



Raccomandazioni SIAARTI per la valutazione ed il trattamento del dolore cronico nel paziente oncologico

Premesse generali

Aspetti epidemiologici

Si stima che ogni anno vi siano, nel mondo, circa 9 000 000 di nuovi casi di tumore e di essi più del 50% nei Paesi in via di sviluppo. Nella Comunità Europea ¹ si calcola che ogni anno (riferimento 1990) vi siano 1 292 000 casi di tutte le forme di cancro. I tassi di incidenza calcolati nelle 13 aree dei Registri Tumori Nazionali stimano che ogni anno circa 250 000 persone si ammaliano di tumore in Italia. Inoltre, ogni anno, 150 000 persone muoiono per tumore e il cancro rappresenta la 2^a causa di morte in Italia ².

La sopravvivenza, a 5 anni, è in lieve aumento ed è pari al 40% per l'insieme dei tumori maligni. La maggior parte di tali pazienti è inguaribile già al momento della diagnosi.

La sindrome dolorosa è il quadro clinico che complica in maggior misura l'evoluzione della malattia neoplastica.

Nonostante numerose pubblicazioni circa le strategie terapeutiche e la rilevanza del problema, non vi sono studi epidemiologicamente precisi che ne definiscano sia l'incidenza *in toto* che le specificità nei singoli momenti della malattia e nelle diverse condizioni di assistenza.

È notorio e riferito abitualmente da tutti gli Autori e riportato nei testi ufficiali dell'OMS ², come il dolore sia presente nel 30-40% dei pazienti nella fase iniziale della malattia e nel 60-80% dei soggetti nella cosiddetta «fase terminale» in tutte le forme di neoplasie ^{3, 4}. Studi effettuati presso i Paesi di lingua inglese ^{5, 6} hanno stimato che l'incidenza della fase terminale è di circa il 90% nei pazienti tumorali e che tale fase ha una durata media di circa 90 giorni. Da questi dati si può desumere facilmente quanto incida quotidianamente il dolore in questa popolazione di pazienti e quanti problemi di corretto controllo esistono. Esso è ancor'oggi il problema più grave nel 75% dei pazienti al momento del ricovero ⁶.

In Italia dati ISTAT stimano che l'85% dei ricoveri annui siano effettuati in fase di malattia avanzata solo per cure di supporto o a causa del dolore ⁷.

Età geriatrica

Una vasta indagine condotta su pazienti con malattia avanzata ha riportato che sia la prevalenza del dolore grave, sia l'uso di oppioidi diminuivano fra gli anziani ^{5, 6} e riduzioni età-correlate nell'uso degli oppiacei sono state messe in evidenza anche durante un'indagine presso un ospedale generale e nel National Hospice Study ⁸. La possibilità di una minor incidenza di dolore grave nel paziente anziano non

riduce la vastità del problema, giacché questa minor incidenza specifica viene compensata all'aggravamento del disagio psicodinamico-sociale che il dolore, ancorché non grave, induce nel paziente geriatrico. Nonostante la mancanza di studi in materia, vi sono Autori che riportano una prevalenza del dolore nelle popolazioni sopra i 60 anni del doppio rispetto a quelle di età inferiore ai 60 anni. Il comportamento usuale di restrizione nell'uso di oppiacei porta a sottostimare il bisogno di cura ⁹.

Età pediatrica

La maggior parte dei bambini malati di cancro prova dolore ed esso è diverso da quello degli adulti. Esso è spesso provocato più dal trattamento che dalla malattia. Raramente i bambini malati di cancro simulano il dolore, anzi è possibile che lo neghino o lo minimizzino ^{10, 11}.

L'efficacia delle cure

Da quanto si verifica in letteratura, drammaticamente, il 25% o il 100% dei pazienti, a seconda del Paese considerato, non riceve alcun sollievo dal dolore per «mancanza o inadeguatezza» della terapia ¹².

Bonica riporta che il dolore da cancro è poco valutato e trattato, infatti, il 40-50% dei malati di tumore riferisce dolori moderati o gravi e ben il 25-30% soffre di algie molto gravi ¹³. Indagini recenti hanno dimostrato come ancora oggi, nonostante le campagne informative e la nota semplificazione della terapia a «scalini», la cura del dolore nel paziente neoplastico sia un problema rilevante in tutti i Paesi: nel 1991 uno studio francese ¹⁴ ha evidenziato che il 56% dei pazienti neoplastici soffriva di dolori a intensità forte nel 69% dei casi e moderata nel 31%. Inoltre, dato rilevante, il 30% di questi pazienti non assumeva alcuna terapia analgesica e nel 51% di quelli a cui erano stati prescritti analgesici questi ultimi risultavano inefficaci. L'intervista coinvolgeva sia oncologi sia medici di famiglia. Uno studio americano stima che almeno il 45% dei pazienti oncologici nelle fasi iniziali della malattia e il 75% nelle fasi avanzate presentino un inadeguato controllo del dolore ¹⁵.

Il Gruppo Oncologico dell'Est America (ECOG) ha indagato 80 centri specialistici ritrovando un indice di inefficacia, dolore-farmaco usato, del 40% ¹⁶.

Fonti OMS riportano un'incidenza del 20% di pazienti che necessitano di terapie antalgiche complesse e talora cruenta (2-5%) e, rispetto all'utilizzo della via orale, si sa che, nei giorni o mesi prima del decesso, il 53-70% dei pazienti necessita di vie alternative per la somministrazione di farmaci ¹.

Analisi storica e del pregresso

In base a tali premesse epidemiologiche e al fine di garantire un approccio terapeutico erogabile a livello mondiale, anche da parte di Paesi con sistemi sanitari a limitate risorse, nel 1986 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato linee guida per il trattamento del dolore da cancro basate su una scala analgesica a 3 gradini^{1, 17-20} (Figura 1).

La scala fornisce una strategia per alleviare il dolore nel paziente neoplastico mediante l'utilizzo di farmaci, dalle caratteristiche differenti, fra loro associabili, secondo modalità e progressioni predefinite in base alla risposta clinica.

Il gruppo SIAARTI propone che:

- il 1° e il 2° gradino siano considerati un solo gradino;
- al 3° gradino sia affiancato un 4° gradino costituito dagli interventi antalgici di neurolesione/neuroablazione e neuromodulazione;
- la scala OMS va accettata ma non seguita in maniera meccanicistica;
- vanno aumentate le conoscenze di base e promosse terapie sequenziali e razionali;
- i farmaci adiuvanti, che comprendono sostanze che possono migliorare l'analgesia o controllare gli effetti collaterali (come gli antidepressivi e gli anti-convulsivanti) possono essere utilizzati a ogni step per migliorare la sintomatologia complessiva.

Impegno della Consensus

La Consensus Conference del Gruppo di Studio SIAARTI concorda sulla necessità di avere linee-guida basate su:

- impiego di sistemi tassonomici definiti da una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici del dolore;
- maggiore accuratezza diagnostica;
- uso corretto delle strategie terapeutiche e rispetto dei criteri della Evidence Based Medicine (EBM).

Approccio metodologico

È necessaria una valutazione attenta delle maggiori componenti cliniche del dolore, quali eziopatogenesi e origine, dinamica movimento/dolore, somatizzazione e/o depressione, tolleranza, anamnesi di farmacodipendenza e alcolismo, prima ancora di applicare gli step terapeutici della scala in funzione della sola intensità del dolore.

Stadiazione della sindrome algica:

I fase: inquadramento delle caratteristiche del dolore (sua tipologia, distribuzione, qualità, intensità e durata);

II fase: schema evolutivo (ipotesi patogenetica/ scelte terapeutiche alternative o associate alla terapia antalgica/stato generale del paziente/ipotesi tempo di sopravvivenza/disturbi di apparato che possano integrare con le terapie specialistiche).

Approccio diagnostico

Inquadramento diagnostico

I meccanismi alla base del dolore neoplastico sono complessi e multifattoriali. La task-force della IASP sullo studio del dolore da cancro ha proposto e pubblicato¹⁸ una classificazione delle sindromi e dei sintomi presenti nelle varie fasi della malattia.

