

Il dolore oncologico

Giulia Nazzicone

Dirigente Medico Oncologia, Fatebenefratelli "San Pietro", Roma

La sfida della qualità di vita nel paziente oncologico

Il dolore dei pazienti oncologici ha delle caratteristiche che lo distinguono dal dolore cronico non oncologico, inserendosi in un contesto di malattia evolutiva cui spesso si aggiungono trattamenti gravati da un impatto negativo sulla sintomatologia dolorosa. Il dolore fisico del malato oncologico è solo

uno degli elementi che conducono al "dolore totale" (Fig. 1), condizione che si inscrive in una sofferenza globale e soggettiva che investe le quattro dimensioni fondamentali della persona: la sfera fisica, la sfera psicologica, la sfera sociale e relazionale e la sfera spirituale.

A tal proposito è necessario sperimentarci in un approccio metodologico globale, che abbia l'obiettivo di migliorare la qualità della

vita dei pazienti, siano essi impegnati nelle cure attive e nei percorsi diagnostici, siano essi nella fase avanzata e irreversibile della malattia¹. A questo riguardo in letteratura troviamo studi che mostrano un significativo miglioramento non solo della qualità di vita (QOL) ma anche della sopravvivenza globale nei pazienti con accesso precoce alle cure palliative durante la traiettoria di malattia² (Fig. 2).

FIGURA 1.

Dolore totale (da Du Boulay S. Cicely Saunders C. L'assistenza ai malati "incurabili". Milano: Jaca Book 2004; Saunders C. Vegliate con me. Hospice: un'ispirazione per la cura della vita. Bologna: EDB 2008).



Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Nazzicone G. Il dolore oncologico. Rivista SIMG 2022;29(2):32-41.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



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>

FIGURA 2.

Curva di sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore non a piccole cellule del polmone (NSCLC) metastatico nello studio di Temel et al. ².

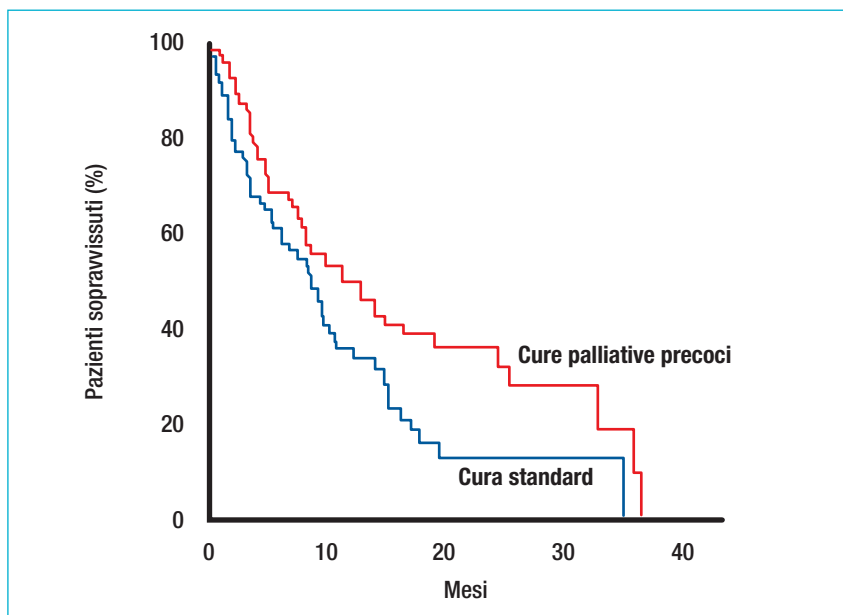
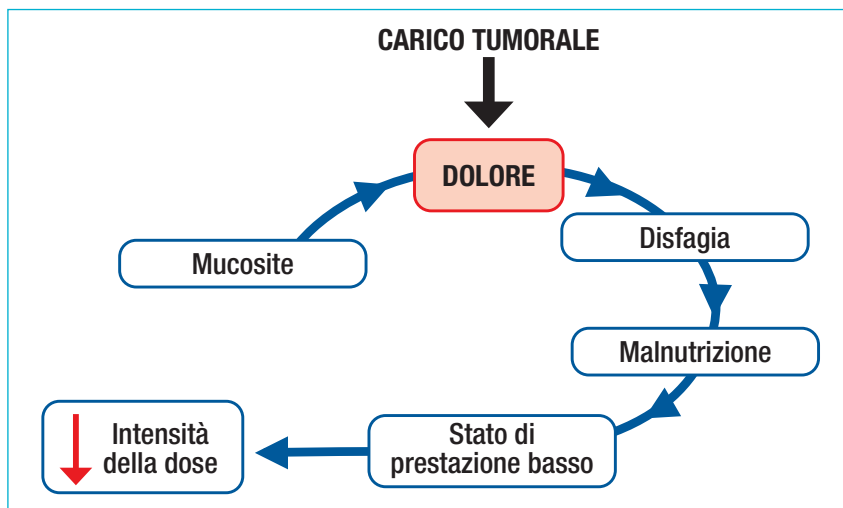


FIGURA 3.

Esempio di impatto negativo del dolore sul trattamento radiante dei pazienti affetti da neoplasia del distretto testa-collo nello studio di Bossi et al. 2017 ³.



La componente fisica del dolore rappresenta un oggetto di indagine fondamentale in una tipologia di pazienti che non sempre trova facilità a riconoscere nel dolore un nemico da combattere, specialmente nelle prime fasi della malattia e durante i trattamenti oncologici attivi. Il dolore può essere diretta conseguenza dei trattamenti oncologici intrapresi e se non correttamente gestito può influenzarne l'efficacia dei trattamenti a causa di un abbandono precoce delle terapie o di una riduzione della loro intensità ³ (Fig. 3).

Una buona rilevazione di questo sintomo parte da una corretta relazione di fiducia tra medico e paziente e una comunicazione attenta, che trova nella Medicina Generale una possibile dimensione privilegiata. Una difficoltà da non sottovalutare può essere la gestione del dolore nell'ambito di un insieme complesso di sintomi, correlati alla patologia e/o ai trattamenti, che può rendere sfidante la scelta del farmaco e la prevenzione delle tossicità. Infine, il paziente oncologico o il lungo-sopravvissuto è spesso un malato complesso, con pluripatologie e compromissione d'organo, che ugualmente possono esacerbare la sintomatologia dolorosa (componente non oncologica del dolore) o interferire con l'efficacia dei trattamenti.

