

# trattamento del “dolore oncologico”

**Introduzione:**

**Aspetti psicologici del dolore:**

Il **dolore acuto** ha in genere una causa identificabile, un’etiology adeguata a spiegare la gravità del dolore stesso, ed una sindrome associata che comprende gli effetti dell’ansia ed un predominio dell’attività simpatico-adrenergica.

Se il danno o la sogente di stress persiste, il dolore inizia ad essere percepito come intollerabile, ne consegue uno stato di elevata ansietà e depressione che può condurre al successivo stadio di dolore cronico.

Il **dolore cronico** si mantiene oltre il periodo di tempo richiesto per la guarigione (> di 6 mesi) ed è più destruente, a causa della sua potenzialità di esercitare un sostanziale impatto sul benessere psicologico e sociale del paziente.

Il fallimento dei meccanismi biologici di guarigione e gli sforzi per sottoporsi alle convenzionali terapie mediche possono lasciare i pazienti seriamente **frustrati e depressi**. Accanto a queste modificazioni dell’umore si presentano disturbi del pensiero e del comportamento.

Il dolore tende a focalizzare e dominare l’attenzione della persona. I pazienti sono preoccupati e tendono ad evitare ogni contatto sociale. Si configura un’articolata situazione di handicap psicofisico, con minorazioni-menomazioni di una o più funzioni e disadattamento sul versante psicomotoriale. Il dolore diviene non tanto un “sintomo”, quanto un aspetto caratterizzante il quadro clinico, e quindi la “malattia”.

È quindi chiaro come **fattori etnici, culturali psicoaffettivi ed emotivi modifichino la soglia del dolore e l'espressione della sofferenza**: il dolore può quindi essere controllato agendo anche su emozioni, motivazioni, aspettative e vantaggi, e quindi anche le metodiche psicologiche dovrebbero sempre far parte di una moderna e corretta strategia di trattamento antalgico.

## Cenni fisiopatologici

**-DOLORE NOCICETTIVO:** causato da stimolazione delle terminazioni nervose (nocicettori), è presente nel 90% dei pazienti, l’intensità è correlata con l’entità del danno tissutale.

Può essere distinto in:

1. **dolore nocicettivo somatico**: quando è causato dalla attivazione dei nocicettori presenti nella cute o mucose (**superficiale**) e nei tessuti profondi (come l’osso, la pleura ecc.) (**profondo**). È facilmente localizzabile, peggiora con il movimento.

2. **dolore nocicettivo viscerale**, dovuto a un danno a carico di organi innervati dal sistema nervoso simpatico. Può essere indentificato come **sordo** o **gravativo** se è coinvolto un **viscere cavo**, oppure **lancinante** o **penetrante** se dovuto a danno di **membrane periviscerali** o **mesenteri**. Il dolore viscerale spesso è non facilmente localizzabile e può essere riferito in parti del corpo diverse dal punto in cui origina.

**-DOLORE NEUROPATHICO:** causato da un **danno** o **disfunzione** del sistema nervoso periferico o centrale che provoca stimolazioni nervose croniche automantenentesiche che esitano in alterazioni della risposta dei neuroni del sistema somatosensoriale centrale o periferico. Può essere descritto come:

**dolore spontaneo** spesso urente, a scossa elettrica o lancinante, ma anche crampiforme, profondo a morza;

**dolore evocato** da stimoli non dolorosi (**allodinia**);

**dolore evocato** da stimoli dolorosi, ma eccessivo rispetto all'intensità stimolo stesso (**iperalgesia**).

Questo tipo di dolore, che può essere dovuto anche ad altri fattori oltre alla neoplasia, spesso risponde meno agli oppiodi. Il controllo totale può risultare talvolta impossibile.

#### - DOLORE IDIOPATICO

È un dolore la cui origine non è conosciuta. Per estensione, si può considerare **un dolore il cui livello di intensità riportata dal paziente non abbia una corrispondente immediata motivazione organica**.

A parte casi specifici di somatizzazione, da identificare e diagnosticare con accuratezza, in tutti i dolori cronici è presente una componente di sofferenza psicologica di cui tenere conto nell'approccio terapeutico globale.

La produzione di linee-guida sul trattamento del “dolore oncologico” è giustificata se parte dalla convinzione che l’esperienza dolorosa umana racchiude in sé sia una componente totalmente soggettiva, unica e irripetibile, che deve essere affrontata in modo peculiare paziente per paziente, sia una componente “fisica” più sistematizzabile ed affrontabile con le metodiche della medicina basata sull’evidenza. Per affrontare il “dolore totale” provato dalla singola persona nel suo contesto socio-culturale e familiare, il bravo medico deve porre in atto quell’”approccio globale” che tiene conto di tutti gli aspetti fisici, psicologici, sociali, relazionali e spirituali del dolore, e attivare le possibili risorse che da tali valutazioni possono emergere (valorizzazione di approcci sistematici, delle reti amicali e di sostegno, organizzazione delle più appropriate reti di cura)

Il secondo aspetto, costituito da un rigoroso approccio metodologico al “dolore di una popolazione di pazienti oncologici”, è quindi necessario, ma non sufficiente, se non inserito nello scenario sopra delineato. E’ però anche vero il contrario: che senza un’attenzione tecnico-professionale al dolore fisico, “l’approccio globale” rimane monco di una componente fondamentale. Non esiste quindi dualismo fra un approccio empatico/inclusivo, e un atteggiamento scientifico/competente: essi sono anzi necessariamente complementari e co-essenziali. Entrambe le componenti infatti contribuiscono a realizzare una vera presa in carico globale del malato oncologico, necessaria in ogni fase della sua malattia. Un’altra questione riguarda il fatto se il dolore da cancro abbia o no delle peculiarità rispetto al “dolore cronico” tout-court, che spesso viene chiamato “dolore-malattia” o, impropriamente, dolore cronico “benigno” in quanto non provocato da patologia oncologica. A questo riguardo vi sono visioni diverse. Da una parte vi è chi tende a sottolineare gli aspetti di sovrapposizione del dolore cronico da cancro e non da cancro. Paradigma di questa posizione è rappresentato dall’editoriale di Turk “Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it”. Il nostro punto di vista, da molti condiviso, è che il dolore da cancro possieda delle peculiarità tali da renderlo “diverso” rispetto al “dolore cronico” generale. Tali peculiarità sono di seguito riportate: -nel dolore oncologico il dolore non è l’unico sintomo, ma fa parte di un corteo sintomatologico complesso, talora aggregato in cluster, talora meno prevedibile, per cui il trattamento del dolore si è rivelato più efficace quando inserito in una cura palliativa di più ampio respiro in questo senso, il dolore nel paziente oncologico assume solo in parte quelle caratteristiche di dolore “malattia”, in quanto diagnosi, eziopatogenesi, e fisiopatologia sono per la maggior parte note e collegate alla malattia oncologica di base, una adeguata conoscenza della quale è sicuramente molto utile per garantire un appropriato approccio terapeutico - nel dolore da cancro l’obiettivo del trattamento può essere, purtroppo, solo a volte il recupero di un’autosufficienza dalla disabilità; da un certo punto in poi (fase avanzatissima) l’obiettivo è la riduzione del sintomo per permettere la migliore qualità di vita possibile -nel dolore oncologico il tempo