La responsività del dolore da cancro agli oppiacei, per qualunque via somministrati, dipende indubbiamente da un'accurata stadiazione del meccanismo patogenetico del dolore.

Una recente stadiazione di Ashby *et al.*²¹ suddivide il dolore da cancro in «nocicettivo» (somatico superficiale, somatico profondo, viscerale) e «neuropatico». Una tale classificazione permette di scegliere il miglior metodo e/o la miglior associazione terapeutica.

Per i pazienti con dolore oncologico neuropatico si possono rendere necessari schemi terapeutici diversi per la scarsa risposta agli oppiacei. A tale riguardo in un recente studio di Dellemijn²² è stata effettuata una revisione dei dati riportati in letteratura sull'utilizzo degli oppioidi per il controllo del dolore neuropatico.

Molti trial clinici eseguiti sull'argomento contengono dati non attendibili per reclutamento di un insufficiente numero di pazienti, per errata selezione dei pazienti, per utilizzo di oppioidi a dosi non individuali e per l'assenza di un farmaco placebo in grado di mimare gli effetti collaterali degli oppioidi. Anche la confusione nell'uso dei termini «efficacia» e «responsività» ha contribuito alla corrente controversia sull'utilizzo degli oppioidi nel dolore neuropatico, nonché la differenza nelle risposte tra dolore spontaneo ed evocato, in base al tipo e alla dose di oppioide utilizzato e alla durata del follow-up. Dallo studio di Dellemijn appare evidente che nuovi e più precisi trial clinici controllati randomizzati sull'uso di oppioidi nel dolore neuropatico devono essere ancora eseguiti. Questi studi dovranno includere campioni di pazienti di numero maggiore, con sindromi da dolore neuropatico omogenee definite rigorosamente e mirare soprattutto alla valutazione della dose individuale di oppioide efficace nel controllo del dolore, tenendo conto anche degli effetti collaterali legati alla lunga durata del trattamento e dell'influenza sulla qualità di vita del paziente.

Approccio valutativo clinico

L'inquadramento diagnostico della sindrome algica deve derivare in modo dinamico da una precisa definizione del dolore che contenga almeno le seguenti variabili:

DEFINIZIONE PATOGENICA

Dolore nocicettivo:

- Somatico superficiale (cutaneo e mucoso).
- Somatico profondo (ossa, articolazioni, tendini, legamenti, ecc.).

- Viscerale.
- Neurogeno (nerve trunk pain) da flogosi nervosa.

Dolore non nocicettivo:

- Neuropatico (da lesione delle strutture nervose).

- Periferico.

- Centrale.

Psicogeno (di riscontro eccezionale nel paziente oncologico).

Misto (inteso come dolore che riconosca più meccanismi patogenetici di base, tra quelli precedentemente descritti).

TOPOGRAFIA

- Sedi.
- Irradiazione.
- Proiezione.

CRONOLOGIA

- Modalità di esordio.
- Durata.
- Variazioni dell'intensità.
- Periodicità (periodico e senza remissioni).
- Continuità-intermittenza.

CARATTERI

— Incidente (sinonimo: Incident), intendendo come tale l'algia che compare in seguito a modifica posturale.

— Breakthrough pain (sinonimo: episodico). Intendendo come tale il dolore che compare in modo intervallare senza chiari rapporti causali, nei pazienti nei quali è in atto un trattamento con oppioidi in grado di controllare la sintomatologia di base.

Per quanto riguarda la valutazione del livello d'intensità del dolore si possono utilizzare scale basate sulla valutazione soggettiva del paziente dell'intensità e della qualità del dolore (Scala Visiva Analogica – VAS, McGill Pain Questionnaire – MPQ) o scale che tengono conto dell'impatto del dolore sul comportamento del paziente, sulle sue attività (Brief Pain Inventory). È considerato ottimale il Sistema di Valutazione dei Sintomi di Edmonton (Edmonton Symptom Assessment System – ESAS) che utilizza scale analogiche visive per valutare la gravità di 9 differenti sintomi fisici e psicosociali in pazienti portatori di tumori, l'intensità di ciascun sintomo (dolore, attività, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, appetito, benessere, dispnea) può essere mostrata graficamente sul diagramma del paziente^{23, 24}.

Si ritiene, inoltre, che PET, SPECT, fMRI (risonanza magnetica nucleare funzionale), ecografia testa e collo, addome e pelvi, CT, biopsia percutanea TC o eco guidata e studi con radioligandi possano essere d'aiusilio per la valutazione del dolore cronico oncologico²⁵⁻³⁰.

Terapia

Dopo aver posto la diagnosi, la terapia viene stabilita tenendo conto del fatto che il trattamento del dolore dovrà essere continuo, per cui è preferibile partire sempre con terapie meno invasive e meno costose e modificarle nel tempo secondo le richieste del paziente.

I trial clinici controllati e i lavori prospettici epidemiologici, finalizzati alla validazione dell'efficacia terapeutica delle linee guide dell'OMS e di altri approcci terapeutici, presentano dati contrastanti sulla reale efficacia degli stessi. La percentuale dei pazienti non responsivi è compresa tra l'1% e il 10% nelle fasi di stato e il 10-75% nelle fasi terminali.

Scelta delle procedure terapeutiche

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA FARMACOLOGICA

Test da effettuarsi in ambiente specialistico mediante somministrazione di farmaci e.v. e/o per altre vie.

Procedura da effettuarsi anche nei pazienti con anamnesi remota di non responder.

ANAMNESI NEGATIVA PER ALLERGIE AGLI STESSI

I test farmacologici devono servire a definire i caratteri della sindrome algica (psicogenica - nocicettiva - neuropatica - SIP/SMP), i farmaci attivi e i loro effetti collaterali, la via di somministrazione elettiva.

Il farmaco di riferimento con cui iniziare i test corrisponderà a quello ipotizzato terapeuticamente efficace. Seguiranno i farmaci utili nel categorizzarne gli elementi descrittivi maggiori.

Regole generali

Al fine di adottare una corretta condotta terapeutica vanno rispettate in ogni fase del trattamento le seguenti regole generali:

1) Valutare la stadiazione oncologica attuale del paziente e l'evoluitività, soprattutto in relazione alla guaribilità o inguaribilità.

2) Valutare se vi è spazio per eventuali trattamenti volti all'eradicazione, al controllo ed al rallentamento dell'evoluitività neoplastica.

3) Valutare attentamente la storia clinica del paziente, con particolare riferimento ai precedenti approcci antalgici e ai risultati ottenuti.

4) Utilizzare sempre un supporto cartaceo e/o informatico che permetta di registrare in modo dinamico:

- livello di consapevolezza del paziente per diagnosi e prognosi;

- livello di consapevolezza di famigliari per diagnosi e prognosi;

- valutazione almeno quantitativa e topografica del dolore (scale);

- valutazione dei sintomi principali (scale);
- valutazione dell'autonomia del paziente (scale);
- valutazione dello stato mentale, soprattutto nelle fasi e nelle età avanzate (scale);
- indicazione dei trattamenti pregressi e della relativa efficacia e inefficacia.

5) Utilizzare per ciascun paziente lo stesso metodo di valutazione. Utilizzare una tassonomia del dolore condivisa a livello scientifico, privilegiando, quando possibile, gli aspetti patogenetici oltre a quelli etiologici.

6) Utilizzare metodiche di approfondimento diagnostico che possano determinare sicuri benefici nella scelta delle strategie terapeutiche, in particolare se le metodiche diagnostiche espongono il paziente a rischi importanti *quoad vitam* o *valetudinem* o se possono causare ulteriore sofferenza al paziente.

7) Elaborare sin dalla 1° visita una o più strategie terapeutiche, adeguandole nel tempo all'evoluzione della patologia.

8) Approfondire il livello di consapevolezza del paziente in relazione alla diagnosi e alla prognosi.

9) Identificare il/i familiare/i leader o, in assenza, una figura di riferimento nella «famiglia allargata» con la quale approfondire il livello di consapevolezza in relazione alla diagnosi e alla prognosi del paziente.