Riconoscere il dolore (domandare e andare oltre le apparenze)

Le giuste domande vanno poste nel giusto momento per poter consentire di rilevare uno dei sintomi che rimangono tuttora tra i più diffusi e a elevato impatto nella vita dei malati. Il 39,3% dei pazienti in terapia attiva a finalità radicale rileva il dolore tra le cause di peggioramento della propria QOL,

BOX 1.

I problemi della valutazione del dolore

- L'assessment si basa su quanto dichiarato dal paziente
- Gli operatori sanitari tendono a non fidarsi e a rielaborare le risposte
- Il processo di valutazione e la scelta del trattamento si basano su una scala oggettiva che cerca di tradurre un'esperienza soggettiva
- Gli operatori sanitari sono influenzati dal loro rapporto personale con il paziente, da quanto sanno della sua storia clinica pregressa ma anche dai propri valori personali e opinioni
- Gli operatori sanitari tendono a sottostimare i potenziali effetti collaterali e la tollerabilità dei farmaci minimizzando l'educazione sanitaria necessaria e al contempo gestendo con difficoltà le tossicità, tanto da preferire un cambiamento radicale di strategia in caso esse si presentino

BOX 2.**L'anamnesi algologica**

- Localizzazione: chiedete di indicare l'area o le aree dolenti del corpo e suddividetela in base all'intensità; può rivelarsi utile l'utilizzo di immagini rappresentative del corpo umano
- Durata: chiedete quanto dura il dolore, quanto impiega a raggiungere il picco di intensità, quali sono i periodi di maggiore intensità durante la giornata
- Qualità: chiedete al paziente una descrizione quanto più accurata del proprio dolore; possono essere utili alcuni strumenti validati come il *McGill Pain Questionnaire* (Allegato 1)
- Fattori influenti (in senso migliorativo o peggiorativo): chiedete quali sono i fattori scatenanti e se esistono, se ha notato correlazioni temporali con altri eventi, se ha messo in pratica rimedi che abbiano funzionato
- Obiettivo condiviso: definite con il paziente il ragionevole obiettivo che ci si prefigge con il trattamento, cercando di individuare il PPG (*Personalized Pain Goal*)

così come il 55% dei pazienti in trattamento attivo globalmente considerati e il 66,4% dei malati con malattia avanzata o terminale. Il dato di prevalenza globale considerati tutti i malati oncologici di dolore di intensità da moderata a grave (NRS ≥ 5) è il 38%⁴. Tra i malati di cancro lungo sopravvissuti, approssimativamente il 5-10% sperimentano dolore cronico severo che interferisce significativamente con le attività della vita quotidiana. Questi dati emergono da una crescente cultura del dolore che ha caratterizzato la pratica clinica negli ultimi 15 anni, tuttavia, a oggi, circa un terzo dei pazienti ancora non riceve un farmaco antalgico in modo proporzionale all'intensità della sintomatologia⁵. La mancanza di controllo del dolore oncologico da parte del medico può attribuirsi a diverse cause: uso inadeguato degli oppiacei, difficoltà burocratiche nella

prescrizione dei farmaci analgesici, scarsa formazione degli operatori^{5,6}.

La presa in carico del paziente con dolore deve essere personalizzata e deve tenere conto del tipo di dolore, della sua localizzazione, della presenza di dolore riferito, dell'intensità, del tempo di insorgenza e del tempo di raggiungimento del picco, dell'andamento nel corso delle 24 ore, della presenza di fattori scatenanti e/o di sollievo e delle terapie concomitanti. Dobbiamo inoltre ricordare che la percezione soggettiva dell'intensità dolorosa non è proporzionale al tipo o all'estensione del danno tissutale, ma dipende frequentemente dall'interazione di altri fattori: fisici, culturali ed emozionali. Gestire il paziente con dolore significa procedere per tappe, partendo da un'accurata anamnesi multidimensionale (in grado di cogliere tutta la complessità dell'espe-

rienza dolorosa), per poi realizzare la valutazione tramite strumenti appropriati (ad es. con le scale di seguito riportate), la definizione degli obiettivi del trattamento insieme al paziente e la pianificazione degli interventi con successiva rivalutazione periodica.

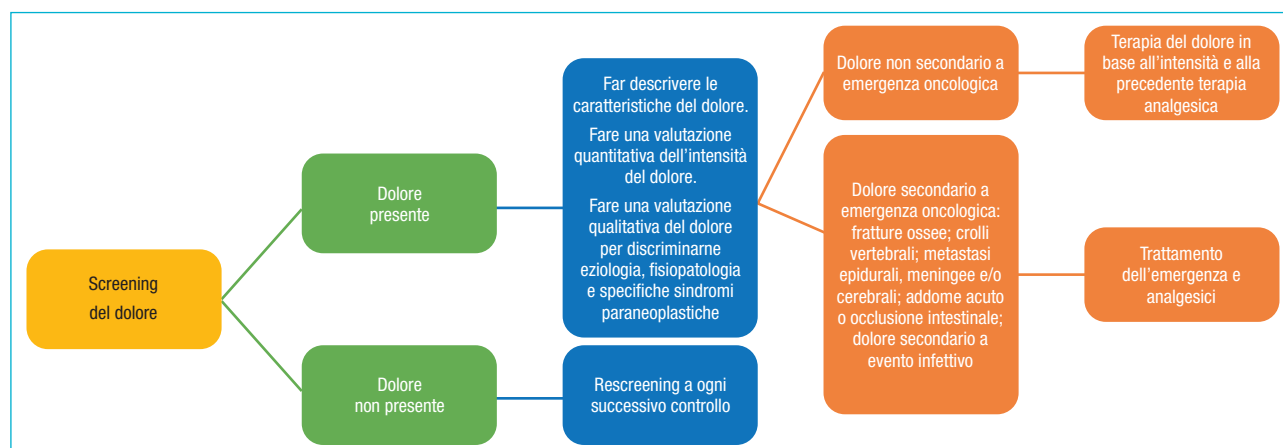
A ogni visita del paziente oncologico, sia essa in ospedale, nello studio del medico di medicina generale, in ambulatorio specialistico o Day Hospital, è opportuno indagare il dolore. In letteratura troviamo semplici strumenti di screening o linee strategiche facilmente riproducibili per la determinazione (*assessment*) e la gestione del dolore oncologico (Fig. 4).