di trattamento è generalmente, purtroppo, di mesi o pochi anni, per cui gli allarmi (già poco motivati nel dolore cronico non oncologico), sulle conseguenze dell'uso degli oppioidi, devono trovare ancora meno spazio nel dolore cronico oncologico, inoltre la ricerca clinica e le strategie terapeutiche (in particolare, quella farmacologica che fa riferimento alla Scala Analgesica a tre gradini della World Health Organization (WHO) sono nate e si sono sviluppate in gran parte nel dolore da cancro, le evidenze scientifiche e l'esperienza clinica sistematizzata che ne è mutuata, sono quindi al momento maggiori per la terapia del dolore cronico in oncologia, anche se vanno diffondendosi oramai anche al dolore cronico non oncologico. Riteniamo, infine, che il trattamento del dolore (sintomo così presente in tutti gli stadi della storia naturale della patologia oncologica) debba costituire bagaglio professionale e culturale di chi cura il malato oncologico. L'attenzione alla qualità della vita nella presa in carico del paziente, indipendentemente dal risultato che i trattamenti specifici ottengono sul tumore, deve costituire infatti un obiettivo prioritario dell'oncologo medico. Da tutto ciò si evince chiaramente come l'approccio globale deve avvenire attraverso una valutazione multidisciplinare e un approccio multidimensionale che pongano l'attenzione all'ascolto e alla soluzione delle diverse sfaccettature che causano la sofferenza del malato oncologico e della sua famiglia. La progettazione del miglior percorso di cura e assistenza chiama in causa sia le competenze professionali, sia quelle organizzativo-gestionali, anche in base allo stato di malattia. Sono necessari coordinamento e stretta integrazione tra i diversi attori che intervengono nella presa in carico del malato (medico di famiglia, oncologo medico, medico palliativista). Per tutti i motivi sopraelencati abbiamo ritenuto di potere raccogliere la sfida del Direttivo AIOM, quando ci sollecitava a produrre le Linee-Guida sulla "Terapia del Dolore in Oncologia", che sottoponiamo alla attenzione dei colleghi, sperando possano essere utile strumento (migliorabile con i suggerimenti e le integrazioni per le prossime revisioni) per ottimizzare l'attenzione e la cura al malato oncologico.

## **EZIOPATOGENESI DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO**

Il dolore da cancro può essere presente in varie fasi della malattia neoplastica quale fattore aggravante il quadro clinico del paziente con neoplasia. I contesti clinico/assistenziali possono essere diversi, e il dolore oncologico può rappresentare:

- la prima manifestazione di una neoplasia misconosciuta;
  - l'espressione di una malattia neoplastica nota, di cui rappresenta un sintomo di ripresa/progressione;
  - il sintomo di accompagnamento di una malattia in fase avanzata;
  - l'espressione di un danno iatrogeno (post-chirurgico, post-attinico, post-chemioterapico)
- Due a questo proposito le manifestazioni cliniche della sintomatologia dolorosa: -dolore acuto (inteso nelle sue due manifestazioni cliniche di dolore acuto in senso stretto, ed esacerbazione acuta di sintomatologia dolorosa cronica in trattamento, o Dolore Episodico Intenso); -dolore cronico, quale espressione di malattia neoplastica in atto o esito di trattamento (mutilazione chirurgica, esito di trattamento chemio-radianti).

Per un inquadramento dei processi che stanno alla base del dolore da cancro può essere utilizzata una suddivisione "didattica" in tre classi: -da effetto massa; -come sindrome paraneoplastica; iatrogeno.

### **Quadri clinici correlati ad una manifestazione clinica del dolore**

#### ***Il dolore da effetto massa***

Numerosi sono i contesti clinici in cui il dolore da cancro è correlato ad un effetto massa da parte della neoplasia: in queste situazioni l'insorgenza della sintomatologia è principalmente correlata ai fenomeni compressivi o irritativi che la neoplasia determina a carico dei tessuti viciniori e degli organi o apparati coinvolti dalla neoplasia. Alcune tra le sindromi dolorose più di frequente correlate ad un effetto massa della neoplasia sono le seguenti: -da metastasi ossee; -da infiltrazione di plessi o strutture nervose; da

ulcerazione di cute o mucose; -da infiltrazione di strutture anatomiche quali muscoli o parenchimi; -da ostacolo alla canalizzazione intestinale o urinaria; -da distensione di organi parenchimatosi.

### ***Il dolore come sindrome paraneoplastica***

Uno degli aspetti più interessanti della ricerca di base in cure palliative e terapia del dolore è quello relativo alle possibili interrelazioni tra la malattia neoplastica e le manifestazioni cliniche del dolore. In questo contesto, numerose segnalazioni di letteratura evidenziano come una interrelazione tra citochine prodotte dal tumore e citochine prodotte dall'ospite (in particolare dal sistema monocito-macrofagico) possa rappresentare un momento patogenetico importante nella manifestazione clinica della cachessia neoplastica o della fatigued, e come una modulazione di questo processo possa rappresentare un momento terapeutico importante. Anche per quanto riguarda alcune sindromi dolorose complesse è stato ipotizzato un possibile ruolo di citochine prodotte dal tumore o dal sistema monocito-macrofagico quali fattori responsabili dei fenomeni della resistenza ai farmaci analgesici o della iperalgesia osservata in particolari condizioni cliniche, in cui un effetto massa o un effetto iatrogeno possa essere escluso o comunque secondario.

### ***Il dolore iatrogeno***

Numerose sono le condizioni cliniche in cui una componente iatrogena può essere ipotizzata nella genesi di diverse tipologie di dolori, che possono essere categorizzati come di seguito: -acuto e cronico post-chirurgico; -acuto e cronico post-radioterapia; -acuto e cronico post-chemioterapia; -acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia palliativa, chemio radioterapia adiuvante o neoadiuvante); -da trattamenti di supporto (iperalgesia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninerigici...).

### **Dolore da cancro: inquadramento patogenetico**

Se le condizioni che determinano la insorgenza ed il mantenimento della clinica dolorosa in corso di neoplasia possono essere ascritte o all'effetto massa, o alla interrelazione tumore/ospite, o ad un danno iatrogeno o, più di frequente, ad un effetto congiunto di tutti questi fattori, le modalità fisiopatologiche attraverso cui il dolore si manifesta sono state così riportate:

- nocicettivo da invasione/ulcerazione di tessuti;
- infiammatorio, attraverso la attivazione dei meccanismi propri della flogosi acuta;
- da spasmo della muscolatura liscia (dolore tipo "colica");
- da tensione di capsule parenchimali o fasce muscolari;
- da insufficienza d'organo;
- neuropatico periferico;
- neuropatico centrale..

Se le componenti patogenetiche del dolore da cancro possono, almeno in linea generale, essere accomunate a quelle osservate in condizioni di dolore cronico non oncologico (cosiddetto "benigno"), ciò che caratterizza il quadro clinico delle sindromi dolorose in corso di neoplasia è la complessità legata alle interrelazioni tumore/ospite ed agli esiti di trattamenti sovente tossici o mutilanti. La contemporanea presenza di multipli meccanismi alla base della manifestazione clinica della sindrome dolorosa rende difficile discriminare le singole componenti strettamente correlate agli effetti della neoplasia e le componenti correlate ai trattamenti.