10) Informare sempre il paziente, i familiari o terze persone alle quali egli indichi possano essere date informazioni cliniche, (in conformità alla legge sulla privacy), in relazione ai risultati attesi dal/i trattamento/i programmato/i. Deve essere posta particolare attenzione alle modalità comunicative sulle strategie terapeutiche proposte e sui singoli trattamenti.

L'informazione deve essere completa e comprensibile in relazione alla tossicità potenziale, agli effetti collaterali attesi e alle possibili sequele sull'autonomia, limitando però al minimo l'eventuale impatto psico-emotivo sul paziente e sui familiari.

11) Il livello informativo deve essere approfondito qualora si intendano utilizzare metodiche invasive, in particolare se lesive (ad es. neurolesione).

12) Nel caso di uso non registrato di farmaci, si raccomanda di rispettare le disposizioni contenute nella normativa vigente.

13) L'anestesista algologo si interfaccia con gli altri specialisti e con il medico di medicina generale e, per le problematiche attinenti al dolore, rappresenta il consulente di 1° scelta, sia a domicilio che nelle strutture ospedaliere e residenziali. Egli deve concordare con il paziente il piano terapeutico e informarne gli altri Colleghi interessati.

Tra le metodiche terapeutiche, a parità di risultati attesi in base all'EBM e alle valutazioni cliniche, devono essere utilizzate:

- quelle meno invasive;
- quelle gravate da minori effetti collaterali;
- le metodiche terapeutiche più gradite al paziente;
- le meno costose.

Deve essere offerto al paziente e alla famiglia un preciso riferimento in relazione al responsabile clinico, all'équipe terapeutica e all'organizzazione del servizio.

Si raccomanda di osservare la strategia espressa nella Figura 2 ai fini di un corretto percorso terapeutico nel dolore da cancro.

ALLEGATI

Allegato 1 - Classificazione della sintomatologia dolorosa

Nella Figura 3 viene proposta una classificazione della sintomatologia dolorosa.

Allegato 2 - Brief Pain Questionnaire

Il gruppo di studio SIAARTI ritiene che, nella pratica clinica corrente, sia utile adottare il Brief Pain Questionnaire per la valutazione della qualità del dolore nel paziente oncologico (Figura 4).

Allegato 3 - Sistema di valutazione dei sintomi di Edmonton (ESAS) ^{23, 24}

Il gruppo di studio SIAARTI ritiene che, nella pratica clinica corrente, sia utile adottare la scala di Edmonton per la valutazione dei sintomi associati al dolore nel paziente oncologico (Figura 5).

La dose di paracetamolo consigliate per via orale e rettale non deve superare nell'adulto, i 4 g nelle 24 ore. La dose pediatrica è 10 mg.

Allegato 4 - Terapia con FANS

FANS

I FANS hanno un largo utilizzo nel trattamento del dolore neoplastico. La maggior parte dei FANS esercita la sua azione principalmente per inibizione della ciclossigenasi (COX), enzima chiave nella formazione di prostaglandine, prostaciline e tromboxani, a partire dall'acido arachidonico.

Tradizionalmente si attribuisce ai FANS un meccanismo d'azione periferico. Tuttavia, vi sono evidenze sperimentali, nell'animale e nell'uomo, che sostengono un'azione analgesica dei FANS anche a livello spinale e soprasspinale; il meccanismo d'azione centrale non è stato ancora chiarito con certezza ³¹⁻³⁵.

In accordo con la loro potente attività biologica, studi clinici condotti utilizzando una dose unica, o dosi multiple, hanno dimostrato un significativo effetto analgesico nel dolore da cancro ³⁶.

L'inibizione dell'isoenzima COX-1 è verosimilmente responsabile di numerosi effetti collaterali conseguenti all'uso dei FANS.

L'identificazione di un 2° isoenzima (COX-2), che è indotto in condizioni di flogosi ³⁷, ha fatto intravedere la possibilità di un'inibizione selettiva da parte di questi farmaci, minimizzando in tal modo gli effetti collaterali.

Tuttavia, finora mancano evidenze d'efficacia clinica nel dolore oncologico per tali inibitori selettivi della COX-2; d'altra parte, i modelli sperimentali suggeriscono che anch'essi siano dotati di un potenziale residuo di tossicità gastrointestinale e renale.

Sono, quindi, necessari ulteriori studi clinici per chiarire queste problematiche e definire il ruolo più appropriato dei nuovi FANS rispetto ai «vecchi» nelle sindromi dolorose neoplastiche ³⁸.

Paracetamolo nel dolore da cancro

Il paracetamolo è un efficace analgesico non oppioide, un antipiretico ma solo un debole antinfiammatorio. A differenza dell'aspirina e degli altri FANS, il paracetamolo non è un farmaco acido, non si distribuisce nelle sedi infiammate e si distribuisce in tutti i tessuti, compreso il Sistema Nervoso Centrale (SNC). La sua attività inibitoria sull'enzima cicloossigenasi (COX1 e COX2) e la conseguente riduzione della sintesi delle prostaglandine è debole e diminuisce ulteriormente in presenza di elevate concentrazioni di perossidi che si liberano durante il processo infiammatorio.

L'effetto analgesico del paracetamolo si esplicherebbe quindi non a livello periferico, ma a livello del SNC, attraverso l'inibizione di una isoforma dell'enzima cicloossigenasi predominante nelle cellule endoteliali del cervello.

La dose di paracetamolo consigliata per via orale e rettale non deve superare, nell'adulto, i 4 g nelle 24 ore. La dose terapeutica è 10 mg/kg per singola somministrazione ed è raccomandato di non superare le 5 somministrazioni al giorno.

Alle normali dosi terapeutiche il paracetamolo è di solito ben tollerato, non è gastrolesivo e non interferisce con la funzione piastrinica. I pochi effetti collaterali riguardano una lieve stipsi e un possibile lieve rialzo degli enzimi epatici, reversibile, durante la assunzione cronica. Tra le interazioni farmacologiche è da segnalare il possibile potenziamento di farmaci anticoagulanti.

Il più grave effetto da sovradosaggio acuto di paracetamolo è la necrosi epatica, dose dipendente: essa è dovuta alla formazione del metabolita N-acetilbenzochinonimina il quale, prodotto in elevate quantità, provoca deplezione del glutatone epatico e una maggiore interazione con i gruppi sulfidrilici delle

proteine epatiche con conseguente necrosi (bollettino di farmacovigilanza Focus).

I soggetti alcolisti e quelli che assumono contemporaneamente isoniazide, zidovudina o un barbiturico sono quelli maggiormente a rischio di sviluppare lesioni epatiche dopo un sovradosaggio di moderata entità ³⁹.

Il paracetamolo viene utilizzato da solo o in associazione con codeina (prodotti contenuti dosaggio fisso di 30 mg di codeina e 500 mg di paracetamolo), con ossicodone in preparazioni galeniche.

Trova indicazione nel dolore da lieve a moderato (I-II gradino della scala OMS) ²⁰, nei casi di diatesi emorragica o trombocitopenia, nei pazienti con ulcera peptica o con intolleranza gastrica all'acido acetil-salicilico e ai FANS.

Allegato 5 - Terapia con oppioidi

Si raccomanda che gli oppiacei deboli vengano utilizzati in maniera corretta, a dosi piene giornaliere, rispettando i tempi di somministrazione e l'effetto «tetto», interrompendone la somministrazione in presenza di manifesta inefficacia antalgica (Δ VAS <50%), passando agli oppiacei forti.

Le linee guida dell'OMS prevedono l'uso di oppioidi deboli al II gradino della scala analgesica per il dolore oncologico. Gli oppioidi deboli sono importanti sostituti della morfina adoperata a basse dosi, tuttavia, la loro efficacia analgesica è più bassa rispetto ai farmaci non oppioidi ³³ o agli oppioidi forti, il loro utilizzo risulta maneggevole per il miglior profilo degli effetti collaterali.