La descrizione accurata della tipologia di dolore è il primo passo e migliora la scelta del trattamento⁵. Il dolore può essere:

- NOCICETTIVO: determinato dal danno tissutale persistente con attivazione dei

FIGURA 4.

Screening del dolore - Linee guida AIOM Dolore Oncologico 2019¹.



nocicettori delle strutture somatiche (ad es. dolore osseo o cutaneo) o viscerali (ad es. dolore di origine epatica o intestinale). Il dolore somatico è tipicamente: acuto, continuo, pulsante, gravativo, oppressivo ben localizzato, accentuato dal movimento. Il dolore viscerale è tipicamente mal localizzato, crampiforme, profondo, riferito, associato spesso a nausea o sudorazione, non evocato dal movimento;

- **NEUROPATICO:** determinato dal danno o dalla disfunzione del sistema somatosensoriale (ad es. dolore da compressione midollare). Il dolore neuropatico è tipicamente spontaneo, bruciante, intermittente, lancinante, parossistico, simile a una scossa elettrica, associato a disestesie e parestesie, associato a iperalgesia e allodinia o deficit sensoriali.

Frequentemente il dolore oncologico ha un'eziologia MISTA.

Quando parliamo di intensità abbiamo bisogno di oggettivare un dato prettamente soggettivo. La crescente attenzione al problema in ogni *setting* di cura ci ha

insegnato a utilizzare strumenti semplici e comprensibili, come le scale verbali, numeriche o visuoanalogiche (Fig. 5).

La determinazione iniziale del dolore dovrebbe partire da un quesito semplice (ad es. "Quanto è stato forte il suo dolore nelle ultime 24 ore da 0 a 10?"). Spesso aggiungere degli esempi che indichino una determinata intensità (ad es. "il dolore 10 è il dolore peggiore della sua vita", "il dolore 5 è un dolore per il quale lei in genere ha bisogno subito di un aiuto per farlo passare"). Il *reassessment* a ogni visita dovrebbe mirare a verificare che il dolore sia perlopiù al di sotto di NRS 3; se il dolore è ≥ 3 o se è particolarmente molesto per il paziente, bisognerà indagare maggiormente e capire l'intensità media di dolore e le caratteristiche delle riascerbazioni ⁵. Un indice molto utile nella pratica clinica quotidiana è il *Personalized Pain Goal* (PPG) definito come l'intensità di dolore riferita dal paziente come la più alta tollerabile in una scala da 0 a 10 e non sufficiente per condizionare le attività della vita quotidiana né intaccare la sfera

BOX 3.

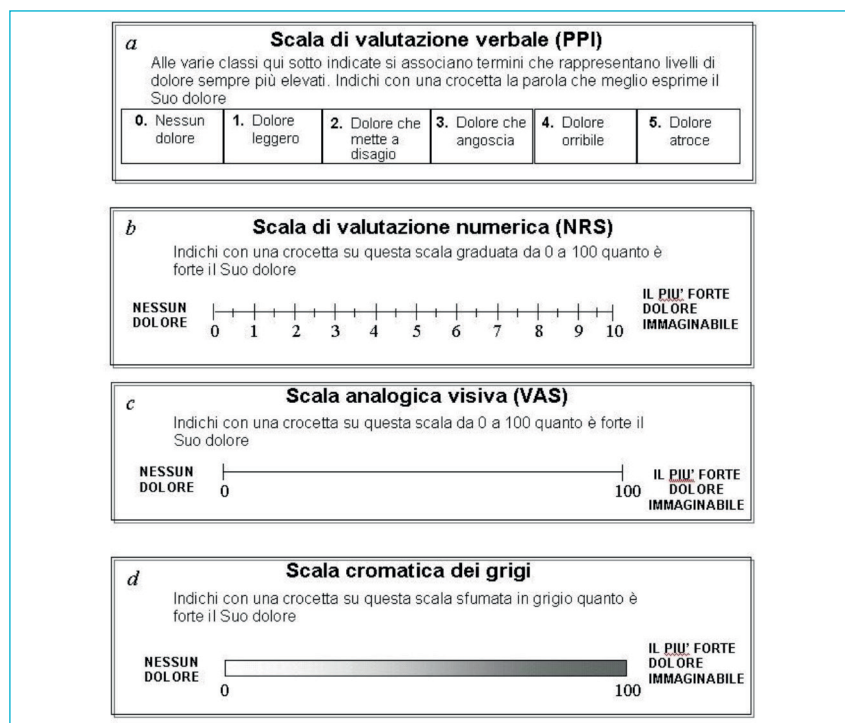
Suggerimenti per un corretto utilizzo della scala numerica del dolore (NRS)

- Dare al paziente un tempo sufficiente per valutare correttamente il proprio dolore
- Garantire un ambiente tranquillo, riservato e privo di distrazioni
- Mettere a disposizione ausili che aumentino l'accettabilità e la comprensione dello strumento (ad es. utilizzare caratteri sufficientemente grandi nei modelli cartacei, pittogrammi anatomici semplificati, ecc.)
- Parlare lentamente, in modo chiaro e con un tono adeguato
- Coinvolgere e sensibilizzare i familiari e/o chi presta assistenza domiciliare al malato
- Spiegare le finalità e le modalità di utilizzo della NRS a ogni nuova somministrazione
- Qualora il paziente trovasse difficoltà nell'utilizzo della NRS secondo una determinata modalità, ad esempio con il modello cartaceo, provare a utilizzare metodi alternativi (ad es. somministrazione verbale, ausili computerizzati ecc.) o modificare il tipo di scala

Riadattato da "Linee Guida per la valutazione del dolore muscoloscheletrico - SIR"

FIGURA 5.

Scale di valutazione dell'intensità del dolore.



psichica. Un buono strumento di outcome clinico per indagare l'efficacia della terapia antalgica è indispensabile per porre a confronto risultati degli studi clinici e per confermare o meno il successo terapeutico; una riduzione di due punti nella scala numerica di valutazione (*numeric rating scale*, NRS) o del 30% dell'intensità, è considerato una buona risposta. Il PPG in questo senso può essere facilmente utilizzato nell'ambito di una valutazione globale del dolore ⁷. Nel paziente anziano, nel malato con compromissione neurologica o nella fase terminale della malattia le abilità comunicative possono essere fortemente compromesse e rendere difficile la valutazione; in questi casi l'osservazione di comportamenti, espressioni vocali o espressioni di discomfort guidano nella misurazione dell'intensità (SCALA PAINAD, Fig. 6).