### ***Il dolore da cancro ed il concetto di dolore totale***

Il dolore del paziente con neoplasia è stato da più parti definito come "dolore totale", inteso come sofferenza del paziente e della sua famiglia nel corso della malattia neoplastica (10). Nell'ambito di tale definizione intervengono sia componenti legate alla "fisicità" dei sintomi sia componenti psicologiche, sociali e spirituali (Fig. 1). Uno degli aspetti più complessi della valutazione di efficacia di un trattamento in cure palliative è rappresentato dal rapporto tra controllo del sintomo e qualità della vita del paziente. Senza entrare nel merito

delle specifiche interrelazioni tra le due componenti, può comunque essere affermato come il controllo di un sintomo (nello specifico il controllo del dolore) possa essere inteso come una condizione *necessaria ma non sufficiente* per un miglioramento della qualità della vita del paziente, e come il controllo del dolore fisico, per quanto essenziale nella presa in carico dell'ammalato oncologico, non possa comunque essere assunto quale obiettivo unico della cura del paziente. Questa, invece, dovrebbe invece essere impostata su una rilevazione dei bisogni del paziente/famiglia dalla quale mettere a punto un programma interdisciplinare di assistenza, processo al quale dovrebbero contribuire in maniera integrata molteplici figure professionali e di supporto.

### **DOLORE IATROGENO IN ONCOLOGIA**

Una componente di frequente associata quale cofattore nella genesi del dolore oncologico è costituita dal dolore iatrogeno. I dolori iatrogeni possono essere classificati come segue:

- acuto e cronico post-chirurgico;
- acuto e cronico post-radioterapia;
- acuto e cronico post-chemioterapia;
- acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia adiuvante, neoadiuvante, palliativa);
- da trattamenti di supporto (iperalgesia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici).

Il dolore iatrogeno è un dolore di per sé complesso, i cui meccanismi possono così essere schematizzati:

- da danno diretto a cute o mucose;
- da danno/irritazione a strutture nervose periferiche;
- da espansione di compartimenti ematopoietici;
- da squilibrio idro-elettrolitico o scompenso metabolico.

#### **Dolore post-chirurgico**

Il dolore post-chirurgico può essere distinto in dolore acuto (o dolore post-operatorio) e dolore cronico. Se le componenti del dolore acuto hanno un interesse minore per l'oncologo medico, in quanto di pertinenza strettamente chirurgico/anestesiologica, di maggiore importanza per la pratica clinica dell'oncologo medico sono le sindromi dolorose croniche intese quale "esito" del trattamento chirurgico, potenzialmente presenti quale concausa di aggravamento della qualità della vita del paziente con tumore nel corso di tutta la storia naturale della malattia.

I meccanismi attraverso cui si manifesta una sintomatologia dolorosa cronica post chirurgica possono così essere sintetizzati: -lesione nervosa periferica; -trazione di strutture anatomiche (in condizioni estreme di mancanza di tessuto o cicatrizzazioni retraianti); -da intolleranza ad impianto protesico; -da sindromi aderenziali addominali; -da sacrificio di strutture anatomiche non necessariamente interessate dalla malattia tumorale. La prevalenza del dolore cronico post-operatorio è sottostimata nella pratica clinica, esistendo numerose segnalazioni relative alle problematiche connesse al dolore neuropatico periferico da lesione di strutture nervose (sindrome da organo fantasma, sindrome da lisi nervosa periferica), ma ben poco riguardo alle problematiche secondarie alla sindromi aderenziali post-chirurgiche addominali, alle intolleranze ad impianti protesici (chirurgia protesica della mammella, chirurgia protesica delle metastasi ossee) o ai fenomeni di trazione su parenchimi e tessuti sani da fenomeni di cicatrizzazione retraiente. Nel dolore cronico post-chirurgico sono spesso contemporaneamente presenti componenti di dolore somatico e di dolore neuropatico, sul quale spesso si concentra la attenzione del paziente (che a quel dolore associa la preoccupazione per una recidiva locale della malattia) e la scarsa attenzione del medico, che spesso ritiene quel dolore inevitabilmente correlato ad una procedura terapeutica comunque indispensabile.

#### **Dolore post-radioterapia**

Il dolore da radioterapia può essere distinto in dolore acuto e dolore cronico a seconda dell'intervallo della sua insorgenza rispetto al tempo radioterapico: diversi sono sia i

meccanismi patogenetici, sia le implicazioni terapeutiche.

· **Dolore acuto da radioterapia.** Si può presentare durante il ciclo di radioterapia e nei 2-3 mesi successivi al termine della stessa. Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente due: dolore secondario a fenomeni di irritazione cutanea o mucosite, dolore da esacerbazione dei fenomeni infiammatori nel trattamento palliativo delle lesioni ossee. In entrambe le manifestazioni cliniche di questo dolore il meccanismo patogenetico fondamentale è la attivazione di fenomeni flogistici acuti, attivati dall'effetto lesivo delle radiazioni ionizzanti a carico di strutture quali cute, mucose o osso.

· **Dolore cronico da radioterapia.** Generalmente compare con latenza di almeno 6 mesi dal termine della radioterapia. I meccanismi che stanno alla base del dolore cronico da radioterapia sono invece legati essenzialmente ai processi di fibrosi o vasculite cronica post attinici. Le principali manifestazioni cliniche del dolore cronico post-radioterapia sono:

- dolore da trazione secondaria a fenomeni di fibrosi post-attinica a carico di tessuti sani (trazione su cute e mucose, mancata elasticità di organi cavi, trazione/compressione su organi cavi o strutture nervose);
- dolore neuropatico da vasculite cronica a carico dei vasanervorum delle strutture nervose periferiche.