La Codeina si trova spesso in formulazioni con il paracetamolo ed è raramente utilizzata in preparazioni a lento rilascio. L'efficacia analgesica della codeina è stata recentemente analizzata in 3 review sistematiche ³⁹.

Il Destropropossifene è un analgesico sintetico, usato comunemente in associazione con il paracetamolo ha dimostrato efficacia analgesica limitata nel controllo del dolore postoperatorio; in associazione con la carbamazepina si possono avere effetti collaterali a livello del SNC.

Diidrocodone, spesso utilizzata in formulazioni a rilascio ritardato, è meno efficace di altri analgesici quando somministrata come dose singola mentre nei trattamenti prolungati (almeno 4 settimane) l'efficacia è stata ritenuta molto buona nel 41% e buona nel 47% dei pazienti trattati.

Il tramadolo è una miscela racemica: l'enantiomero S(+) svolge attività oppioide e inibisce il re-uptake della serotonina, mentre l'enantiomero S(-) è un inibitore del re-uptake della serotonina. Esso possiede un effetto analgesico superiore alla somma dell'effetto di ciascun enantiomero. È efficace e sicuro nel trattamento del dolore acuto e cronico. La somministrazione del tramadolo per via orale produce un buon effetto analgesico talora anche con una minore incidenza di effetti collaterali quali sudorazione

profusa e nausea⁴⁰; inoltre nel controllo del dolore cronico, le formulazioni a lento rilascio risultano più efficaci rispetto a quelle a rilascio immediato^{41, 42}.

Per quanto riguarda gli oppioidi forti, la Consensus Conference fa proprie le raccomandazioni per la somministrazione della morfina e degli altri oppioidi dell'European Association for Palliative Care (EAPC)⁴³.

1) L'oppioide di 1° scelta per il dolore da cancro da moderato a severo è la morfina.

2) La via di somministrazione ottimale della morfina è orale. Sono disponibili 2 tipi di formulazioni: a rilascio immediato (per la titrazione della dose) e a rilascio controllato (per trattamenti di mantenimento).

3) Il metodo più semplice di titrazione della dose è l'utilizzo di una dose di morfina a rilascio immediato somministrata ogni 4 ore e della stessa dose per bloccare il dolore intervallare. Questa dose di salvataggio può essere somministrata ogni volta che viene richiesto e la dose massima giornaliera di morfina deve essere rivalutata ogni giorno. La dose regolare può essere modificata in base alle dosi di salvataggio somministrate.

4) Se il dolore ritorna con forte intensità prima della nuova dose regolare è necessario aumentare la dose regolare. In linea generale, la morfina a rilascio immediato deve essere somministrata non più spesso che ogni 4 ore e quella a rilascio controllato non più spesso di ogni 12 o 24 ore (secondo la durata della formulazione).

5) Molti Paesi non utilizzano la formulazione di morfina a rilascio immediato, che è necessaria per il controllo ottimale del dolore. Una differente strategia è necessaria quando il trattamento venga iniziato con la morfina a rilascio controllato; la dose regolare non deve essere modificata prima delle 48 ore poiché la fase della dose di titrazione durerà più a lungo.

6) Per i pazienti che ricevono morfina a rilascio immediato ogni 4 ore, una dose doppia deve essere somministrata di sera tardi, questa è una maniera efficace per evitare che il paziente venga svegliato dal dolore.

7) Molte formulazioni a rilascio controllato sono disponibili, non c'è evidenza che esse differiscano tra di loro sostanzialmente nella durata dell'effetto e nella potenza analgesica relativa.

8) Se i pazienti sono incapaci di assumere farmaci per os la via di somministrazione alternativa preferita è quella sottocutanea; generalmente non c'è alcuna indicazione per la somministrazione di morfina per via intramuscolare nel dolore cronico oncologico poiché la somministrazione sottocutanea è più semplice e meno dolorosa.

9) Il rapporto relativo di potenza della morfina orale nei confronti di quella sottocutanea è tra 1:2 e 1:3 (per esempio una dose di 20-30 mg di morfina per via orale è equianalgesica a una dose di 10 mg iniettata sottocute).

10) Nei pazienti che richiedono morfina per via parenterale continua, la via di somministrazione preferita è l'infusione sottocutanea.

11) L'infusione endovenosa di morfina deve essere preferita in pazienti:

- che hanno già un accesso centrale o una linea periferica;
- con edema generalizzato;
- che sviluppano eritema, edema locale, o ascesso sterile dopo somministrazione sottocutanea;
- con disturbi della coagulazione;
- con cattiva circolazione periferica.

12) Il rapporto relativo di potenza della morfina orale nei confronti della somministrazione endovenosa è tra 1:2 e 1:3.

13) La somministrazione della morfina per via transorale, sublinguale o per nebulizzazione non è raccomandata perché non esistono evidenze cliniche di vantaggi rispetto alle somministrazioni convenzionali.

14) Il fentanyl citrato per via transorale (OTFC) è un trattamento efficace per il «dolore intervallare» in pazienti stabilizzati con la dose regolare di somministrazione di morfina o di un altro oppioide dello step 3 per via orale.

15) Il successo del controllo del dolore con oppioidi richiede un'analgesia adeguata senza eccessivi effetti collaterali. L'applicazione delle linee guida della WHO e dell'EAPC mediante l'utilizzo di questi criteri permette un efficace controllo del dolore cronico oncologico in un'elevata percentuale di pazienti. Nei pazienti non responsivi agli oppioidi l'adeguato sollievo dal dolore senza eccessivi effetti collaterali può dipendere dall'utilizzo di un oppioide alternativo, dalla somministrazione spinale di analgesici o da metodi non-farmacologici di controllo del dolore.

16) In certi pazienti che, prima di raggiungere un adeguato sollievo dal dolore, sviluppano effetti collaterali intollerabili con la morfina orale (associata appropriatamente ad analgesici non-oppioidi e farmaci adiuvanti) si può considerare l'utilizzo di un oppioide alternativo o una diversa via di somministrazione.

17) L'idromorfone o l'oxicodone sono alternative efficaci alla morfina orale, quando disponibili nelle formulazioni per la somministrazione orale a rilascio immediato e ritardato.

18) Il metadone è un'efficace alternativa ma il suo utilizzo può essere più complesso rispetto ad altri oppioidi poiché presenta differenze interindividuali notevoli dell'emivita plasmatica, della potenza analgesica relativa e della durata dell'azione. Non è raccomandato il suo utilizzo in mani non esperte.

19) Il fentanyl transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale ma è meglio riservarlo ai pazienti nei quali le richieste di oppioidi sono stabili. Può essere vantaggioso per i pazienti incapaci di assumere morfina per via orale o come alternativa all'infusione sottocutanea.

20) La somministrazione spinale (epidurale o intratecale) di oppioidi analgesici in associazione agli anestetici locali o alla clonidina può essere presa in considerazione nei pazienti con inadeguata analgesia o colpiti da effetti collaterali intollerabili nonostante l'uso ottimale di oppioidi e non-oppioidi per via sistemica.

Allegato 6 - Terapia con adiuvanti

I farmaci adiuvanti possono essere associati ai comuni analgesici nel trattamento del dolore oncologico e costituiscono, se correttamente impiegati, un valido strumento terapeutico. Solitamente vengono impiegati per supportare l'efficacia analgesica degli oppioidi e diminuirne la tossicità, trattare tipologie di dolore poco responsive agli analgesici propriamente detti e sintomi correlati alla patologia neoplastica o alle terapie. Tali farmaci debbono essere adeguatamente titolati in modo da raggiungere le dosi minime efficaci.

Un'attenzione particolare deve essere posta nella loro sospensione onde evitare effetti rebound (per esempio crisi epilettiche dopo sospensione acuta di anticonvulsivanti).

Gli adiuvanti più comunemente impiegati sono: gli anticonvulsivanti, gli antidepressivi, le benzodiazepine, gli anestetici locali, i corticosteroidi, i neurolettici, gli psicostimolanti, gli antiistaminici, i rilassanti neuromuscolari, i bifosfonati, gli anticolinergici, la clonidina, il baclofene e la capsaicina topica ⁴⁴⁻⁴⁷.