FIGURA 6.**PAINAD scale - Pain Assessment in advanced Dementia.**

	0	1	2
Respiro (indipendente dalla vocalizzazione)	Normale	Respiro a tratti alterato, brevi periodi di iperventilazione	Respiro alterato Iperventilazione
Vocalizzazione	Nessuna	Occasionali lamenti Saltuarie espressioni negative	Ripetuti richiami Lamenti Pianto
Espressione facciale	Sorridente o Inespressiva	Triste, ansiosa, contratta	Smorfie
Linguaggio del corpo	Rilassato	Teso Movimenti nervosi Irrequietezza	Rigidità Agitazione Ginocchia piegate Movimento afinalistico a scatti
Consolabilità	Non necessità di consolazione	Distratto o rassicurato da voce o tocco	Inconsolabile: non si distrae né si rassicura

Dolore cronico, dolore acuto e BTcP

Il dolore oncologico può schematicamente manifestarsi in due forme: un dolore cronico, anche detto dolore di base (dolore persistente per più di 12 ore al giorno)⁸ e determinato dalla neoplasia stessa (effetto massa, sindrome paraneoplastica) o dall'esito di trattamenti antineoplastici (dolore iatrogeno) e un dolore acuto, che si distingue a sua volta in dolore acuto in senso stretto, frutto di meccanismi patogenetici specifici della flogosi acuta, e in dolore episodico intenso o *Breakthrough Cancer Pain* (BTcP), esacerbazione transitoria di dolore che insorge su un dolore di base adeguatamente controllato. Il BTcP ha una considerevole rilevanza clinica in quanto riduce sensibilmente la qualità di vita del malato e interferisce con il regolare iter terapeutico⁸. Il BTcP ha le seguenti caratteristiche:

- rapido *onset* (picco massimo entro i 10 minuti nel 70% dei casi);
- breve durata (media 45 minuti);
- intensità moderata-severa;
- nel 70% dei casi è di tipo NON prevedibile⁹, mentre nel 30% dei casi può essere individuata una causa scatenante.

I pazienti sperimentano crisi dolorose tra le 20 e le 76 ore al mese, con un conseguente impatto negativo sulla loro qualità di vita.

BOX 4.**Come supportare il paziente con dolore**

- Spiegare al paziente con parole comprensibili le possibili cause e i possibili eventi scatenanti il suo dolore
- Acquisire informazioni su allergie ed eventuali eventi avversi all'assunzione di farmaci analgesici in passato
- Spiegare quando, come e perché deve assumere i farmaci prescritti e assicurarsi della corretta comprensione delle informazioni (feedback)
- Prevenire l'insorgenza del dolore considerando biodisponibilità e durata di azione dei farmaci prescritti ("by the Clock")
- Prescrivere farmaci all'occorrenza per il BTcP e spiegare come e quando assumerli
- Informare il paziente sui principali effetti collaterali delle terapie, insegnare come prevenire e come assumere eventuali farmaci per controllarli
- Partire dalla via di somministrazione e dalla formulazione possibilmente più semplice e più gradita al paziente
- Coinvolgere possibilmente il caregiver nella spiegazione della gestione del dolore per massimizzare la compliance

Il BTcP può insorgere in ogni fase della malattia oncologica con $2,4 \pm 1,4$ episodi al giorno, con una durata di $43,3 \pm 36,9$ minuti. Il 15-20% dei pazienti con BTcP non presentano metastasi⁸.

Il BTcP si manifesta $1,9 \pm 5,6$ mesi dopo l'insorgenza del dolore di base.

Il 20% dei pazienti hanno riportato dolore episodico, chiaramente distinguibile dal dolore basale, con intensità moderata (NRS 5 o 6; media NRS di $5,7 \pm 0,4$)⁸.

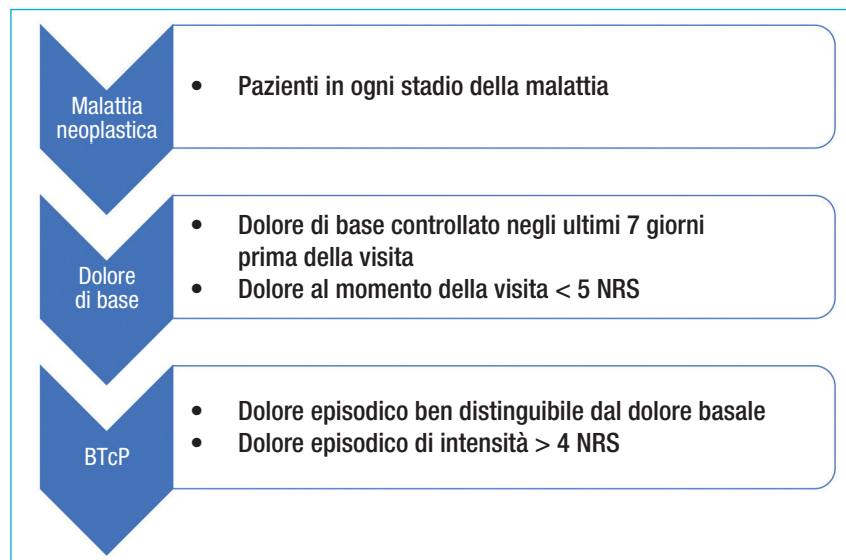
Esiste una correlazione lineare tra l'intensità del BTcP e quella del dolore basale. I

pazienti che riferiscono un dolore basale con intensità di 0-2 NRS o tra 3-4 NRS riporta rispettivamente nel 65 e nell'85% dei casi un BTcP > 7 NRS. Tuttavia, i pazienti che hanno un dolore basale ben controllato (NRS = 0) lamentano ancora dolore episodico ($1,5 \pm 1,1$ BTcP/die con un'intensità di $6,8 \pm 1,4$)⁸. Questi risultati suggeriscono che una differenza media di 3 o 4 punti tra il dolore basale e il dolore episodico intenso possa essere un indice clinico utile per individuare l'episodio di BTcP.

Nel 61,8% dei casi il BTcP ha delle caratte-

FIGURA 7.

