicanze nel tempo e nel PICC nei primi 30gg dall'impianto rilevano il 65% dei casi dovuti ad infezioni locali ed il 52% dei casi di infezione sistemica.

Se trasferiamo i dati bibliografici alla nostra realtà il catetere dovrebbe avere un tasso di 2,02 complicanze per 1000gg catetere, una durata anche di 487gg e il massimo delle complicanze essere nei primi 30gg.

L'unico modo per comprendere se i dati bibliografici sono comparabili con l'utilizzo reale del catetere nella nostra UO è analizzare il risultato di anni di lavoro.

Le esigenze attuali di informazione dell'Utente richiedono una conoscenza mirata di ciò che si propone e si deve cercare di sopperire alle lacune presenti nella bibliografia scientifica.

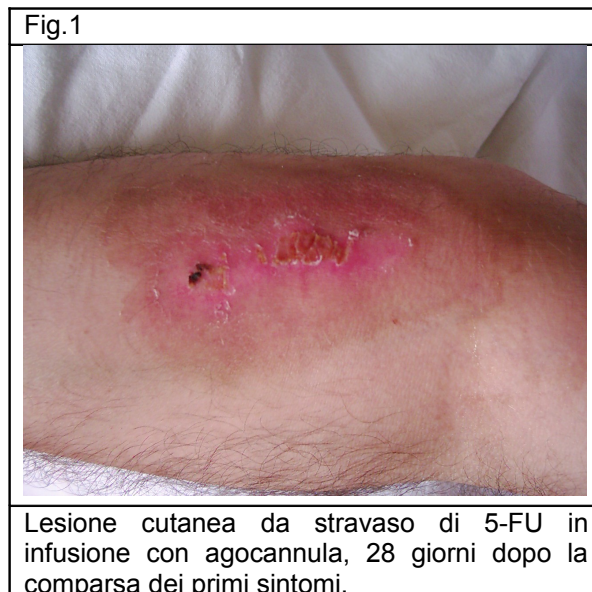
I dati di sono tratti da uno studio osservazionale in pazienti con tumore del colon retto che aveva l'obiettivo di confrontare le modalità di somministrazione della chemioterapia con PICC verso agocannula, per comprendere se sussisteva una modifica del rischio di insorgenza delle trombosi venose profonde (TVP). Per i criteri di inclusione troppo rigidi non sono stati rilevati casi di TVP da analizzare.

In questo studio è stata identificata una serie di casi che sono stati operati di tumore del colon-retto ed entro 45-60 gg sono stati sottoposti a trattamento CT.

Schema (abbreviazione)	Farmaci in bolo mg/mg	Infusione per 48 ore mg/mg
De Gramont	5-FU 400, acido folico 200	5-FU 2400
FOLFIRI	5-FU 400, acido folico 200, irinotecano 180	5-FU 2400

FOLFOX	5-FU 400, acido folico 200, oxaliplatino 85	5-FU 2400
--------	---	-----------

TAB.1 Schemi di CT utilizzati per il tumore al colon operato.



Materiali e metodi

I nominativi dei pazienti affetti da tumore del colon-retto sono stati richiesti al CED, codice ICD-9 153 e 154, ricoverati dal 01/01/2000 al 31/12/2002 presso l'Unità Operativa di Oncologia del Presidio Ospedaliero Bellaria-Maggiore, Bologna, Italy.

I criteri di inclusione selezionano pazienti operati di CCR, infusione continua della CT con 5-FU, utilizzo del PICC, ricovero dal 1/1/2000 al 31/12/2002.

I criteri di esclusione sono rappresentati dalla presenza di pazienti con patologie cardiache, coagulopatie, allettamento prolungato e utilizzo di altro CVC.

Questi criteri hanno consentito di raccogliere i dati di pazienti in buone condizioni fisiche che utilizzano il Groshong®PICC in associazione con la pompa elastomerica (Baxter®) per la prima volta.

Le variabili analizzate sono:

1. sesso,
2. età al momento dell'impianto del catetere,
4. area dell'intervento chirurgico,
5. presenza/assenza di metastasi,
6. presenza/assenza di profilassi antibiotica e/o antinfiammatoria,
7. la posizione dell'apice del catetere al controllo radiologico,
8. cause di rimozione del PICC,
9. giorni di impianto del catetere.

L'analisi statistica ha due parti una descrittiva ed una esplorativa, la prima riassume i dati dei casi identificati e la seconda utilizza tabelle di contingenza 2x2 per identificare

eventuali fattori di rischio correlati ad una maggiore presenza di complicanze ed in questo caso il test utilizzato è il χ^2 di Pearson.

Risultati

Il database ha fornito i nominativi di 351 pazienti, sono stati inclusi nella ricerca N°75 casi.