Anticonvulsivanti

Pur non essendoci studi controllati sull'efficacia dell'impiego degli anticonvulsivanti nel dolore oncologico, si ritiene che essi determinino un buon controllo della sua componente neuropatica ⁴⁵. La carbamazepina è considerata farmaco di 1° scelta, ma deve essere impiegata con cautela in tutti quei pazienti che presentino una compromissione della funzione emopoietica del midollo osseo o che siano sottoposti a terapie inibenti tale funzione (chemioterapia, radioterapia). Da qualche anno sono entrati nell'impiego clinico nuovi antiepilettici quali il gabapentin ⁴⁶ e il topiramato, che non interagiscono con la funzionalità midollare e sembrano possedere un'efficacia analgesica simile o superiore alla carbamazepina. Infine, altri anticonvulsivanti utilizzabili nel trattamento del dolore oncologico di tipo neuropatico sono la fenitoina, il valproato e il clonazepam.

Antidepressivi

Gli antidepressivi triciclici sono utili nel trattamento del dolore oncologico in quanto sono in grado di migliorare il tono dell'umore, potenziano l'azione degli oppioidi ⁴⁷ e posseggono un'azione analgesica diretta.

Vi sono evidenze cliniche in letteratura che dimostrano che l'amitriptilina ⁴⁸, possedendo effetto analgesico diretto, è il farmaco antidepressivo più utile a fini antalgici. Un'azione analgesica diretta non è stata invece ancora dimostrata per gli altri antidepressivi triciclici quali la nortriptilina, la desipramina e l'imipramina. In caso di contemporaneo utilizzo di oppioidi, gli antidepressivi triciclici devono essere impiegati con prudenza per la possibilità che si verifichino fenomeni di tossicità additiva, in particolare nei pazienti debilitati e negli anziani. Nel dolore oncologico non è stata dimostrata una relazione tra concentrazione di amitriptilina nel siero e grado di analgesia. Gli effetti clinici iniziano dopo 1 o 2 settimane dall'inizio della terapia e la massima efficacia clinica si evidenzia dopo 6 settimane. In casi di effetti collaterali non tollerati, si può ricorrere all'impiego di altre molecole quali la desipramina o la nortriptilina ⁴⁸⁻⁵⁰.

Gli antidepressivi di recente introduzione (bicyclici e SSRI) risultano anch'essi efficaci nel dolore neuropatico, benché, come per i precedenti, non sia stato ancora dimostrato un loro effetto analgesico diretto nel paziente oncologico.

Corticosteroidi

L'impiego dei corticosteroidi nel dolore oncologico trova un suo razionale nell'osservazione che questi farmaci possiedono attività antinfiammatoria e antiemetica e, inoltre, migliorano il tono dell'umore e stimolano l'appetito. Risultano efficaci nel lenire il dolore da interessamento osseo o da compressione di nervi o plessi nervosi (plessopatia brachiale o lombosacrale), riducono l'edema cerebrale e del midollo spinale, risultando quindi fondamentali nel trattamento dell'ipertensione endocranica e della compressione del midollo spinale epidurale ⁵¹. Il desametasone e il prednisone sono gli steroidi maggiormente impiegati.

Gli effetti collaterali più temibili sono: iperglicemia, aumento di peso, ritenzione idrica e patologie gastriche. Tuttavia, gli effetti benefici degli steroidi sulla cinestesi del paziente oncologico terminale ne giustificano ampiamente l'impiego.

Neurolettici

I neurolettici sono impiegati per trattare la nausea, l'ansia e le psicosi nel paziente oncologico. Un effetto analgesico diretto è stato dimostrato solo per la metotrimeprazina, ma non per le altre fenotiazine. L'effetto analgesico è probabilmente mediato da un blocco α -adrenergico. La metotrimeprazina non inibisce la motilità intestinale ed è, pertanto, indicata in quei pazienti che presentano stipsi importante associata all'uso di farmaci oppioidi. La terapia con fenotiazine può provocare effetti collaterali quali sedazione e ipotensione ⁵².

Anestetici locali

Gli anestetici locali per via orale o per via topica possono risultare utili nel trattamento del dolore oncologico di tipo neuropatico⁵³. Per via orale dovrebbero essere impiegati esclusivamente quando siano risultati inefficaci antidepressivi triciclici e anticonvulsivanti. Per via topica invece rappresentano una valida soluzione in molte sindromi di dolore neuropatico periferico⁵⁴.

Medrossiprogesterone

Un farmaco utile nel trattamento del paziente oncologico è il medrossiprogesterone acetato (MPA). È un derivato del progesterone, attivo per via orale e/o parenterale.

La sua attività «antitumorale» quando somministrata alle dosi farmacologiche (200-400 mg/die) è dovuta all'azione svolta a livello dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi, a livello dei recettori per gli estrogeni e sul metabolismo degli steroidi a livello tissutale.

Quando utilizzato alle alte dosi richieste dal trattamento di alcune forme tumorali (500-1 000 mg/die) si può manifestare una attività simil-corticoide. Il trattamento con MPA è indicato soprattutto nel trattamento (terapia additiva e/o palliativa) del carcinoma endometriale e mammario metastatizzato.

Negli ultimi anni, il MPA ad alte dosi (2 000 mg/die) è utilizzato nella terapia «palliativa» anche delle forme neoplastiche non ormono-sensibili con una oggettiva diminuzione del dolore, miglioramento della cenesi (performance/status) e aumento dell'appetito.

Bifosfonati

Il trattamento più specifico e mirato nel trattamento delle metastasi ossee accompagnate da sintomatologia algica prevede il ricorso ai bifosfonati.

I bifosfonati agiscono soprattutto determinando un'inibizione del riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti. Dal punto di vista clinico, queste molecole hanno tropismo per il tessuto osseo (aree a maggior turnover) con un'azione sulle popolazioni osteoclastiche (meccanismo diretto e indiretto) a un'inibizione del riassorbimento osseo abnormemente accelerato nella malattia metastatica ossea.

In pazienti con sintomatologia algica importante da lesioni metastatiche ossee (normo o ipercalcemiche) il clodronato disodico (300 mg e i.v. per 7 giorni, successivamente 100 mg/i.m. per 40 giorni) ha evidenziato un «pain relief» sin dalle prime 2 settimane di trattamento (riduzione del consumo di analgesici) e un miglioramento della qualità di vita⁵⁵. Dal punto di vista clinico, è stato evidenziato un rallentamento e/o una stabilizzazione delle lesioni osteolitiche (documentazione scintigrafica e radiografica) e una normalizzazione della calcemia.

Il pamidronato disodico è un altro bifosfonato dimostratosi clinicamente molto più attivo e potente rispetto ad altri composti.

Nei diversi studi il pamidronato disodico è stato somministrato prevalentemente per via endovenosa lenta (90 mg in 3-4 ore ogni 4 settimane per 12 cicli di terapia).

I diversi Autori che hanno utilizzato il farmaco evidenziano i seguenti aspetti:

- vi è un miglioramento obiettivo ed evidenziabile (VAS) della sintomatologia algica, con riduzione del consumo di analgesici e miglioramento della qualità di vita (Karnof-sky Performance Status).

- vi è una riduzione statisticamente significativa delle complicanze scheletriche (fratture, ipercalcemia, compressione midollare) e della progressione della malattia.

- vi è un efficace controllo e riduzione dell'ipercalcemia ed è stata documentata un'azione sclerotizzante sulle metastasi osteolitiche.

Il farmaco potrebbe avere anche un'azione «protettiva» sulla superficie ossea rendendola meno recettiva al riassorbimento osteoclastico.

Alcuni Autori^{56, 57} hanno evidenziato e dimostrato da parte del farmaco un'azione di inibizione sulla produzione di prostaglandine E₂ e di enzimi proteolitici.

Altri audiuvanti

Il baclofen è ritenuto essere efficace nella nevralgia trigeminale e conseguentemente anche in altre tipologie di dolore neuropatico. In realtà non vi sono studi che provino una reale efficacia nel trattamento del dolore oncologico (Tabella D).