### **Dolore post-chemioterapia**

Anche nel caso dei trattamenti medici una prima distinzione può essere fatta tra dolore acuto e dolore cronico. I farmaci più di frequente responsabili di una sindrome dolorosa acuta sono illustrati in Tab.2. Alcuni farmaci presentano peculiarità proprie della molecola (esempio del dolore neuropatico da oxaliplatino), ed altri presentano manifestazioni che sono comuni a più molecole anche molto diverse tra loro (danno da irritazione di parete venosa in corso di infusione). Anche alcune strategie di trattamento presentano meccanismi di attivazione dei fenomeni dolorosi che possono essere comuni ad approcci terapeutici diversi tra loro (per esempio, la mucosite può essere osservata in corso di trattamento con sola chemioterapia, o con trattamenti chemio-radianti complementari). Un caso particolare è poi quello dei trattamenti chemioterapici a dosi sovramassimali, con sindromi dolorose correlate alla mucosite, a fenomeni di riespansione midollare, o a tossicità specifiche osservate per singoli farmaci. Sono conseguentemente parte di un approccio globale appropriato sia l'impiego delle strategie e dei trattamenti finalizzati alla prevenzione o al contenimento del danno acuto da chemioterapia (norme igieniche, uso di chemioprotettori), sia un adeguato monitoraggio e trattamento della sindrome dolorosa al momento della sua manifestazione clinica. Riguardo invece al dolore cronico da trattamenti medici antineoplastici, le manifestazioni cliniche prevalenti sono quelle di un dolore neuropatico periferico prevalentemente sensitivo. In Tab. 3 sono riassunti i farmaci che più di frequente sono responsabili di un dolore cronico da terapie mediche antineoplastiche, distinguendo tra molecole il cui danno prevalente è a carico delle strutture sensitive, e molecole il cui danno è a carico sia delle strutture sensitive che di quelle motorie. I meccanismi patogenetici alla base del dolore cronico neuropatico da farmaci antiblastici sono due: - danno citotossico diretto; -danno a livello microtubulare dell'assone nervoso. E' stato evidenziato come, per i farmaci a potenziale effetto neurotossico periferico, esistano una correlazione diretta tra dose somministrata per singolo ciclo e danno neurologico, e tra effetto tossico e dose cumulativa del farmaco. Anche il ritmo di somministrazione può influenzare direttamente la insorgenza dell'effetto per i taxani, il danno neurologico è maggiormente frequente nelle somministrazioni settimanali). La presenza di comorbidità quali il diabete, le vasculopatie croniche o l'età del paziente rappresentano fattori di rischio indipendenti per la comparsa di un dolore iatrogeno. Infine, i trattamenti di associazione (quali ad esempio una associazione cisplatinotaxano) rappresentano una condizione di rischio aggiuntivo con effetto tossico sinergico.

### **Dolore iatrogeno in corso di trattamento con farmaci oppiacei**

Un aspetto ancora controverso relativo al dolore iatrogeno è il fenomeno dell'iperalgesia

osservata in corso di trattamento cronico con farmaci oppiacei; pur non essendo ancora noti i meccanismi che ne stanno alla base, il fenomeno sembrerebbe essere correlato ai fenomeni della tolleranza ai farmaci oppiacei somministrati in maniera cronica, attraverso lo stimolo dei recettori NMDA spinali, l'azione della dinorfina a livello spinale, alcune anomalie nei processi di regolazione centrale dei processi di trasmissione dello stimolo nervoso, una azione della colecistochinina a livello del sistema nervoso centrale.

In sintesi, il dolore iatrogeno rappresenta un capitolo estremamente eterogeneo nell'ambito delle sindromi dolorose nel paziente oncologico. In presenza di una sintomatologia dolorosa complessa, spesso resistente ai comuni trattamenti antalgici, una componente iatrogena deve sempre essere presa in considerazione e posta in diagnosi differenziale. In fase diagnostica e di inquadramento del paziente, una valutazione del danno iatrogenico acuto e cronico deve essere regolarmente effettuata. Il dolore iatrogeno deve, quanto più possibile, essere evitato attraverso l'uso di protocolli volti a prevenire condizioni quali le mucositi, o attraverso l'uso di farmaci chemioprotettori e, comunque, deve essere trattato tempestivamente, per i rilevanti effetti negativi che questa tipologia di clinica dolorosa può avere sul paziente.

**Tabella 2. Principali farmaci chemioterapici responsabili di dolore acuto o subacuto**

Molecola Meccanismo patogenetico

Citosina Arabinoside

Interleukina 2#

Interferoni#

Attivazione della fase acuta infiammatoria

G-CSF- Attivazione della emopoiesi

Topotecan- Cefalea, meccanismo non noto

Vinorelbina- Danno di parete venosa

Vinblastina

FluoroUracile

Adriamicina

Clorodesossiadenosina

Dacarbazina

Actinomicina D

Daunorubicina

Docetaxel

Paclitaxel

Epirubicina

Etoposide

Idarubicina

Mitomicina C

Vincristina- Dolori ossei, meccanismo non noto

Zoledronato§

Pamidronato§

Bacillo di Calmette-Guerin- Irritazione locale

Oxaliplatino Neurite acuta

Eritropoietina- Reazione infiammatoria locale

**Tabella 3. Farmaci responsabili di neuropatia periferica classificati in base al meccanismo patogenetico principale**

Danno sensoriale Danno sensoriale e motorio

Bortezomib Citosina Arabinoside

Carboplatino Docetaxel

Cisplatino Paclitaxel

Etoposide Eptiloni

Gemcitabina	Vincristina
Ifosfamide	Vinblastina
Interferon-a	Vinorebina
Oxaliplatino	Vindesina
Talidomide	

## **VALUTAZIONE DEL DOLORE**

Il dolore è uno dei sintomi più comuni nei pazienti oncologici. Nonostante la diffusione di linee guida per il trattamento del dolore da cancro vari studi hanno mostrato come il dolore oncologico sia ancora non adeguatamente trattato. Una recente revisione sistematica ha mostrato che circa un paziente oncologico su due è sottotrattato; un'adeguata valutazione è considerata un prerequisito essenziale per una appropriato trattamento del dolore.

Recentemente sono stati pubblicati vari lavori che affrontano il problema della valutazione del dolore da cancro attraverso la conduzione di revisioni sistematiche o attraverso il report dei risultati di consensus conference di esperti.

Sulla base delle revisioni della letteratura e delle indicazioni degli esperti, è ad oggi possibile formulare alcune utili raccomandazioni sul tema della valutazione del dolore nel paziente oncologico.

### **Aree rilevanti per la valutazione del dolore oncologico**

Fra i vari domini individuati come importanti per la valutazione del dolore oncologico l'intensità del dolore, gli aspetti temporali (frequenza ed esacerbazioni) e gli effetti del trattamento ( sollievo) sono da considerarsi quelli più comunemente accettati come essenziali e quelli più comunemente inclusi negli strumenti di valutazione esistenti.

Sono state individuate poi molte altre caratteristiche del dolore utili nella diagnosi e cura del sintomo (aspetti qualitativi, interferenza con le comuni attività quotidiane, effetti collaterali dei trattamenti, componenti emotive, durata, attitudini e pregiudizi sui trattamenti, soddisfazione riguardo al trattamento) ma risulta necessario operare una scelta fra queste al fine di limitare al massimo il potenziale disagio del paziente derivante da una compilazione di questionari eccessivamente prolungata. Per quanto concerne il riferimento temporale e le cadenze della misurazione, dati disponibili mostrano che una valutazione del dolore da cancro su un periodo di tempo superiore alla settimana e cadenze quindicinali o mensili possono minare la validità della misurazione stessa, mentre valutazioni giornaliere riferite alle 24 ore precedenti costituiscono misurazioni valide ed affidabili.

### **Misurazione dell'intensità del dolore**

Esiste accordo in letteratura sulla sostanziale analogia riguardo alle proprietà psicometriche di validità ed affidabilità delle tre scale unidimensionali principalmente utilizzate per la misurazione dell'intensità del dolore: l'analogo visivo (Visual Analogue Scale, VAS), la scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS) e la scala verbale (Verbal Rating Scale, VRS). L'uso della NRS a 11 livelli (0= nessun dolore, 10 peggior dolore immaginabile) per la valutazione dell'intensità del dolore, può essere raccomandato sulla base delle seguenti considerazioni:

- è ben tollerata dai pazienti
- è sensibile al cambiamento come il VAS (considerata la scala più potente per questo aspetto).
- esistono dati di riferimento per l'interpretazione di punteggi e delle variazioni di punteggio pre-post trattamento. In pazienti con disfunzioni cognitive si consiglia l'uso di scale verbali con un limitato numero di livelli (Nessun dolore, dolore molto lieve, dolore lieve, dolore moderato, dolore forte, dolore molto forte).