Il campione è costituito da 39 uomini con una media di 62,1 anni, una mediana di 63 un minimo di 38 ed un massimo di 80 anni, le donne sono 36 con una media di 58,7 anni, mediana di 61 un minimo di 29 e un massimo di 78 anni.

I pazienti con assenza di metastasi ma positività dei linfonodi e quindi ad uno stadio C secondo Dukes (5) sono N°31 pazienti con metastasi in varie sedi N°44 stadio D secondo Astler-Coller (6) . La sede dell'intervento era costituita dal colon dx 28% (N°21), colon trasverso 9%(N°7), colon sn 28%(N°21) e sigma/retto 35%(N°26).

La posizione della punta del catetere al primo controllo radiologico si poteva considerare in sede per l'86,4% dei casi, mentre per il 9,3% dei referti era in una sede che richiedeva sicuramente un prolungamento della tecnica (tab.2), missing il 4%(N°3).

Posizione dell'apice	N°	%	Posizione dell'apice	N°
in sede	48	64	Sbocco brachio-cefalico	1
atrio dx	13	17	Tronco anonimo	2
cava inf	2		Succlavia dx	2
Ventricolo dx	2,7		Succlavia sn	1
	2		Vena anonima sn	1
	2,7			
Tot. 86,4%				

Tab.2

La rimozione del catetere per fine terapia 71%(N°53) oppure perché non prosegue per motivi diversi come ad esempio a causa di intolleranza alla terapia, ricovero in altro reparto oppure complicanze infettive (herpes) nel 13%(N°10), missing 3%(N°2), o perché è stato proposto un altro CVC(N°1). Complessivamente per l'85% dei casi la rimozione avviene perché ne è terminato l'utilizzo.

La rimozione per complicanze avviene nel 12% dei casi (tab.3), ma in 3 casi è necessario solo il reimpianto del catetere, mentre il per 6 casi (7%) è necessario un trattamento farmacologico.

Motivo	N°	%
<i>sfilato</i>	2	
3		
<i>danneggiato</i>	1	1
flebite	4	5
iperpiressia	1	1
trombosi v.basilica	1	1
	9	12

Tab.3 cause di rimozione

La rimozione del PICC comporta il reimpianto oppure se sono rimasti pochi cicli di terapia l'infusione avviene per via periferica.

Il catetere è stato utilizzato per una media di 157gg e una mediana di 161gg con un minimo di 4 e un Massimo di 463.

L'analisi esplorativa delle complicanze è rivolta ai casi con complicanze che richiedono una terapia medica.

Questo perché per complicanze come la rottura e lo sfilamento accidentale del PICC, in questa tipologia di pazienti, i fattori causali coinvolgono anche l'ambito familiare e lavorativo quindi per comprendere se è possibile identificare tali elementi di rischio serve uno studio mirato.

Il campione viene suddiviso in tabelle di contingenza 2x2 per valutare se il sesso e la presenza di metastasi aumentano il rischio di complicanze.

Nell'ipotesi nulla che la distribuzione osservata sia uguale a quella attesa utilizziamo il test χ^2 di Pearson.

	complicanze		Totale	
	NO	SI		
Maschi	36	3	39	Pearson $\chi^2(1) = 0.0105$ Pr = 0.919
Femmine	33	3	36	
Totale	69	6	75	
Metastasi Assenti	29	2	31	Pearson $\chi^2(1) = 0.1721$ Pr = 0.678
Presenti	40	4	44	
Totale	69	6	75	

Tab.4

I fattori sesso e metastasi non interferiscono sui risultati, ma ci sono altri fattori che possiamo esplorare come la somministrazione della profilassi antibiotica/antiinfiammatoria al momento dell'impianto oppure il referto radiologico dell'impianto del PICC.

Prima si deve identificare quando compaiono le complicanze ed uno strumento utile è la curva di Kaplan Meier.

La curva di tutte le complicanze ci mostra (fig.2) una comparsa costante delle complicanze fino al 200° giorno ma le complicanze che stiamo indagando sono quelle che richiedono una terapia farmacologica e la curva è molto diversa, le complicanze sono tutte nei primi 20 giorni ad eccezione di 1 caso (fig.3).