Allegato 7 - Neuromodulazione

Oppiacei intraventricolari

L'utilizzo di questa via ha avuto inizio nel 1981 (Leavlus). L'indicazione è costituita da dolori a topografia cranio-facciale o da quei casi in cui il posizionamento di un catetere subaracnoideo sia inefficace per presenza di blocco midollare. L'intervento viene eseguito in anestesia locale (AL) o generale. Gli oppiacei per questa via agiscono sia a livello sovraspinale che spinale⁵⁸.

Indicazioni per gli oppiacei spinali

Le recenti linee-guida della Società Americana di Anestesiologia prevedono, per il trattamento del dolore severo da cancro l'utilizzo di tecniche invasive, quali la somministrazione spinale di farmaci e la neuroablazione⁵⁹.

La somministrazione spinale di farmaci utilizza oppioidi e anestetici locali che sono iniettati direttamente in vicinanza del tessuto nervoso, in tal modo risultano ridotti gli effetti collaterali derivanti dall'utilizzo del farmaco per via sistemica.

Le linee-guida ASA prevedono raccomandazioni generali e raccomandazioni specifiche per un corretto utilizzo della tecnica:

Raccomandazioni generali

il sistema di somministrazione diretta dei farmaci deve essere preso in considerazione:

- quando non si raggiunge un adeguato livello di analgesia;
- quando gli effetti collaterali, legati ad altri metodi di somministrazione (via orale o parenterale), diventano intollerabili;

la somministrazione spinale è controindicata nei seguenti casi:

- individui non motivati, non collaboranti o incapaci di valutare i rischi e i benefici della tecnica;
- mancanza di un appropriato sistema assistenziale (nelle terapie di lunga durata è necessaria un'adeguata organizzazione per permettere al paziente cure adeguate sia in ambiente ospedaliero che extra-ospedaliero).

Raccomandazioni specifiche

la somministrazione spinale deve essere utilizzata:

- quando il dolore severo non può essere controllato con farmaci per via sistemica poiché le alte dosi di analgesico richieste, sarebbero legate a elevata tossicità;
- quando c'è necessità di utilizzare anestetici locali (dolore neurogenico);
- dopo fallimento della neuroablazione;
- se il paziente ne esprime la preferenza.

La tecnica di somministrazione spinale (sia essa epidurale, subaracnoidea o intraventricolare) può essere eseguita attraverso catetere percutaneo o tunnelizzato, collegato, a sua volta, a un terminale esterno, a una porta sottocutanea o ad una pompa sottocutanea totalmente impiantata e permette l'infusione continua o intermittente del farmaco. La scelta tra cateterizzazione epidurale o subaracnoidea è determinata dall'aspettativa di vita del paziente e dalla presenza di metastasi; quando l'aspettativa di vita è lunga si preferiscono sistemi che meno facilmente vanno incontro a ostruzioni (cateteri subaracnoidei), quando, invece, sono presenti metastasi peridurali il catetere subaracnoideo diventa l'unico possibile.

La letteratura contiene numerosi dati che confermano l'efficacia e valutano i parametri farmacocinetici e farmacodinamici della somministrazione degli oppioidi per via spinale ⁶⁰.

Prima dell'inserzione di un sistema spinale, l'efficacia e il range di dose appropriata di un farmaco devono essere stabiliti con un «trial injection» o con sistemi di somministrazione temporanea (periodo di prova). La somministrazione intraventricolare di oppioidi deve essere considerata in pazienti con cancro alla testa o al collo, in tali casi, la neuroablazione può essere eseguita prima della somministrazione spinale soltanto se il paziente ne esprime la volontà.

Si raccomanda che il controllo del dolore cronico oncologico per via spinale avvenga con modalità differenti da quelle del dolore acuto:

— l'impianto di pompe di infusione per via subaracnoidea dovrebbe sempre essere preceduto da un trial di prova di alcuni giorni;

— i cateteri peridurali per il trattamento del dolore oncologico di durata superiore a 8 giorni dovrebbero essere tunnelizzati per circa 20 cm, controllati regolarmente e scrupolosamente, l'impianto di quelli a lunga durata dovrebbe essere preceduto dall'impianto di un catetere di prova non tunnelizzato preferibilmente per alcuni giorni;

— per i trattamenti di durata superiore ai 3-4 mesi il ricorso a impianti sotto cute collegati a dispositivi interni di somministrazione automatica continua o intermittente appare equilibrato.

Dal momento che il dolore da cancro non può rispondere agli oppiacei per via orale associati o meno a farmaci adiuvanti è, in genere, di natura mista, raramente può essere proposto il trattamento cronico con analgesia spinale con soli morfincici mentre è necessario ricorrere a diversi tipi di associazioni farmacologiche.

La somministrazione di una miscela di farmaci, i cui effetti non si antagonizzano, può, infatti, avere effetto additivo (effetto prodotto pari alla sommazione degli effetti dei singoli farmaci), di potenziamento (farmaco che a un dato dosaggio non ha alcun effetto ma è in grado di incrementare la potenza di un 2° farmaco) o sinergico (effetto prodotto maggiore della somma degli effetti dei singoli farmaci), e può limitare gli effetti collaterali perché ciascun farmaco è utilizzato a dosaggi più bassi.

La comparazione dei dati, derivanti da studi condotti per valutare l'efficacia analgesica dopo somministrazione di oppioidi per via epidurale o subaracnoidea o intracerebro-ventricolare, suggerisce pari efficacia delle diverse vie di somministrazione (il sollievo dal dolore è risultato eccellente nel 58-75% dei pazienti trattati). Sono stati condotti anche trials clinici per valutare l'efficacia della somministrazione spinale di soli oppioidi oppure di oppioidi in associazione ad altri farmaci, la combinazione di oppioidi ad analgesici non-oppioidi e talora ad anestetici locali è risultata più efficace in particolare per il controllo del dolore neuropatico o di tipo acuto, i dati non sono comprensivi, però, della tossicità legata a questi tipi di associazioni ⁶¹.

Si ricorda che è oggetto di consenso informato ogni somministrazione di farmaci per via spinale non conforme alla scheda informativa approvata dal Ministero della Sanità.

Allegato 8 - Neurolesione*Indicazioni per neurolesioni*

La terapia neurolesiva si propone, agendo a diversi livelli del sistema nervoso, di abolire la trasmissione dell'impulso nocicettivo attraverso la distruzione irreversibile delle vie nervose centrali o periferiche tramite l'utilizzo di mezzi meccanici, chimici o fisici.

Essa è indicata sia nel trattamento del dolore cronico benigno (trattamenti neurolesivi percutanei nella nevralgia trigeminale) sia nel dolore cronico di tipo oncologico. Non trova indicazione invece nei dolori di tipo non nocicettivo, quale il dolore centrale e quello da deafferentazione, che traggono origine dall'anomala attività dei neuroni centrali o da una lesione anatomica del sistema nervoso centrale o da modificazioni morfofunzionali in seguito a deafferentazione (per esempio sindrome talamica, dolore da arto fantasma), in quanto in queste situazioni viene a mancare il substrato fisiopatologico (nocicezione) che risponde a tale tipo di trattamento⁶².

Le tecniche neurolesive oggi più utilizzate nel dolore cronico maligno sono la cordotomia cervicale percutanea e il blocco neurolitico del plesso celiaco. Nel dolore cronico maligno vi sono alcune tipologie di dolore che non sempre rispondono efficacemente alla terapia farmacologica. I pazienti affetti da dolori di tipo neurogenico dovuti a infiltrazione dei plessi nervosi da parte di una massa neoplastica (plesso lombo sacrale nei tumori del basso addome e plesso brachiale nei tumori dell'apice polmonare) o da dolori che hanno un andamento temporale di tipo incidente (per esempio metastasi ossee associate a fratture patologiche, crolli vertebrali, dolori viscerali di tipo colico) sono poco responsivi alla terapia farmacologica. In questi pazienti, che costituiscono il 20-25% dei casi⁶³, è indicato il ricorso anche precoce a metodiche antalgiche neurolesive.