Algoritmo diagnostico utilizzato per rilevare il BTcP⁹.



ristiche miste (neuropatico e nocicettivo) e nel 68,9% dei pazienti ha un breve tempo di insorgenza⁹.

Quindi anche trattando il dolore di base adeguatamente, il BTcP può persistere, sebbene possa essere meno intenso e meno frequente (Fig. 7).

Il *Breakthrough Cancer Pain* è solitamente classificato in:

- dolore spontaneo o non prevedibile (anche detto idiopatico), in cui gli episodi sono imprevedibili perché non correlati a un evento individuabile come scatenante;
- dolore incidente o prevedibile (circa il 30% dei casi totali di BTcP, studio IOPS-MS)¹⁰, in cui gli episodi sono ascrivibili a un evento precipitante (trigger), e quindi perlopiù si tratta di situazioni prevedibili e prevenibili. Quest'ultima tipologia di BTcP è storicamente sottoclassificata in:
 - “dolore incidente volontario”, legato ad atti volontari eseguiti dal paziente;
 - “dolore incidente involontario”, causato da un atto involontario;
 - “dolore procedurale”, correlato a un intervento terapeutico o diagnostico¹¹.

Tra i fattori scatenanti il BTcP, a seconda anche della sede di malattia e dei trattamenti subiti, vi possono essere infatti: la deglutizio-

ne, la defecazione, la minzione, la mobilitazione, la tosse, ecc., ma anche manovre diagnostico-terapeutiche, come ad esempio il mantenimento della posizione durante un trattamento radiante o durante l'esecuzione di una RMN o la medicazione di una lesione da decubito. Il *dolore procedurale* necessita della stessa attenzione e dello stesso trattamento di qualunque altro BTcP.

Principi di terapia antalgica e di terapia del BTcP - Gli oppiacei cardine del trattamento

Tutti i pazienti oncologici hanno bisogno di essere regolarmente valutati per il sintomo dolore e devono essere informati circa la possibilità che questo compaia in ogni fase della malattia. I pazienti devono altresì essere stimolati a comunicare la comparsa dei sintomi, l'efficacia dei trattamenti proposti ed eventuali effetti collaterali. Il coinvolgimento del malato nella scelta della terapia più opportuna lo responsabilizza nel monitoraggio potenziandone la comprensione e l'attenzione sulla risposta ai trattamenti⁵. Il tipo di farmaco scelto e la posologia devono essere scelti in base alle caratteristiche del dolore e alle caratteristiche del paziente; l'obiettivo è il raggiungimento di un equilibrio favorevole

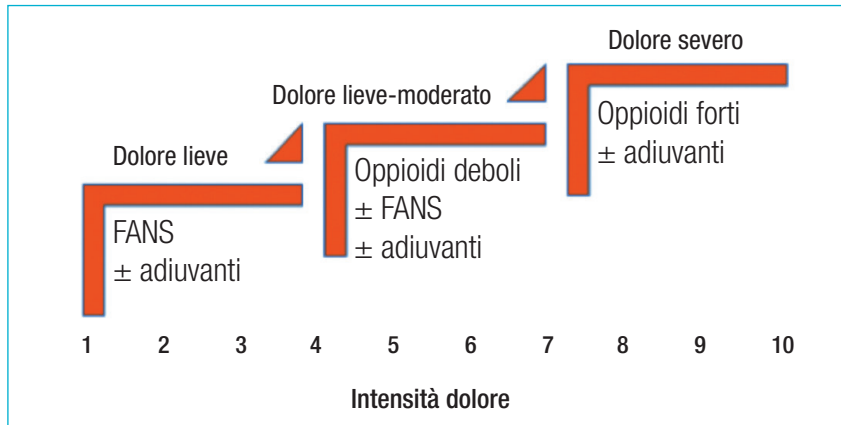
tra controllo del dolore ed effetti collaterali accettabili. Se tollerata, la via di somministrazione orale rappresenta quella preferibile. La via orale è invece da escludere in caso di vomito protratto, occlusione intestinale, disfagia o deterioramento cognitivo severo. Storicamente, nella scelta del farmaco finalizzato al controllo del dolore oncologico si fa riferimento alla scala WHO (Fig. 8), una sequenza a tre livelli (*gradini*) che prevede una scelta diversa a seconda dell'intensità della sintomatologia dolorosa. Alla base della suddivisione vi è la differenziazione degli oppiacei in *deboli*, ovvero in grado di controllare un dolore da lieve a moderato, e *forti*, in grado di controllare un dolore da moderato a severo. La scala WHO prevede l'utilizzo di FANS o paracetamolo in caso di sintomatologia lieve, l'utilizzo di oppiacei deboli in caso di dolore moderato, con o senza l'aggiunta di FANS o paracetamolo, e l'impiego di oppiacei forti, con o senza l'impiego di FANS o paracetamolo, in caso di dolore severo. Ciascun gradino può giovare dell'aggiunta di adiuvanti. Negli ultimi anni molti autori hanno suggerito di eliminare il secondo gradino della scala WHO potendo ragionevolmente sostituire gli oppioidi deboli con basse dosi di oppiacei forti^{12,13}.

Sebbene siano universalmente accettati come farmaci cardine del trattamento del dolore oncologico da lieve a moderato, i FANS e il paracetamolo non trovano dati conclusivi a supporto della loro efficacia nelle revisioni sistematiche¹⁴. Inoltre, per i FANS in particolare, sono ben noti gli effetti collaterali e le interazioni farmacologiche.

Tramadol e codeina sono stati spesso utilizzati come farmaci indicati per il secondo gradino della scala WHO, ovvero per il dolore moderato; a fronte di effetti collaterali potenzialmente importanti (nausea, vomito, vertigini, stipsi, ecc.), non ci sono anche in questo caso studi conclusivi sulla loro efficacia nel dolore oncologico. Inoltre, alcuni recenti studi indicano come alternativa l'utilizzo di basse dosi di oppiacei forti senza incremento degli eventi avversi^{12,13}.