### **Misurazione degli aspetti temporali**

Nel dolore cronico da cancro l'aspetto temporale più rilevante risulta essere la presenza di episodi di dolore più intenso, il cosiddetto "Breakthrough pain" (BKP) o dolore episodico intenso. Nonostante questo sia una peculiarità ampiamente riconosciuta del dolore da

cancro, a tutt'oggi manca consenso non solo nella misurazione ma anche nella definizione del BKP. Una recente consensus conference ha sottolineato come la standardizzazione nella terminologia/definizione del BKP sia condizione necessaria per un adeguato trattamento del problema. Attualmente esistono due strumenti per la valutazione del BKP: il Breakthrough Pain Questionnaire e l'Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool, entrambi in lingua inglese e purtroppo non ancora validati nemmeno nella versione originale.

### ***Misurazione degli effetti del trattamento ( sollievo )***

E' stato mostrato che il sollievo dal dolore costituisce un'aspetto distinto dalla differenza aritmetica fra le misurazioni di intensità pre e post trattamento.

Riguardo alla scala di misura da utilizzare per il sollievo, non sono emerse differenze rilevanti riguardo alle proprietà psicométriche di analoghi visivi, scale numeriche e scale verbali. Comunque considerazioni pratiche suggeriscono di utilizzare scale verbali (ad es. nessun sollievo, sollievo leggero, sollievo moderato, sollievo elevato, sollievo completo) al fine di limitare la possibilità che il paziente confonda il sollievo con l'intensità del dolore.

### **BARRIERE AD UN CORRETTO TRATTAMENTO DEL DOLORE**

Le barriere ad un corretto trattamento del dolore sono state identificate nel corso degli anni e la "Agency for Health Care Policy and Research", nelle sue linee guida nazionali di pratica clinica per il trattamento del dolore da cancro, le ha classificate in tre categorie: barriere legate al sistema, barriere legate ai professionisti, e barriere legate ai pazienti e ai loro familiari. Fra le barriere di sistema si possono annoverare la bassa priorità data al trattamento del dolore da cancro e gli ostacoli normativi e regolatori all'utilizzo degli oppioidi per il dolore oncologico. Anche in Italia per lungo tempo si è assistito ad una confusione fra le normative atte a disincentivare l'utilizzo voluttuario non terapeutico dei farmaci oppioidi e quelle deputate invece a regolamentarne l'acquisizione terapeutica. Gli stessi professionisti possono essere preoccupati e disincentivati nella prescrizione dalla minuziosità formale delle normative sugli oppioidi. Nel corso degli anni si è assistito comunque, nel nostro Paese, ad un progressivo percorso verso la facilitazione della prescrizione degli oppioidi.

Le barriere di sistema sono state anche categorizzate come "interne", rappresentate, per esempio, da tardivi o inadeguati programmi di interfaccia con le cure palliative, o "esterne", costituite, come già detto, da eccessiva complicazione regolatoria. Nei paesi in via di sviluppo, le barriere di sistema possono essere relative anche agli elevati costi degli oppioidi e/o alle distanze geografiche tali da rendere difficoltosi la disponibilità e l'accesso ai trattamenti, o, infine, a livello più culturale, ad una non ancora sufficientemente affrontata "oppiodofobia" delle amministrazioni sanitarie. Per quanto riguarda le barriere professionali, è stato riportato che esse consistono, da parte del medico, in un approccio di cura orientato esclusivamente alla malattia, anziché in un modello di intervento mirato (anche) ai sintomi presentati dal paziente. Vengono inoltre descritti: carenza di formazione sull'utilizzo degli oppioidi, assenza di conoscenza e di riferimento alle linee-guida esistenti, trattamento del dolore guidato dalla prognosi del paziente e non dall'intensità del dolore, timore dei falsi miti della morfina (depressione respiratoria, tolleranza, sviluppo di dipendenza psicologica o fisica), scarsa attenzione alla valutazione del dolore e mancanza di attiva ricerca del sintomo, insufficiente esperienza nella gestione del dolore (scarsa conoscenza della farmacologia degli oppioidi, delle tabelle di conversione ed equianalgesia da usare principalmente nella cosiddetta rotazione degli oppioidi, dosi e conversioni nell'uso dei farmaci al bisogno), insufficiente conoscenza dell'uso appropriato dei farmaci adiuvanti, timore della comparsa e scarsa capacità nella gestione degli effetti collaterali, insufficienza nel documentare le informazioni sui farmaci utilizzati (orari, dosaggi, farmaci al bisogno, lassativi).

Per quanto riguarda gli atteggiamenti degli oncologi nei confronti delle cure palliative e della terapia del dolore da cancro, gli studi di Cherny sugli oncologi europei hanno

riportato una serie

di limiti che emergevano da una loro autovalutazione sulla propria capacità di gestire i sintomi dei pazienti in fase avanzata, e di collaborare con altri professionisti della sanità. Solo il 33% dei questionari venne restituito, a dimostrazione di un interesse apparentemente non prioritario della maggior parte degli oncologi relativamente a questi aspetti. Solo il 43% degli oncologi rispondenti era coinvolto in modo continuativo nel trattamento dei pazienti in tutte le fasi di malattia, comprese le fasi terminali, solo il 39% conduceva incontri con le famiglie dei pazienti dei pazienti terminali, e solo l'11.8% si diceva in grado di gestire un sintomo frequente in fase avanzatissima di malattia, come il delirium. Osservazioni critiche emergono sulla formazione conseguita in queste aree, e sulla stima relativa alla percentuali di colleghi oncologi esperti nelle cure palliative. Infine, anche i livelli di collaborazione con Servizi Specialistici di Cure Palliative erano piuttosto limitati (37.8%). Le barriere correlate ai pazienti (e alle loro famiglie) sono state identificate e descritte: -riluttanza a riportare il dolore nel timore di "distrarre" l'attenzione dei curanti dall'affronto del problema vissuto come prioritario, cioè la lotta contro la malattia neoplastica; -dolore considerato come intrinsecamente correlato con il cancro e fatalisticamente accettato, nella convinzione che non possa essere eliminato; -percezione che l'ammissione di un più elevato livello di dolore corrisponda alla presa d'atto di una progressione della patologia oncologica, e conseguente atteggiamento di rimozione; -timore di non essere considerato un "bravo" paziente; -riluttanza ad assumere i farmaci antidolorifici (gli oppiacei, in particolare), in seguito ai ben noti "falsi miti" sugli oppiacei stessi: paura della dipendenza psicologica e/o timore di essere considerati dei tossicodipendenti, timore della tolleranza, della dipendenza fisica, e degli effetti collaterali. L'insieme di questi fattori può condizionare la scelta di sopportare il dolore il più possibile, di assumere il minor numero possibile di medicine prolungando la strategia di trattamento al bisogno e rifiutando quella ad orari fissi.