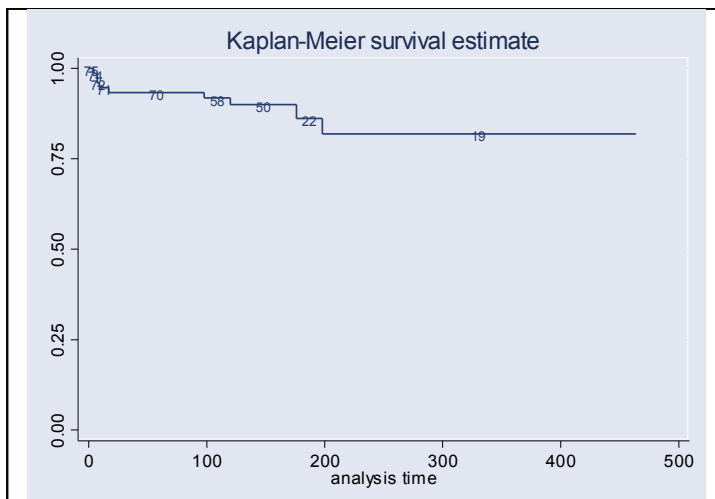


Fig.2 La curva presenta la probabilità per un PICC di essere funzionante dopo un periodo di utilizzo.

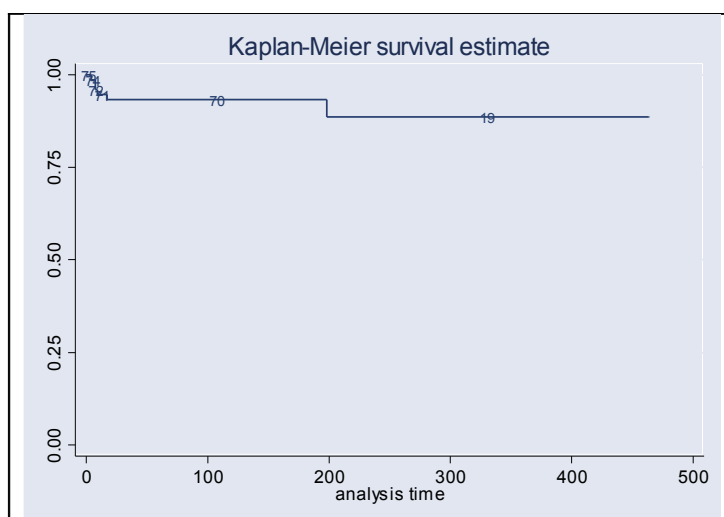


Fig.3 La curva evidenzia la presenza di complicanze nei primi giorni di impianto del PICC.

La profilassi antibiotica/antiinfiammatoria che viene somministrata consiste in ciprofloxacina 750mgX2 e nimesulide 100mgX2, se analizziamo tutti i casi che fanno profilassi abbiamo che 46 non fanno profilassi, 42 non hanno complicanze e 4 si, ci sono 28 persone che fanno la profilassi in 26 non hanno complicanze e 2 si il test di χ^2 di Pearson non è significativo.

Un'ulteriore elemento che può essere analizzato è il referto radiologico, il PICC viene utilizzato per la somministrazione di 5-FU e quindi la posizione dell'apice del catetere deve essere in vena cava superiore. Quando il catetere è nell'atrio dx, ventricolo dx o vena cava inferiore il posizionamento corretto richiede di sfilare il PICC per alcuni

centimetri, così possiamo considerare questi referti come “in sede” dato l’impatto minimo del riposizionamento. In alternativa quando la posizione della punta del catetere è in un’altra sede come lo sbocco braccio-cefalico, il tronco anonimo, la succlavia dx, la succlavia sn la vena anonima sn la tecnica si prolunga nel tempo. La tabella 5 ci presenta la distribuzione dei casi ed il test χ^2 di Pearson ci dice che la differenza osservata non è dovuta al caso.

Ref. radiologico	complicanze		Totale
	NO	SI	
In sede	62	3	65
Non in sede	5	2	7
totale	67	5	
Pearson chi2(1) = 5.6122 Pr = 0.018			

Tab.5

La possibilità di stimare la presenza di un rischio di complicanza più o meno grave, sin dal momento che viene fatta la radiografia di controllo è un aspetto che merita di essere approfondito per il potenziale beneficio che ne riceve il paziente.

Analizzando i casi di pazienti con referto radiologico “non in sede” verso casi con referto radiologico “in sede” al primo tentativo, comporta un OR 8.2 con un p-value di 0.017 ma l’intervallo di confidenza è compreso fra 0,5 e 85 (95%), quindi il dato è utilizzabile solo a scopo descrittivo.

Ma se il referto radiologico appare essere un predittore potente di quale decorso avrà il PICC, è possibile che influenzi anche le complicanze in chi fa la profilassi antibiotico/antinfiammatoria?

	Ref. Radiologico in sede			RX non in sede		
	Complicanze		Totale	Complicanze		Totale
Profilassi	NO	SI		Profilassi	NO	SI
NO	38	3	41	NO	3	1
SI	24	0	24	SI	1	1
	62	3	65		4	2
Pearson chi2(1)=1.8411 Pr = 0.175			Pearson chi2(1)= 0.3750 Pr = 0.540			

Tab.5

I test non sono significativi ma consentono di osservare che chi aveva un referto radiologico che mostrava un posizionamento corretto al momento dell’impianto non ha sviluppato complicanze.