Gli oppioidi forti sono il cardine del trattamento del dolore oncologico da moderato a severo. Nella scelta del farmaco oppiaceo deve essere attentamente considerata la formulazione. In commercio abbiamo a

FIGURA 8.
Scala WHO del dolore.



disposizione farmaci *Short Acting Opioid* (SAO) e *Long Acting Opioid* (LAO). È consigliato dalle linee guida per il trattamento del dolore cronico iniziare con farmaci SAO che hanno un'emivita più breve e che consentono il raggiungimento della minima dose efficace per il paziente in un tempo relativamente breve^{15,16}, in un processo noto come titolazione. La titolazione (in inglese *titration*) è un processo nel quale la dose dell'oppiaceo è rimodulata rapidamente per ottenere un adeguato controllo del dolore al minimo dosaggio efficace a fronte di tossicità accettabili (migliore rapporto rischi/benefici). Il farmaco più utilizzato nella titolazione del paziente ambulatoriale è la morfina solfato nelle sue diverse formulazioni a rapido rilascio, ad esempio la somministrazione ogni 4 ore (2,5-5 mg nei pazienti naive, 10 mg nei pazienti già in trattamento con oppioidi deboli) cui si associano dosi aggiuntive (*rescue*) in caso di dolore non controllato (anche ogni ora) (Fig. 9). Una volta individuata la dose efficace, con un semplice calcolo matematico della dose necessaria nelle 24 ore, sommando le dosi somministrate a orario a quelle rescue, si può passare agevolmente a una formulazione a lento rilascio che permetta minori somministrazioni giornaliere di farmaco, al fine di migliorare l'aderenza e il comfort del paziente.

La review sistematica Cochrane del 2016 sul dolore oncologico ha confermato l'efficacia della morfina orale con solo il 6%

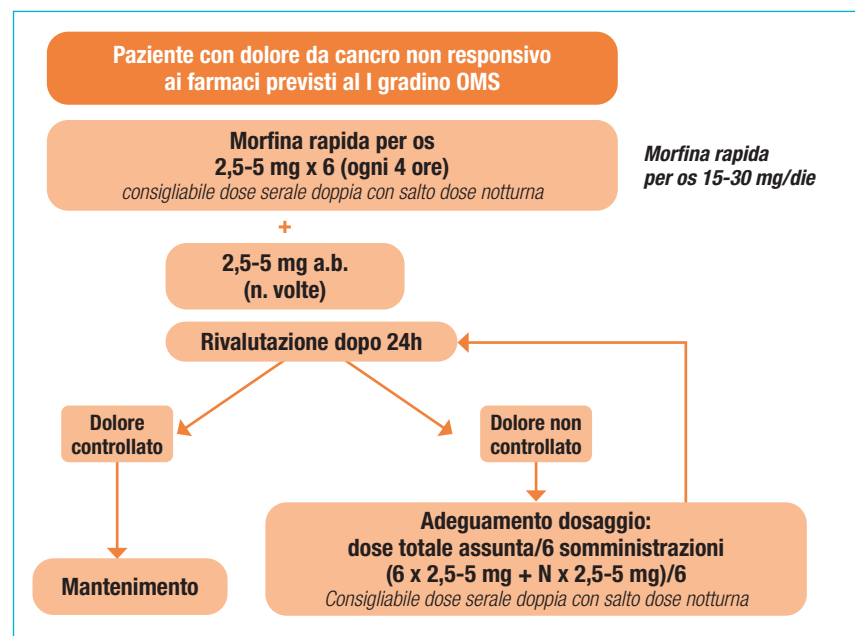
di effetti collaterali intollerabili. In caso di dolore non controllato di notevole intensità che necessiti di una titolazione urgente si utilizzerà la via di somministrazione endovenosa o sottocutanea di morfina. Il rapporto di conversione tra morfina orale e morfina endovenosa/sottocutanea è tra 1:2 e 1:3⁵. L'ossicodone, nella formulazione a rapido e lento rilascio, e l'idromorfone sono valide alternative alla morfina orale. In caso di insufficienza renale lieve o moderata,

la posologia e l'intervallo tra le dosi degli oppiacei devono essere rimodulati. I farmaci preferibili in caso di disfunzione renale moderata o severa sono il fentanyl TTS e la buprenorfina (insufficienza renale di grado 4 o 5, GFR < 30 ml/min). La formulazione transdermica di fentanyl e buprenorfina è più adatta per pazienti con un dolore conosciuto e stabile, specialmente se con bassa compliance, mentre è meno maneggevole nelle fasi di titolazione. Allo stesso tempo alcuni dati indicano un vantaggio nelle formulazioni transdermiche di fentanyl per quanto riguarda la stipsi⁵.

Negli ultimi anni sono stati introdotti sul mercato diversi tipi di associazioni che hanno l'obiettivo di controllare le diverse componenti del dolore. Il 70% del dolore oncologico, infatti, ha una eziologia mista. Questo significa che è spesso utile impiegare molecole diverse che possano alleviare sia la componente nocicettiva che neuropatica, consentendo al contempo di rimanere a una posologia bassa delle singole formulazioni e garantendo quindi un mite corteo di effetti collaterali. Alcuni esempi sono l'associazione preconstituita di ossicodone e paracetamolo o di dexketoprofene e tramadolo.

Questo tipo di associazioni trova applica-

FIGURA 9.
Schema di titolazione della morfina orale nel paziente naive.



BOX 5.**Errori da non commettere**

- La morfina solfato a rapida azione (gocce, fialoidi) NON è un ROO
- L'intervallo di somministrazione degli oppiacei *Long Acting* (morfina solfato RL, ossicodone, ossicodone/naloxone, idromorfone), deve essere rispettato. La posologia del farmaco a ogni somministrazione può non essere la stessa a seconda dell'andamento del dolore nelle 24 ore (ad es. la posologia dell'ossicodone/naloxone può essere minore alle ore 8 e maggiore alle ore 20 ma sempre rispettando l'intervallo delle 12 ore)
- Il fentanyl TTS non può essere tagliato, anche se è ormai diversa la tecnologia alla base della realizzazione del patch
- Solo alcune formulazioni di oppiacei LAO in compresse sono divisibili
- Per poter prescrivere un ROO il dolore basale deve essere controllato e deve essere in atto una terapia con almeno 60 mg di morfina orale oppure una dose equivalente di un altro oppioide (vedi tabella di equivalenza Allegato 2)