Tutte queste barriere possono essere rilevate sistematicamente tramite strumenti ad hoc, quale il Barriers Questionnaire, basato sull'analisi di Quattro fattori: effetti fisiologici, fatalismo, comunicazione, ed effetti collaterali Dallo studio di Reid e coll emerge che spesso le paure, le convinzioni, e le attitudini del medico curante verso gli oppioidi influenzano grandemente l'atteggiamento dei pazienti e delle loro famiglie. Se il medico considera l'utilizzo di oppioidi un segno di morte imminente, relegandoli quindi alle fasi terminali di malattia, ritiene la morfina "l'ultima spiaggia terapeutica", addirittura nella convinzione che il loro uso possa accelerare la morte (nonostante le schiaccianti evidenze di sicurezza degli oppioidi) tali errate convinzioni saranno trasmesse anche al paziente e ai familiari. Molti anni di educazione sanitaria hanno prodotto un risultato modesto perfino nella patria delle cure palliative, il Regno Unito. Rimane tuttora vivo il problema che un elevato numero di oncologi tende ancora oggi a riservare il trattamento con oppioidi alle fasi terminali di malattia. Una visione della gestione del dolore e delle cure palliative come opzione positiva da offrire in simultanea alle cure antineoplastiche, e non solamente collegata alle fasi terminali di malattia, necessita di essere ulteriormente promossa e diffusa.

Altri due tipi di barriere ad una corretta gestione del dolore, oltre a quelle sopra delineate, sono state di recente individuate.

In primo luogo, il meccanismo fisiopatologico. I dolori difficili, quali la componente neuropatica del dolore oncologico ed il dolore osseo da cancro (Cancer-Induced Bone Pain – CIBP) vengono trattati in altra parte delle linee-guida.

In secondo luogo, è stato rilevato che le dosi di oppioidi necessarie ad alleviare il dolore sono largamente variabili da individuo a individuo, ed è stato suggerito che una predisposizione genetica del singolo individuo influenzi la risposta agli oppioidi (oltre che, come è stato dimostrato, la percezione del dolore). Vi è infatti una sia pure limitata evidenza di correlazione fra alcuni polimorfismi di geni umani e una variabilità nella

analgesia e negli effetti collaterali da oppioidi per il trattamento del dolore moderato-severo. Gli studi hanno indagato l'effetto di polimorfismi singoli in geni candidati o associati in più di un gene, sia per l'analgesia che per altri effetti da oppioidi. I geni più indagati sono quelli che codificano per il recettore mu (OPRM1 o MOR-1), per le "glicoproteine trasportatrici di oppioidi" (MDR1), per i sistemi modulatori dell'analgesia oppiacea (COMT), e per gli enzimi epatici metabolizzatori dei farmaci, in particolare in relazione alla glucuronazione della morfina ad opera della UDP-glucuroniltransferasi (UGT)2B7. Finora, comunque, dagli studi preliminari effettuati, non emerge chiara evidenza che i markers genetici possano esser utilizzati per predire l'efficacia degli oppioidi o l'entità degli effetti collaterali. Per di più, essendo improbabile l'identificazione, in ogni paziente, di un solo step biologico alterato, è possibile che un'eventuale terapia individualizzata nel singolo paziente debba essere una "multitargeted therapy", per quanto riguarda il bersaglio specifico da raggiungere a livello biomolecolare.

I motivi di difficoltoso trattamento del dolore oncologico sono sintetizzati nella Tab.4.

#### **Tabella 4. Possibili cause di risultati insoddisfacenti nella terapia del dolore oncologico**

- Barriere: operatori, pazienti e familiari, istituzioni
- Meccanismi fisiopatogenetici e modalità di comparsa
  - o -componente neuropatica
  - o -dolore osseo (cosiddetto Cancer-Induced Bone Pain: CIBP)
  - o -accessi dolorosi: Dolore Episodico Intenso (DEI) (il "breakthrough pain" degli anglosassoni)
- Variabilità individuali: genetiche, ambientali

### **RUOLO PALLIATIVO ED ANTALGICO DELLE TERAPIE MEDICHE ANTITUMORALI**

Questo capitolo esplora il ruolo palliativo dei trattamenti medici antitumorali nelle condizioni cliniche in cui tali trattamenti non hanno impatto sulla sopravvivenza del malato oncologico, o solo in modo marginale.

#### **Outcomes tumorali e outcomes del paziente**

Nel 1996 l'American Society of Clinical Oncology ha definito i principali obiettivi del trattamento antitumorale, suddividendoli in *cancer outcome* (risposta completa o parziale, durata della risposta, tempo alla progressione), che sono indicatori di attività della terapia, e *patient outcome* (sopravvivenza e qualità della vita), indicatori di efficacia del trattamento. La distinzione tra attività ed efficacia del trattamento antitumorale è estremamente importante, poiché l'effetto di riduzione della massa tumorale è condizione indispensabile ma non sufficiente per ottenere un miglioramento della qualità della vita del malato, o un aumento della sopravvivenza. Poiché diversi studi hanno dimostrato che la risposta sul tumore e la sua durata hanno una ricaduta sugli *outcomes* del paziente, questo ha portato a considerarli surrogati dell'efficacia del trattamento. Tale semplificazione non può però essere accettata *tout court*, in quanto la qualità della vita, definita già nel 1948 dalla WHO e fatta propria dall'ASCO, come una condizione di benessere non solo fisico, ma psicologico e sociale, è un parametro multidimensionale e soggettivo, e gli effetti del cancro ed il suo trattamento si ripercuotono su tutte tre le aree coinvolte.

Lo studio di Geels condotto in oltre 300 donne affette da tumore della mammella metastatica ha dimostrato che anche qualora esista una correlazione tra la risposta sul tumore ed il miglioramento di alcuni sintomi (dolore in particolare), tali sintomi vengono notevolmente sottostimati se non si utilizza un test specifico (in questo caso EORTC QLQ-C-30), per il rilievo degli stessi. In questo studio il dolore veniva infatti rilevato nel 38% dei pazienti, utilizzando la scheda per la valutazione della risposta, e nell'81% utilizzando la scheda EORTC C-30. Per lo stesso motivo può venire anche sottostimato l'effetto della chemioterapia su alcuni parametri della qualità della vita del malato.

I tentativi di definire scale unidimensionali per la valutazione della qualità della vita, che

potrebbero semplificare l'approccio, non hanno trovato a tutt'oggi una validazione ed è auspicabile che, per i motivi sopra esposti, i *tests* di qualità della vita vengano inseriti di routine nei *trials* clinici. L'EORTC ha validato negli anni una serie di *tests* specifici per il rilievo della qualità della vita nei principali tipi di tumori.

Pertanto gli studi che valutano l'efficacia di un trattamento, specie nella fase metastatica, dovrebbero sempre utilizzare test multidimensionali validati (del tipo EORTC C-30) che esplorano

le modificazioni della qualità di vita del malato in corso di trattamento, anche se ciò rende ovviamente lo studio più complesso, impegnativo e costoso. L'utilizzo di test validati di qualità della vita aggiungono inoltre informazioni importanti sulla prognosi del paziente e si sono dimostrati un fattore indipendente predittivo di sopravvivenza: possono pertanto costituire un elemento che orienta la scelta (trattamento o *best supportive therapy*), in fase avanzata. La valutazione negli studi di fase III della qualità della vita risulta indispensabile a parità di attività di due regimi o farmaci, e quando è attesa una importante variazione in almeno uno dei parametri della qualità della vita del paziente.