La probabilità di sopravvivenza per tutte le complicanze, ovvero la probabilità che il catetere sia funzionante ad un certo giorno di utilizzo è elevata come mostra la curva in fig.2 nei primi 20gg decresce rapidamente e arriva al 93% resta costante fino a 180gg dove è dell’ 86%.

Time gg	Total fail	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
20	71	5	0.9333	0.0288	0.8472 0.9717
40	67	0	0.9333	0.0288	0.8472 0.9717
80	65	0	0.9333	0.0288	0.8472 0.9717
180	24	3	0.8623	0.0506	0.7248 0.9341
360	4	1	0.8192	0.0638	0.6512 0.9114

Tab.6

Il numero complessivo di giorni di utilizzo è 11434 le complicanze totali sono 9 e quindi il tasso riferito a tutte le complicanze è di 0.8 per 1000gg catetere.

Discussione

I pazienti con tumore del colon-retto sono utilizzatori molto particolari del PICC, in quanto potenzialmente consentono di quantificare i possibili fattori di contaminazione del catetere quindi causa di complicanze.

La preparazione della chemioterapia avviene sotto cappa a flusso laminare e viene somministrata ogni 15 giorni, la medicazione viene proposta con una frequenza settimanale più al bisogno(5), per la disinfezione della cute viene utilizzato iodopovidone al 10%(6).

Questi aspetti hanno una frequenza costante per tutta la durata dell'utilizzo del catetere ma in questo campione non determinano un andamento costante delle complicanze.

Probabilmente è imputabile alla scarsità di contatti, se paragonati ad un utilizzo per nutrizione parenterale o per antibiotico terapia.

La possibilità di escludere o ridurre le cause di complicanze consente di identificare in questa tipologia di utilizzo un modello ideale per studiare la tecnica di impianto e le complicanze ad essa correlate.

Il PICC presenta un andamento delle complicanze che è diverso dagli altri cateteri dato che i 2/3 delle complicanze avvengono nei primi 30gg (4) e questo influenza il tasso di complicanze/1000gg catetere.

Conclusioni

Il PICC in sede non deve dare fastidio dolore o altro, la sua presenza è "asintomatica" e la medicazione può essere più o meno confortevole.

Il paziente deve essere informato che se compare un rossore o un dolore lungo il decorso del PICC o per qualsiasi necessità deve avvisare il medico dell'UO che se non è disponibile si può recare al PS più vicino per far controllare la medicazione.

Questo studio concorda con quanto emerso in Walshe et al (2), Moreau et al(4) che nei primi 30gg di impianto compare la maggior frequenza di complicanze.

La durata massima del catetere nel nostro campione era di 463gg, rimosso poi perché ne era terminata la funzione.

Attraverso la ricerca bibliografica non sono stati identificati studi che danno indicazioni di un limite superiore di durata del catetere centrale ad accesso periferico, probabilmente ciò è legato all'utilizzo a breve termine in ambito ospedaliero.

Questa serie di casi consente di dare solo un orientamento un indirizzo su possibili scelte e rende opportuno uno studio di corte che vede la collaborazione Medico/Infermiere.

Bibliografia

1. Screening, diagnosi precoce e trattamento multidisciplinare del cancro colon-retto. AAVV. Linee Guida Nazionali ASSR.
2. Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 1;20(15):3276-81.
3. Smith R, Friedell M, Cheatham M, Martin S, Cohen M, Horowitz J. Peripherally Inserted Central Catheters Revisited. *The American Journal of Surgery*. 1998; Vol 176; 208-211.
4. Moreau N, Poole S, Murdock MA, Gray SM, Semba CP. Central venous catheter in home infusion care: outcomes analysis in 50,470 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:1009-1016.
5. Laura Rasero, Degl'Innocenti M, Mocali M, Alberani F, Boschi S, Giraudi A, Arnaud MT, Zucchinali R, Paris MG, Dallara R, Thaler S, Perobelli G, Parfazi S, De Lazzer T, Peron G. Comparison of two different time interval protocols for central venous catheter dressing in bone marrow transplant patients: results of a randomized, multicenter study. The Italian Nurse Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Haematologica*. 2000 Mar;85(3):275-9.
6. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC, Naples M, Pellegrini J, Buck RK, McAuliffe TL, Goldmann DA, Maki DG. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1431-6.
7. Cheong K, Perry D, Karapetis C, Koczwara B. High rate of complications associated with peripherally inserted central venous catheters in patients with solid tumours. *Intern Med J*. 2004 May;34(5):234-8.
8. Spaziani S, Micheli T, Vincenzi B, Campisi C. Groshong PICC and home care: an opportunità. Clinical experience after the first 200 implants. *The Journal of vascular Access* 2000;1:108-111.