zione in diversi momenti della gestione della terapia antalgica: un'analisi secondaria su pazienti oncologici con dolore ha rilevato come l'associazione di ossicodone e paracetamolo sia utilizzabile sia nelle prime fasi della malattia, sia nel paziente in fase metastatica e avanzata come farmaco *rescue* nell'ambito di una terapia con LAO, per coprire i momenti di caduta di cinetica del primo farmaco¹⁷. Una strategia spesso necessaria per il controllo delle componenti neuropatiche del dolore è l'impiego di adiuvanti, che comprendono tra gli altri gabapentinoidi, benzodiazepine, antidepressivi triciclici, anestetici locali e tecniche dirette. Per la gestione degli episodi di dolore non controllato, storicamente veniva utilizzata la morfina orale, che tuttavia, per il profilo farmacocinetico/farmacodinamico (inizio dell'analgesia dopo 20-30 minuti, picco dell'analgesia 60-90 minuti, durata dell'effetto 3-6 ore) non riesce a rispondere adeguatamente allo sviluppo temporale della maggior parte degli episodi di dolore episodico, ma risulta adatta ai soli episodi prevedibili o a lenta insorgenza. A questo riguardo le diverse formulazioni transmucosali di fentanyl (orosolubile, intranasale, sublinguale), per la rapida azione e la breve durata dell'effetto analgesico, sono le più appropriate per la gestione della maggior parte dei BTcP perché agiscono in pochi minuti (7-15 minuti) e non provocano effetti collaterali persistenti. Questi farmaci vengono definiti *Rapid Onset Opioids* (ROO). Anche per i ROO è, secondo alcuni autori, preferibile procedere con la titolazione così come per i farmaci che controllano il dolore basale. Tuttavia non esiste inequivocabile consenso in letteratura.

Lo switch

Dopo aver individuato il farmaco oppiaceo efficace, il beneficio clinico può lentamente o velocemente declinare, con il risultato di dover progressivamente incrementare la dose. L'aumento della posologia può corrispondere a un incremento degli effetti collaterali. Quando la terapia non è in grado di controllare adeguatamente la sintomatologia dolorosa, nonostante l'incremento della posologia, la correttezza delle somministrazioni, l'impiego di adiuvanti che mirino a un maggiore controllo delle componenti neuropatiche, o gli effetti collaterali sono intollerabili oppure le condizioni cliniche sono variate e non è più possibile proseguire nella terapia precedentemente impostata, si procede con la rotazione dell'oppiaceo (*switch*). La rotazione della terapia con oppiacei consiste nel sostituire l'oppiaceo in uso con un altro oppiaceo che può avere anche via di somministrazione differente, riferendosi alle tabelle di equianalgesia. Tuttavia non si tratta di un mero calcolo matematico. Lo *switch* è un processo che si fonda sull'esperienza, sulle condizioni cliniche del malato, sulle comorbidità, sulle interazioni con altri farmaci assunti, sul grado di idratazione nonché

sulle ragioni che hanno condotto allo *switch* e sulla posologia dell'oppiaceo assunto fino a quel momento¹⁸.

Normalmente, considerato tutti questi elementi, nella maggior parte dei casi la rotazione si effettua riducendo del 20% la posologia del nuovo farmaco secondo la tabella di conversione di riferimento. La via di somministrazione da preferire al peggioramento delle condizioni cliniche del paziente oncologico è la via sottocutanea⁵.

La gestione degli effetti collaterali

Molti pazienti sviluppano effetti collaterali di intensità variabile con l'impiego di analgesici oppioidi. Tuttavia, spesso si tratta di effetti collaterali prevedibili e gestibili con adeguate terapie di supporto (Fig. 10). Tra le più frequenti tossicità troviamo la stipsi, l'evacuazione incompleta, la nausea, il vomito, il prurito, le vertigini, la confusione, la sonnolenza e, raramente, l'iperalgia. La corretta gestione degli effetti collaterali previene l'abbandono della terapia da parte del paziente. La rotazione può essere talora la scelta giusta per consentire un maggiore controllo delle tossicità. L'*Opioid Induced*

FIGURA 10.**Principali effetti collaterali degli oppiacei.**

Effetti gastrointestinali	Stipsi, nausea, vomito
Effetti sul SNC	Sedazione, allucinazioni, mioclono
Effetti cutanei	Sudorazione, prurito
Effetti autonomici	Xerostomia, ritenzione urinaria, ipotensione

Costipation (OIC) è tra gli eventi più frequenti (51-87% dei pazienti oncologici) e pertanto rappresenta uno degli aspetti più importanti da indagare nel corso della visita medica. Facendo riferimento ai criteri Roma IV, la OIC viene definita come la comparsa o il peggioramento di sintomi di stitichezza associati all'inizio o al cambiamento della terapia con oppioidi e pur essendo molto comune rimane pericolosamente sottostimata.

I lassativi dovrebbero infatti essere prescritti sia nella fase profilattica che terapeutica. La prima linea di trattamento della OIC è rappresentata da lassativi emollienti e di contatto o ad azione osmotica. In caso di resistenza alle terapie lassative, una nuova classe di farmaci che agiscono come antagonisti dei recettori mu a livello periferico (i PAMORAs) rappresentano un'arma efficace e consolidata nella pratica clinica. Analogamente, sono frequentemente utilizzate associazioni di ossicodone/naloxone a rilascio prolungato che hanno dimostrato una buona efficacia nel ridurre l'incidenza di OIC.

Per la gestione della nausea indotta da oppiacei, l'uso della metoclopramide dovrebbe essere raccomandata nella pratica clinica.

Gestione del dolore difficile

Il dolore è un sintomo "evolutivo", si modifica costantemente con la storia clinica del paziente e con esso anche il rapporto posologia del farmaco/efficacia. Nella genesi del dolore resistente alle terapie, che comunemente viene definito dolore difficile, intervengono molteplici fattori: la progressione della malattia oncologica, la comparsa di effetti collaterali mal gestibili, l'insorgenza di tolleranza, l'associarsi di sintomi diversi dal dolore ma che correlano con l'aggravamento clinico, i cambiamenti dell'assorbimento e del metabolismo dei farmaci di pari passo con il deterioramento multiorgano. Nel 1989 venne sviluppato da Bruera et al. un sistema di classificazione del dolore che potesse predire la complessità della gestione clinica, *The Edmonton Classification System for Cancer Pain* (ECS-CP)¹⁹, che subì successive modifiche e semplificazioni. Nella versione rivisitata (*revised Edmonton Staging System*, rESS) troviamo 5 elemen-

ti considerati adatti a predire un controllo del dolore insoddisfacente: il meccanismo patogenetico (la presenza o meno di una componente neuropatica), la presenza di dolore incidente, il *distress* psicologico associato, il comportamento dipendente e il deterioramento cognitivo. Nella versione originale si prevedeva di considerare anche la dose di oppiacei utilizzata in partenza e la tolleranza precoce come indicatori di dolore difficile. Nella pratica clinica anche la giovane età si trova spesso correlata a un dolore di difficile gestione.