Se non si utilizzano scale adeguate i sintomi vengono sottostimati e ciò può portare ad errate conclusioni, specie se il vantaggio ottenuto con il trattamento su alcuni parametri (tipo dolore), non viene bilanciato dalla perdita in qualità di vita dovuta alla tossicità dei trattamenti antitumorali. Le terapie mediche antitumorali (chemioterapia, immunoterapia, ormonoterapia, e terapie targeted), e /o le terapie di supporto ad esse correlate, possono inoltre essere esse stesse causa di dolore (mucositi, neuropatie periferiche, mialgie da cortisonici e trattamenti ormonali, dolori ossei da fattori di crescita, etc), la cui durata non è sempre limitata nel tempo. Interazioni tra caratteristiche dell'ospite, pregressi trattamenti e caratteristiche del tumore sono alla base di un diverso impatto delle sintomatologie algiche legate all'uso di ormonoterapia nel carcinoma della mammella e nel carcinoma della prostata. Tutto ciò può risultare in una limitazione nella qualità della vita dei malati correlata ai trattamenti, anche per lunghi periodi di tempo, o ad insorgenza di comorbidità, più o meno reversibili.

## **Il dolore da cancro**

Il dolore da cancro è un sintomo complesso che coinvolge più aspetti della vita di una persona:attività fisica, funzionale, aspetto psicologico, emozionale e stato sociale. La valutazione del dolore, che costituisce un problema prioritario nel malato, specie in fase metastatica per prevalenza, intensità, ed impatto sulla qualità della vita, resta pertanto un parametro indispensabile come *outcome* del paziente, e richiede una valutazione *ad hoc* specie quando la malattia è di non facile misurazione (es. metastasi ossee), o se si voglia verificare l'impatto di un trattamento antitumorale sul dolore. In realtà la popolazione dei pazienti inseriti nei *trials* nel quale è stato esplorato questo sintomo, seppur omogenea per tipo di tumore, risulta eterogenea per tipo di dolore, frequenza, durata, e stato cognitivo. Una revisione della letteratura che esplorava nei *trials* clinici oncologici la valutazione del dolore come *end-point* primario o secondario, ha dimostrato notevoli *bias* legati ad una non corretta valutazione del dolore (in termini qualitativi e quantitativi), a volte valutato con scale non validate, o definito attraverso un singolo parametro. Le conclusioni di questa revisione pone cautela nel considerare definitivi i risultati di alcuni studi sulla efficacia antalgica dei trattamenti antitumorali, e suggerisce la necessità di condividere una metodologia di misurazione del dolore nei *trials* clinici oncologici, non ultimo un ottimale trattamento antalgico. Una ulteriore revisione sistematica ha valutato le diverse classificazioni del dolore oncologico utilizzate negli ultimi 20 anni. Se ne evince la necessità di definire internazionalmente un sistema di classificazione del dolore, al fine di migliorare l'approccio sia clinico che di ricerca in questo settore.

Una ulteriore possibile *bias* nella valutazione del reale vantaggio di un trattamento specifico antitumorale sulla qualità della vita dei malati, è che, salvo rare eccezioni, gli studi non presentano un braccio randomizzato di solo *best supportive therapy*. Ciò rende

difficoltoso quantizzare l'impatto del trattamento medico antitumorale sulla qualità della vita in generale e sul parametro dolore in particolare, rispetto ad un trattamento antalgico, impostato in modo ottimale per tipo, intensità, durata e sede del dolore. Viceversa, in letteratura si è evidenziato come l'aggiunta alla chemioterapia delle terapie per il controllo dei sintomi, siano in grado di migliorare alcuni indicatori di qualità della vita del paziente rispetto al solo trattamento antitumorale.

### **Il beneficio clinico**

Negli ultimi anni sempre più frequentemente viene utilizzato il parametro del beneficio clinico (BC), originariamente proposto da Burris (nello studio di comparazione tra gemcitabina e fluorouracile nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas in fase metastatica), che valuta il parametro dolore (misurando intensità e consumo di analgesici), insieme al Performance Status (PS) e al calo ponderale (10). La dimostrazione che la gemcitabina era in grado di migliorare i tre parametri sopramenzionati, è alla base della sua registrazione da parte della FDA per il carcinoma del pancreas metastatico.

Sebbene il BC proposto da Burris, non sia a tutt'oggi validato, e presenta una serie di limitazioni note, la più importante delle quali è l'interdipendenza tra dolore, PS e calo ponderale, negli ultimi anni esso è andato affermandosi, specie negli studi che valutano l'efficacia di farmaci antitumorali nelle patologie gastrointestinali in fase avanzata (pancreas, vie biliari in particolare). Un recente studio del SAKK che confronta il BC con un test più estensivo di valutazione della qualità della vita (in pazienti affetti da carcinoma del pancreas avanzato), ha confermato la necessità di utilizzare una scala multiparametrica per valutare il reale impatto della chemioterapia sulla qualità della vita dei malati, dolore compreso.

Una analisi degli studi pubblicati dal 1997 al 2008 sui diversi tipi di tumori in fase avanzata, con parola chiave BC, suddivide quelli che valutano parametri correlati al cancro (valutazione della risposta), da quelli che realmente valutano outcomes paziente-correlati (miglioramento dei parametri proposti da BBurris o di altri sintomi). Dei 79 studi

**selezionati (37 per carcinoma della 24 mammella, 8 tumori del pancreas e 26 altri tipi di tumori)**, solo in 20 (il 28%) il BC era riferito a parametri di qualità della vita del malato. La notevole confusione terminologica della letteratura sulla definizione di BC e sue varianti, spesso ancora una volta centrata solo sulla risposta antitumorale, rende ulteriormente difficile un giudizio definitivo sul reale impatto delle terapie mediche oncologiche (in particolare le seconde linee e le successive), rispetto ad una terapia di supporto ottimale, sulla qualità della vita e sul dolore del malato oncologico in fase avanzata di malattia. Nel capitolo seguente analizzeremo i dati disponibili per i principali tipi di tumore, rinviando al capitolo specifico il ruolo dei bisfosfonati nel dolore osseo.

### **Considerazioni conclusive**

Non vi è dubbio che nella fase metastatica gli *outcomes* del paziente, in particolare dolore e qualità della vita, devono costituire un obiettivo prioritario in tutti i tipi di tumore.

Le terapie mediche antitumorali hanno dimostrato vantaggi per il controllo del dolore del paziente nella prima linea metastatica, e sono indicate nella prevalenza dei vari tipi di tumore, mentre mancano dati chiari a supporto del fatto che oltre la prima linea i trattamenti antitumorali dei tumori solidi abbiano un beneficio sul dolore, salvo forse per il carcinoma polmonare non microcitoma. L'utilizzo di scale validate *disease-oriented* che esplorano la qualità della vita, oltre che rilevare adeguatamente i bisogni, permettono una più accurata valutazione della prognosi, la quale deve sempre precedere la decisione sul trattamento da proporre al malato. Il trattamento va discusso e concordato con il paziente, dopo attenta informazione dei vantaggi e tossicità dei trattamenti. A parità di efficacia sarà preferita la scelta che il malato ritiene più opportuna per la qualità della sua vita. E' comunque necessario prevedere la valutazione della risposta sul tumore, per decidere di sospendere il trattamento in caso di progressione (evitando tossicità inutili).