Esse comportano la lesione permanente di una struttura nervosa connessa con il sistema nocicettivo, al fine di interrompere il passaggio della sensazione dolorosa.

Abbiamo già precisato come, data la complessità dei meccanismi alla base della percezione ed elaborazione del dolore, non possa alcuna tecnica da sola permettere un completo e definitivo sollievo dal dolore in situazioni complesse e dinamiche quali quelle del cancro. È, però, possibile individuare stadi della malattia e tipologie algiche ove la neurolesione può aiutare a ridurre il carico farmacologico sì da limitarne gli effetti negativi e permettere anche una migliore compliance del paziente alle cure della palliazione.

Per migliorare i risultati bisogna attenersi ad alcune importanti regole:

- precisione nella diagnosi algologica giacché non tutti i tipi di dolore sono responsivi alle lesioni;
- sede ben identificata in un unico distretto topografico.

In questi casi l'indicazione va posta sia allorché ogni altra strategia risulti insoddisfacente nel controllo del dolore, sia quando il costo in termini di effetti collaterali sia eccessivo.

Le principali tecniche neurolesive sono:

- 1) neurolisi spinale (peridurale, subaracnoidea);
- 2) neurolisi del plesso celiaco e dei nervi splancnici;
- 3) neurolisi del plesso ipogastrico superiore;
- 4) termorizotomia trigeminale;

- 5) cordotomia cervicale percutanea;
- 6) DREZ;
- 7) NALP.

NEUROLISI DEL PLESSO CELIACO E DEI NERVI SPLANCNICI

Il plesso è formato da 2 a 4-5 gangli per ciascun lato dell'aorta. Questi sono collocati immediatamente sotto il punto d'origine dell'asse Celiaco dell'aorta, abitualmente di fronte al 3° medio o inferiore della I vertebra lombare, all'esterno del peritoneo, davanti ai pilastri del diaframma.

A esso afferiscono:

— fibre simpatiche pregangliari del tratto T5-T12 provenienti dai gangli splancnici, che contraggono sinapsi con i nervi postganglionari;

— fibre simpatiche postganglionari dai gangli lombari;

— fibre parasimpatiche pregangliari.

Ricevono afferenze dai visceri addominali: stomaco, fegato, colecisti e vie biliari, pancreas, piccolo-grosso intestino fino al trasverso.

A esso competono le funzioni regolatrici del tono vasale addominale e della sensibilità viscerale. Esso può essere aggredito per via anteriore o posteriore.

Il blocco neurolitico del plesso celiaco trova, invece, indicazione in tutti quei pazienti affetti da tumori dell'alto addome (pancreas, fegato, colecisti, vie biliari) in cui il dolore deriva dal coinvolgimento delle afferenze nervose che da questi visceri convergono sui gangli del plesso celiaco. In questi pazienti, il blocco si è dimostrato in grado di abolire il dolore fino alla morte del paziente nel 10-24% dei casi quando utilizzato da solo e nell'80-90% dei casi quando associato ad altri trattamenti (farmacologici, chemio o radioterapici)⁶⁴. Questi dati mettono in discussione la precedente indicazione all'utilizzo del blocco neurolitico del plesso celiaco nei soli casi in cui il dolore viscerale, di tipo celiacale, non fosse controllato dalla terapia farmacologica. È stato, infatti, recentemente dimostrato che una sua precoce esecuzione risulta più efficace di una tardiva. L'esecuzione nelle prime fasi di manifestazione della sintomatologia dolorosa è importante perché in queste fasi il dolore è verosimilmente ancora strettamente viscerale. Se accanto al dolore viscerale celiacale è presente anche una quota di dolore somatico, dovuto al progressivo coinvolgimento di nuove strutture viscerali e somatiche da parte del tumore, il blocco porterà a un'abolizione parziale del dolore, quello dovuto alla sola componente viscerale. In questi casi, inoltre, l'esecuzione del blocco determina un pain relief di breve durata. L'analgesia risulta completa solo quando il dolore risparmia le strutture extraviscerali.

Per quanto riguarda le complicanze correlate al blocco, esse sono per lo più transitorie e di breve durata e sono dovute alla denervazione simpatica (ipotensione 36% dei casi, diarrea 44% dei casi) o all'irritazione di strutture vicine (dolore locale, dolore alla spalla, disestesia, danneggiamento dell'eiacu-

lazione, paralisi diaframmatica, pneumotorace). La complicanza più grave e invalidante per il paziente è rappresentata dall'insorgenza di paraplegia. Fino a oggi in letteratura sono stati riportati 11 casi (8 con la tecnica retrocrurale di Moore e 3 con la tecnica transaortica di Ischia). La causa della paraplegia non è ancora chiara; comunque, si ritiene fondamentale l'impiego della fluoroscopia durante l'esecuzione del blocco per seguire passo a passo la traiettoria dell'ago e individuare la probabile diffusione del neurolitico una volta raggiunto il target prefissato ⁶⁵.

Si raccomanda che ogni metodica neurolesiva avvenga nell'ambito di un corretto percorso diagnostico-terapeutico; tali metodiche devono essere eseguite in centri qualificati da operatori esperti, in condizioni di sicurezza tali da garantire la più bassa incidenza di errori tecnici e procedurali, ascrivibili alle metodiche stesse.

NEUROLISI DEL PLESSO IPOGASTRICO SUPERIORE

Il plesso è situato nel retroperitoneo davanti alla porzione inferiore del corpo di L5 e porzione superiore della I sacrale. Da esso discendono i nervi ipogastrici destro e sinistro che raggiungono il plesso inferiore. Esso riceve le afferenze dal sigma, giunzione retrosigmoidea, dai plessi ureterali, testicolari (o ovarici) e dalle arterie liaca comune e interna. Le fibre del simpatico conducono anche la sensibilità dagli organi intrapelvici.

La neurolisi del plesso ipogastrico superiore trova indicazione nelle algie che accompagnano le lesioni intrapelviche secondarie o invasività tumorale o sequele postchirurgiche o postattiniche. L'efficacia clinica è riferita nel 70% circa dei casi. La quota resistente è attribuibile alla componente somatica che risponde poi bene agli oppioidi.

CORDOTOMIA PERCUTANEA CERVICALE

La cordotomia cervicale percutanea provoca, attraverso una termolesione a radiofrequenza, l'interruzione del fascio spino-talamico laterale, la principale via di conduzione dello stimolo nocicettivo a livello midollare. Essa produce analgesia profonda al pizzicotto nell'emisoma controlaterale alla lesione ed è in grado di controllare ogni tipo di dolore nocicettivo (somatico, viscerale, cutaneo o neurogenico), sia continuo che incidente, fino alla morte nell'80% dei pazienti trattati ⁶⁶. Il risultato antalgico si accompagna a una serie di effetti collaterali la cui incidenza è strettamente correlata all'esperienza dell'operatore. Le sequele permanenti sono essenzialmente rappresentate da disturbi motori (paresi nel 0-15% dei casi a seconda delle diverse casistiche), ritenzione urinaria (2-18% dei casi), alterazioni della funzionalità respiratoria, morte (0-5% dei casi).

La cordotomia è indicata nelle sindromi dolorose neoplastiche (sindrome Pancoast, dolore costo-pleurico, plessopatia lombosacrale) in cui il dolore, oltre

a riconoscere un meccanismo fisiopatologico di tipo nocicettivo e un pattern temporale di tipo incidente, sia prevalentemente unilaterale e richieda un rapido incremento della dose di farmaci analgesici. È invece controindicata in tutti i pazienti affetti da dolore cronico non oncologico, e quindi con normale aspettativa di vita, per il pericolo di provocare una sindrome da deafferentazione a esordio tardivo. La fase migliore della malattia in cui eseguire la cordotomia è quella in cui il paziente presenta ancora un buon performance status e in cui la nocicezione è ancora unilaterale, in quanto in queste condizioni la cordotomia cervicale è in grado di eliminare la quasi totalità del dolore garantendo un reale beneficio al malato. Nella fase terminale della malattia neoplastica, durante la quale la diffusione ad altre strutture rende inevitabile il ricorso ad una complessa terapia polifarmacologica, la cordotomia perde gran parte della sua utilità. Quando il dolore è bilaterale la metodica trova indicazione solo se l'abolizione della nocicezione su un emisoma riesce realmente a produrre un risparmio farmacologico nel trattamento del dolore residuo nell'altro emisoma.

NEUROLISI DELL'IPOFISI (NALP)

Introdotta da Morica nel 1968 ⁶⁷, è stata praticata su migliaia di pazienti in tutto il mondo. Nacque dall'osservazione che dopo ipofisectomia vi era un sollievo dal dolore nei tumori ormono-dipendenti.

L'intervento consiste nell'introduzione di una sostanza neurolitica (etanolo) nella sella toracica, con uno o più aghi, per via rinotrasfenoidale. L'ipotesi è che agisca a livello ipotalamico sulle vie del dolore, con incremento dell'attività neuronale inibitoria. Nonostante i risultati molto soddisfacenti riportati da quasi tutti gli Autori, tale pratica è stata abbandonata sia per l'incertezza ancora esistente sulle modalità d'azione sia per i suoi effetti collaterali. Al contrario viene rivalutata da Autori giapponesi che hanno presentato buoni risultati anche utilizzando microdosi di alcool (1.0 ml), con conseguenti trascurabili complicanze ⁶⁸.

Tale metodica può trovare indicazione nei dolori con carattere «sordo» e sede multifocale.

DREZ

Tecnica studiata per risolvere il problema dell'attassia secondaria a completa denervazione radicolare. Grazie alla separazione delle fibre di grosso diametro da quelle di piccolo all'ingresso della radice posteriore nel midollo, un'incisione ventrale consente l'interruzione delle fibre dolorifiche lasciando intatte quelle propriocettive e della sensibilità tattile.

Data l'estensione della lesione anche al 2° neurone, essa è efficace anche nei dolori da deafferentazione ⁶⁹.

Trova indicazioni nei dolori conseguenti ad avulsione dei plessi nervosi, lesioni della cauda equina,

traumatiche del midollo, postamputazione, postattinici.

La tecnica di lesione può essere a radiofrequenza a laser CO₂; essa è preceduta, abitualmente, da una laminectomia. Può usarsi anche una tecnica microchirurgica (MDT) più selettiva.

Sono complicanze possibili con la metodica: ipotonìa, ipostenìa, parestesie e insorgenza di dolori in altre sedi.

Allegato 9 - Radioterapia

Le metastasi ossee si sviluppano e sono frequenti in numerose forme tumorali avanzate e sono responsabili di diverse complicanze che incidono negativamente sulla qualità di vita di questi pazienti.

Sono più frequenti nelle neoplasie maligne a partenza dalla mammella, prostata, polmone, rene e tiroide.

Le complicanze associate alle metastasi ossee riguardano più di frequente la presenza di dolore, di ipercalcemia e di fratture patologiche.

La patologia algica è intensa e invalidante e condiziona le attività quotidiane.

È un dolore sordo, continuo, che si accentra con il movimento (dolore «incident») ed è spesso resistente alla terapia.

In un paziente neoplastico trattato con protocollo analgesico (scaletta terapeutica OMS) la presenza di un dolore acuto (breakthrough pain) deve far aspettare in 1° istanza la presenza di metastasi ossee.

Le metastasi sono di solito multiple e interessano diversi segmenti scheletrici contemporaneamente. La localizzazione metastatica al rachide può portare a compressione midollare e sindrome della cauda equina (intervento urgente di decompressione/stabilizzazione). È stato dimostrato che l'attivazione degli osteoclasti è alla base del processo di sviluppo e progressione delle metastasi ossee anche se, più raramente, è possibile che si verifichi un processo di neof ormazione di tessuto osseo (attività osteoblastica).

In questa fase, è importante che ci sia coordinamento tra tutti gli specialisti che si occupano del paziente oncologico (radioterapista, oncologo, specialista in terapia del dolore).

Sono a disposizione indagini diagnostiche classiche (scintigrafia, TAC, RMN) e nuovi marker biochimici del metabolismo osseo (molecole della piridolona).

Nel 75-80% dei pazienti con metastasi ossee è presente una sintomatologia dolorosa importante e invalidante.

Il dolore è legato soprattutto al coinvolgimento dei recettori periostali (ingrandimento massa tumorale, edema infiammatorio).

Più recentemente si è evidenziato il ruolo dei mediatori «chimici» nella genesi del dolore (produzione/liberazione di prostaglandine, peptidi, ioni potassio).

Questi mediatori sensibilizzano ulteriormente i nocicettori periostali e ne abbassano la soglia di stimolazione. Il trattamento convenzionale della malattia ossea metastatica prevede l'impiego di radioterapia sulle sedi ossee interessate in associazione a un trattamento sistemico (ormono e chemioterapia) e a una terapia di supporto con analgesici⁷⁰.

La radioterapia può essere effettuata anche su grandi campi (hemibody irradiation). Recentemente notevoli successi sembra ottenere la terapia radiometabolica. Vengono somministrati radiofarmaci osteotropi marcati con radionuclidi β-emittenti in grado di determinare una elevata irradiazione locale.

Allegato 10 - Chirurgia

L'area di interesse chirurgico nel controllo del dolore oncologico riguarda il trattamento del dolore associato alle metastasi ossee e alle fratture patologiche. Esistono pochi dati derivanti da trial, basati sull'evidenza, che supportano l'uso delle tecniche di chirurgia radicale, in particolare delle procedure neuroablative più aggressive per il controllo del dolore oncologico intrattabile.

Il controllo del dolore attraverso l'impianto profilattico di osso lungo o la decompressione della spina collassata^{71, 72} sta assumendo un significato rilevante. Tecniche nuove ed approcci meno invasivi (per esempio la TEM: microchirurgia transnasale endoscopica) o il controllo multidisciplinare dei pazienti con dolore oncologico sembrano avere maggiore efficacia nel controllo del dolore. L'adozione e l'adesione a restringere i criteri di operabilità della chirurgia oncologica può influenzare il tipo di trattamento necessario al controllo del dolore cronico oncologico postchirurgico⁷³.

L'approccio palliativo

GESTIONE DELLA FASE TERMINALE

Si raccomanda che il trattamento del dolore cronico oncologico in fase terminale si integri con il sistema delle cure palliative, che si imperniano sul principio della continuità e globalità dell'assistenza, in un modello che integra le cure intra ed extraospedaliere (domicilio, hospice, day-hospital, consulenze ambulatoriali), secondo modelli organizzativi in via di formazione in numerose regioni italiane.

La medicina palliativa è una medicina che va oltre la medicina basata sull'uso dei farmaci essa è capacità di porsi dinanzi al paziente, è capacità di capire, di acquistare la fiducia del paziente, di dargli sicurezza, di dare e ricevere qualcosa di molto importante nell'assistere l'uomo che soffre, è vera comunicazione. L'interazione tra medico-paziente e ambiente (o unità di cura) è fondamentale per il raggiungimento di determinati obiettivi. La medicina palliativa è assistere il paziente oncologico tenendo conto dei bisogni reali del paziente, essa ha lo scopo di migliorare

la qualità di vita residua del paziente, è riabilitazione non solo fisica ma soprattutto emozionale (il paziente oncologico è una persona che ha bisogno di speranza, di fiducia, che cerca sicurezza), ma è anche medicina rigorosa che ripone gran cura in tutto ciò che si sa essere in grado di incrementare la qualità di vita del paziente, si pone il raggiungimento di obiettivi (pur sempre modificabili) fissati in accordo con le

necessità del paziente, è una medicina che non impone ma allo stesso momento prevede interventi mirati e calibrati, capaci di tenere in considerazione lo stato clinico, mentale, emozionale del paziente inserito nella sua cultura e nel suo ambiente, che si mette in discussione ogni giorno (medicina dinamica) e che monitorizza i risultati occupandosi dei pazienti in maniera continuativa.