In taluni casi si assiste alla necessità di una rapida *dose escalation* (incremento di dose) di oppiacei che tuttavia non determina una adeguata risposta clinica, ma al contrario produce una severa recrudescenza della sintomatologia con variazione della soglia (iperalgia, allodinia). Di fronte a queste condizioni così difficili, che trovano alla base meccanismi patogenetici molto complessi, lo scopo del nostro intervento è di interrompere il circolo vizioso mediante una rotazione dell'oppiaceo e l'associazione di farmaci con meccanismi di azione diversi (FANS, adiuvanti, sedativi) o il ricorso a procedure interventistiche (ad es. impianto di catetere spinale, somministrazione intratecale, blocco del plesso celiaco ecc.).

Bibliografia

- Linee Guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Terapia del dolore in oncologia - 2019. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-terapia-del-dolore-in-oncologia-2019/>
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.
- Bossi P, Cossu Rocca M, Corvò R, et al. The vicious circle of treatment-induced toxicities in locally advanced head and neck cancer and the impact on treatment intensity. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:82-88.
- Van Der Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptoms Manage* 2016;51:1070-1090.e9.
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191.
- Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain

management. *J Clin Oncol* 2014;32:1727-1733.

- Arthur J, Tanco K, Park M, et al. Personalized Pain Goal as an outcome measure in routine cancer pain assessment. *J Pain Symptom Manage* 2018;56:80-87.
- Mammucari M, Mercadante S, Marchetti P, et al. Breakthrough cancer pain: what role can the General Practitioner play? *J Community Med Public Health* 2019;3:156.
- Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, et al. Factors influencing the clinical presentation of breakthrough pain in cancer patients. *Cancers* 2018;10:175.
- Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, et al. Breakthrough cancer pain: preliminary data of The Italian Oncologic Pain Multisetting Multicentric Survey (IOPS-MS). *Adv Ther* 2017;34:120-135.
- Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association of Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331-338.
- Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol* 2016;34:436-442.
- Fallon M. Do We Need Step 2 of the WHO Pain Ladder – An EAPC Research Network Study. In: EAPC Abstract Book. Madrid 2017 (PS05; 36).
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012637.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 216;65:1-49.
- Fornasari D, Lora Aprile P. Long-acting opioids (LAOs) versus short-acting opioids (SAOs). *FightingPain* 2017;4:5-15.
- De Santis S, Simone MD, Mercadante S, et al. Oxycodone/acetaminophen: the tailoring combination treatment for specific clinical profile of opioid well-responsive cancer pain. *Cancer Manag Res* 2021;13:1747-1756.
- Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25:504-515.
- <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/peolc/if-peolc-ed-ecs-cp-admin-manual.pdf>.

Allegato 1.

McGill Pain Questionnaire				
<p><i>Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1985;1:85-92</i> <i>Versione italiana: Maiari G, Sanavio E. Semantics of pain in Italy: the Italian version of the McGill Pain Questionnaire. Pain. 1985 Aug;22(4):399-405.</i></p>				
<p>ISTRUZIONI: Metta una crocetta nella casella grigia corrispondente all'aggettivo che meglio descrive il suo dolore (solamente un aggettivo per ciascun gruppo). Se non trova un aggettivo adatto, vada pure avanti senza barrare alcuna casella.</p>				
1° gruppo	2° gruppo	3° gruppo	4° gruppo	5° gruppo
1. Tremolante	1. Salta qua e là	1. Punge come	1. Tagliente come	1. E' forte come
2. Vibrante	2. Fulmineo	uno spillo	una lametta	un pizzicotto
3. Pulsante	3. E' come una	2. Buca come	2. Tagliente come	2. Stringe
4. Che picchia	molla che scatta	un ago	un coltello	3. E' come un
5. Battente		3. Buca come un	3. Lacerante	crampo
6. Martellante		chiodo		4. Rode
		4. E' come una		5. Schiacciante
		pugnolata		
		5. Lancinante		
6° gruppo	7° gruppo	8° gruppo	9° gruppo	10° gruppo
1. Stira	1. Caldo	1. Da' formicolio	1. Sordo	1. Sensibile al
2. Tira	2. Scotta	2. Pizzica e irrita	2. Da'	tocco
3. Contorce	3. Brucia	3. Vivo	indolenzimento	2. Teso
	4. Rovente	4. Acuto	3. Fa' male	3. Raschia
			4. Da' sofferenza	4. Spezza
			5. Gravoso	
11° gruppo	12° gruppo	13° gruppo	14° gruppo	15° gruppo
1. Stancante	1. Nauseante	1. Allarmante	1. Affligge	1. Grave
2. Spossante	2. Soffocante	2. Spaventoso	2. Prostrante	2. Accecante
		3. Terrificante	3. Crudole	
			4. Feroce	
			5. Mortale	
16° gruppo	17° gruppo	18° gruppo	19° gruppo	20° gruppo
1. Noioso	1. Si propaga	1. Fasciante	1. Fresco	1. Seccante
2. Disturbante	2. Si diffonde a	2. Intorpidisce	2. Freddo	2. Da' disgusto
3. Penoso	raggiera	3. Tirante	3. Congelante	3. Da' tormento
4. Intenso	3. Penetrante	4. Strizza		4. Terribile
5. Insopportabile	4. Perforante	5. Strappa		5. Torturante
Spazio riservato all'intervistatore				
PRI-S	PRI-A	PRI-V	PRI-TOT	N° Parole Utilizzate

Allegato 2. Tabella di conversione degli oppiacei.

Morfina orale	mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Morfina parentale	mg/die		10		20		30	40	50		60		70	80
Tramadololo orale	mg/die		150		300		400							
Tramadololo parentale	mg/die		100		200		300	400						
Ossicodone orale	mg/die	5	15		30		45	60	75		90		105	120
Idromordone orale	mg/die	4		8		16		24		32		40		48
Fentanil TTS	µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Buprenorfina TTS	µg/h		17,5		35		52,5	70	87,5		105		122,5	140