E' doveroso sottolineare che in nessun caso il trattamento antitumorale sostituisce una

terapia antalgica che deve essere impostata valutando tipo, intensità, durata, componente psicologica e cognitiva del dolore, e trattato indipendentemente dalla scelta della terapia antitumorale.

### **STRATEGIA DI GESTIONE DEL DOLORE**

La strategia terapeutica che rimane tuttora una pietra miliare nel trattamento del dolore da cancro è quella proposta nel 1986 dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, la cosiddetta Analgesic Ladder, e alla quale le altre linee-guida prodotte da varie Agenzie e Società Scientifiche fanno comunque riferimento. Essa consiste nell'utilizzo di Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) e Paracetamolo nel dolore lieve (farmaci del primo gradino), di "oppiodi per il dolore lieve-moderato" o "oppiodi deboli" per il dolore lieve-moderato (farmaci del secondo gradino), associati o meno a farmaci del primo, e "oppiodi per il dolore moderato-severo" o "oppiodi forti" per il dolore moderato-severo (farmaci del terzo gradino), associati o meno a farmaci del primo. Ciò che caratterizza gli oppiodi del secondo gradino (analogamente ai FANS e al paracetamolo), è la presenza dell'effetto-tetto, ossia di un dosaggio massimale di farmaco oltre il quale peggiora l'indice terapeutico in quanto, in assenza di effetto terapeutico aggiuntivo, aumentano, per contro, gli effetti collaterali. I farmaci vanno somministrati secondo alcune regole semplici e condivise (oggi, ma non nel momento in cui la scala venne proposta!):

-somministrazione a orari fissi, alla quale va necessariamente associata una previsione di necessità di somministrazione al bisogno;

-per bocca: questa seconda indicazione può essere intesa in senso letterale, o nella accezione "nella modalità meno invasiva e più accettabile per il paziente"; in questo senso troverebbero spazio le formulazioni transdermiche, che alla luce di una recente revisione di letteratura effettuata dal nostro gruppo, sarebbero vantaggiose rispetto alla via orale in termini di alcuni effetti collaterali e di preferenza per il paziente;

-individualizzata (mirare le dosi in base alle caratteristiche del paziente fino alla dose minima efficace);

-con attenzione ai dettagli (dettagliare dosi, orari, effetti collaterali).

Nel corso degli anni sono state effettuate alcune osservazioni critiche alla Scala OMS, e la stessa OMS ha identificato del tutto recentemente aree passibili di ulteriore verifiche scientifiche. In primo luogo, se ne è stigmatizzato l'utilizzo schematicamente "progressivo": secondo questa prospettiva critica, un paziente che si presenti con dolore severo, non necessariamente deve "passare" sequenzialmente attraverso tutti e tre gradini, ma è stato suggerito che possa assumere farmaci del secondo e terzo gradino fin dall'esordio, a dosaggi opportuni, in base all'intensità del dolore. Un attacco ancora più radicale portato alla strategia nel suo complesso, accusata di essere costruita solo in base all'intensità del dolore, e non ai meccanismi patogenetici dai quali è provocato. Bisogna affermare, però, che tale critica non appare del tutto fondata, in quanto la scala prevede, in ciascun gradino della stessa, il possibile utilizzo di farmaci adiuvanti, proprio in funzione del meccanismo doloroso sottostante. I farmaci adiuvanti sono definiti come "farmaci non specificamente analgesici ma che, nel contesto del dolore da cancro, possono contribuire all'ottenimento di una riduzione del dolore" (esempi: anticonvulsivanti, antidepressivi,

corticosteroidi): essi possono essere associati ai farmaci di tutti e tre i gradini della scala analgesica. Modernamente si tende a completare la scala con ulteriori due steps, quello relativo al cambio di oppioide e/o di via di somministrazione non invasiva (transdermica, sottocutanea, endovenosa) e quello, indicato in una percentuale che si aggira intorno al 2.7-5.4% di pazienti, relativo ad approcci antalgici invasivi, attraverso interventi di neurolesione o neuro modulazione. Il cambio di via non-invasiva e/o di oppioide sono stati descritti come necessari in una maggioranza di pazienti, fino all'80% dei pazienti sottoposti a trattamento antidolorifico, fra cui la sottopolazione con dolore difficile che rappresenta il 10-15% del totale, con un risultato positivo in più del 50% in una recente revisione di letteratura. Il dolore da cancro deve in ogni caso essere affrontato in modo

multidisciplinare, sfruttando l'effetto antalgico di altri approcci, quali quello chemio-ormono-terapico rivolti contro la neoplasia di base, le potenzialità della radioterapia esterna e della radioterapia metabolica, le indicazioni ad un trattamento radiologico interventista e chirurgico.

## Bibliografia

- Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt.** J Palliat Care 2005; 21: 69-79
- . The 2008 Erice group. The 2008 Erice Statement toward a more Humanistic Oncology. J Ambul Care Manage 2009; 32: 252-258
- . Turk DC. Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. Clin J Pain 2002; 18:75-76
- Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs.** In F FHLDR (eds): Advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, NY: 1985; 589-616
- . Hearn J and Higginson I. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In Bruera E and Portenoy R (Eds.). Cancer Pain. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2003; 19-37
- Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, et al. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management.** Br J Anaesth 2008; 101: 87-94
- . Lelli G et al. Linee Guida AIOM 2008: "Trattamento e prevenzione della Cachessia Neoplastica".
- King T, Ossipov MH, Vanderrah TW, et al. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance?** Neurosignals 2005; 14: 194-205
- . Jensen MP, McFarland CA. Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement**
- in chronic pain patients. Pain 1993, 55:195-203
- . Preston CC, Colman AM. Optimal number of response categories in rating scales: Reliability, validity, discriminating power, and respondent preferences. Acta Psychol (Amst) 2000; 104: 1-15
- . Jensen MP, Turner JA, Romano JM. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? Pain 1994; 58: 387-392
- . Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. Pain 88:287-294, 2000
- . Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001; 94:149-158
- Agency for Health Care policy and Research. Clinical Practice Guideline Cancer Pain Management.** Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1994
- Sun VC, Borneman T, Ferrell B, et al. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model.** J Pain Symptom Manage 2007; 34: 359–369
- . Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. Am J Hosp Palliat Med 2004; 21: 137–142
- . Cherny NI, Catane R; European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Cancer 2003; 98: 2502-2510
- . Gunnarsdottir S, Donovan HS, Serlin RC, et al. Patient-related barriers to pain management: the Barriers Questionnaire II (BQ-II). Pain 2002; 99: 385-396
- . Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. Ann Oncol. 2008; 19:44-48
- ASCO. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines.** J Clin Oncol 1996; 14:671-679

- . Geels P, Eisenhauer E, Bezzjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2395-2405
- . World Health Organization: Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva, 1986
- . Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating