

Non tutti i dolori sono uguali: il dolore episodico intenso nei pazienti oncologici. Un caso clinico

MARCO GUNNELLINI¹

¹Oncologia Medica, USL Umbria 1, Gubbio (PG).

Pervenuto il 12 novembre 2018.

Riassunto. Tra il 40 e l'80% dei pazienti oncologici presentano dolore episodico intenso. Alcune formulazioni di fentanil rappresentano un'opzione valida nel trattamento di questo sintomo. Riportiamo qui il caso di un nostro paziente in cui l'integrazione precoce del servizio di cure palliative ha consentito una gestione del dolore oncologico.

Parole chiave. Cure palliative precoci, dolore episodico intenso, dolore oncologico.

Not all pains are the same: breakthrough pain in cancer patients. A case report.

Summary. Between 40 and 80% of cancer patients experience breakthrough pain. Some fentanyl formulations represent a good option to handle this symptom. We report the case of one of our patients where early integration of palliative care service consented an optimal management of cancer pain.

Key words. Breakthrough pain, cancer pain, early palliative care.

Introduzione

Il dolore è un sintomo molto frequente in oncologia. Circa l'84% dei pazienti oncologici nel corso della propria storia clinica presenta dolore moderato-severo¹. La prevalenza e l'intensità del sintomo aumentano nelle neoplasie avanzate-metastatiche¹. Gli oppioidi forti come morfina, ossicodone e fentanil costituiscono la pietra angolare nel trattamento di mantenimento del dolore cronico severo². Nonostante una buona analgesia di fondo, frequentemente possono verificarsi delle riacutizzazioni di elevata intensità del dolore. L'espressione "breakthrough pain" (BTP) o "dolore episodico intenso" (DEI) è stata coniata per la prima volta nel 1989 per descrivere una riacutizzazione transitoria che si verifica in presenza di un dolore cronico adeguatamente controllato³. Successivamente, sono state proposte numerose altre definizioni⁴. Il BTP, nei diversi setting di cura⁵, presenta una prevalenza variabile tra il 40 e l'80%⁶. Per la sua diagnosi, a oggi, non esiste uno strumento diagnostico affidabile e validato⁷. Samolsky Dekel et al.⁸ hanno recentemente elaborato uno strumento, il IQ-BTP, per identificare la probabilità di BTP (alta, intermedia o bassa) nei pazienti con dolore cronico. Il BTP può essere provocato da alcune azioni del paziente (movimento o tosse) o può verificarsi senza una causa apparente. Numerosi fattori quali l'età, il sesso, la sede della neoplasia o i trattamenti in atto possono influenzare il numero di episodi, l'intensità o la prevedibilità del BTP⁹. Con le caratteristiche di un'azione rapida e di una breve durata, i rapid-onset-opioids (ROO) rappresentano un'opzione ottimale nel trattamento del dolore episodico intenso¹⁰.

Caso clinico

D.H. è un uomo di 51 anni, ex fumatore (circa 20 sigarette/die fino a 3 anni prima), che, per una epigastralgia persistente, a giugno 2015 aveva effettuato una endoscopia digestiva superiore. Nel corso dell'esame era stato effettuato un campionamento biotipico di una neoformazione ulcero-vegetante dell'angulus (adenocarcinoma di tipo intestinale). La stadiazione TC non documentava diffusione ematogena o linfonodale di malattia (figura 1); il CEA (3,3 ng/ml) e il Ca19,9 (2,3 UI/ml) risultavano nella norma.

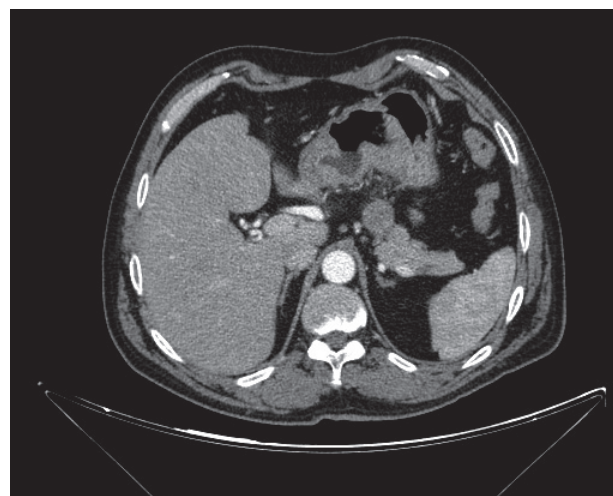


Figura 1. TC pre-operatoria (luglio 2015).

Il paziente è giunto per la prima volta alla nostra osservazione a luglio 2015, inviato dai colleghi della chirurgia dopo intervento di gastrectomia totale, colecistectomia e linfadenectomia D2 allargata. L'esame istologico del pezzo operatorio confermava la diagnosi di adenocarcinoma di tipo intestinale G2 infiltrante fino alla sottosierosa inclusa; erano presenti embolizzazione veno-linfatica e permeazione perineurale nonché metastasi in 3 su 31 linfonodi; i margini e l'HER2 risultavano negativi (pT3, pN1, R0) (figura 2A e 2B). Alla visita di presa in carico le condizioni generali del paziente erano ottime (PS ECOG: 0) sebbene, in anamnesi, fossero presenti una sindrome coronarica acuta (NSTEMI antero-laterale) trattata con PTCA e stenting nel 2012, una familiarità per patologia cardiovascolare (padre deceduto per ictus ischemico e madre per IMA), una pregressa epatite B (antiHBcAg positivi, anti-HBsAg a bassissimo titolo) e una iperlipidemia di tipo IIa. Si decideva pertanto di

somministrare un trattamento monochimioterapico adiuvante con capecitabina (8 cicli della durata di 21 giorni ciascuno).

Alla rivalutazione del marzo 2016 (figura 3A) è comparsa una formazione ovalare di 53x28 mm in sede precavale-retrocefalopancreatica con enhancement contrastografico e intenso segnale metabolico (figura 3B). I marker neoplastici risultavano nella norma (CEA: 2,4 ng/ml, Ca19,9: 18,6 UI/ml). Il paziente, asintomatico, è stato trattato con RT concomitante a capecitabina (dose totale 45 Gy in 25 frazioni da 1,8 Gy ciascuna).

Alla rivalutazione metabolica erano lievemente ridotte le dimensioni e l'indice di uptake delle note linfadenopatie patologiche, pertanto il paziente iniziava follow-up.

Il quadro clinico è risultato stazionario fino all'ottobre 2017 quando, in seguito a un trauma stradale, è comparso dolore lombare continuo di intensità 9/10 NRS, con esacerbazione all'assunzione dell'ortostatismo

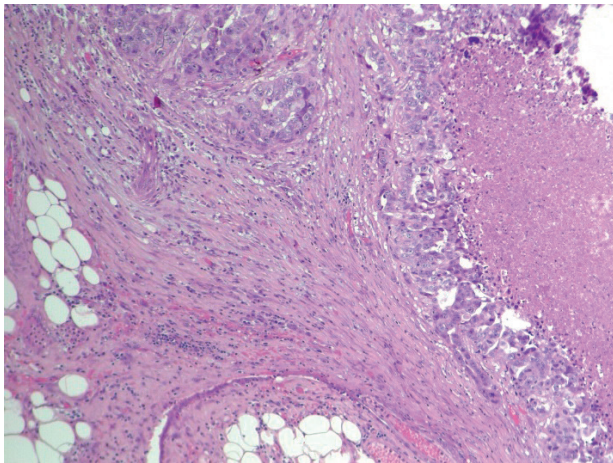


Figura 2A. Sezione di tessuto tumorale del pezzo operatorio (ematoxilina-eosina).

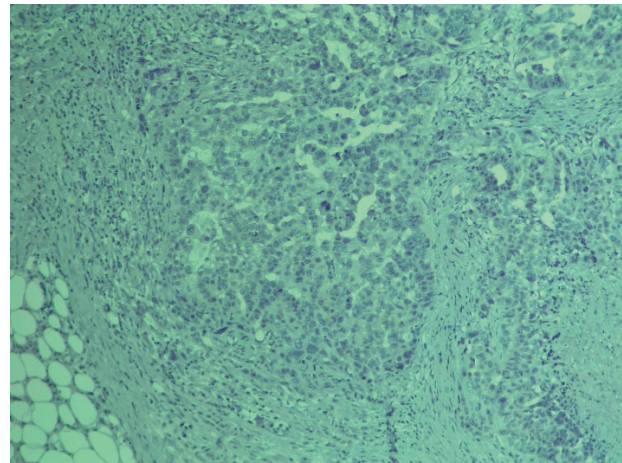


Figura 2B. Immunoistochimica per la ricerca di HER2 nel preparato istologico.

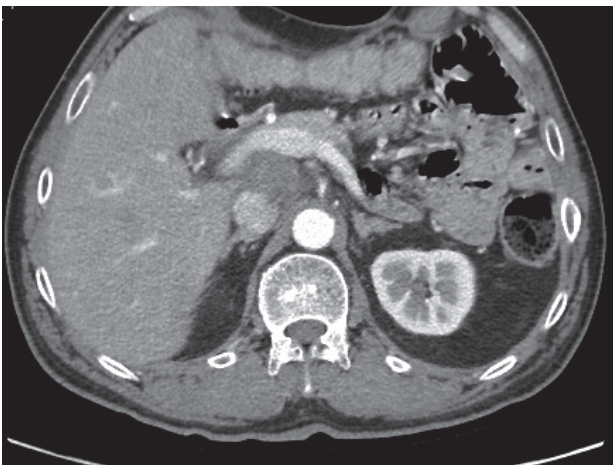


Figura 3A. Recidiva linfonodale alla prima rivalutazione TC (marzo 2016).

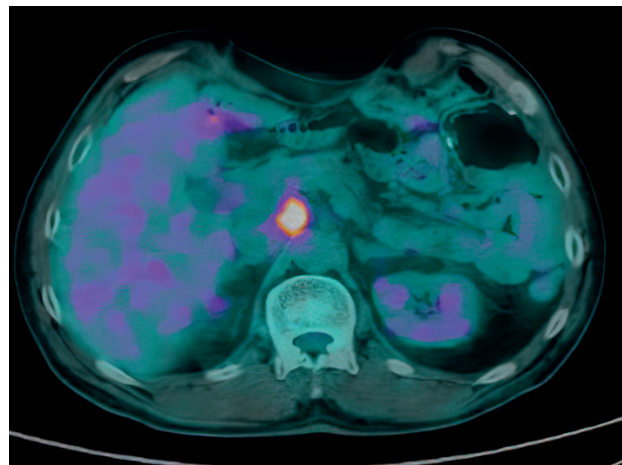


Figura 3B. Intensa attività metabolica a livello della recidiva linfonodale identificata alla TC (aprile 2016).

e irradiazione metamERICA all'emitORACE sinistro. Gli accertamenti strumentali documentavano un crollo vertebrale di L1, una iniziale compressione della superficie anteriore del sacco durale e una progressione linfonodale retroperitoneale (figura 4A, 4B e 4C). Il dolore era controllato con ossicodone/naloxone 20/10 mg bid, pregabalin 75 mg bid, desametasone 8 mg/die e riposo a letto (3/10 NRS). In data 30.11.2017 è stata effettuata stabilizzazione vertebrale con viti peduncolari e barre di titanio.

Nel postoperatorio, per la persistenza di dolore lombare (3/10 NRS in clinostatismo, 8/10 NRS in ortostatismo) la posologia dell'ossicodone è stata progressivamente incrementata fino a 60 mg bid con netto miglioramento del controllo del dolore lombare (0/10 NRS in clinostatismo, 2/10 NRS in ortostatismo) ma con comparsa di sonnolenza, instabilità posturale e allucinazioni. Alla riduzione del dosaggio dell'oppioide (30 mg bid) si è assistito a un miglioramento del quadro neurologico ma a un nuovo peggioramento della sintomatologia dolorosa (1/10 NRS in clinostatismo, 6/10 NRS in ortostatismo). Nel sospetto di compressione da parte delle linfoadenopatie patologiche retroperitoneali sulle radici nervose del plesso lombare, è stata proposta RT a scopo sintomatico-palliativo. Il paziente, nonostante la somministrazione preventiva di morfina cloridrato 10 mg sc, non è riuscito a effettuare il trattamento a causa del dolore avvertito negli spostamenti verso l'ospedale e l'impossibilità di mantenere la posizione corretta durante l'irradiazione.

Il paziente, nonostante la somministrazione preventiva di morfina cloridrato 10 mg sc, non è riuscito a effettuare il trattamento a causa del dolore avvertito negli spostamenti verso l'ospedale e l'impossibilità di mantenere la posizione corretta durante l'irradiazione. È stata posta diagnosi di DEI. Alla terapia in atto è stato pertanto associato fentanil sublinguale (SL). Dopo titolazione della dose, si è raggiunto un dosaggio efficace di 400 mcg. Tale trattamento ha consentito un controllo ottimale della sintomatologia dolorosa (1/10 NRS in clinostatismo, 3/10 NRS in ortostatismo). A gennaio 2018 il paziente è stato trattato con RT su linfonodi peripancreatici (dose totale 20 Gy, dose singola 4 Gy) ed è stato iniziato trattamento chemioterapico di prima linea con FOLFOX4 con contestuale attivazione del servizio di cure palliative domiciliari.

Nonostante una buona risposta terapeutica (figura 5) e una stabilità del quadro vertebrale (figura 6), si è assistito a un nuovo peggioramento della sintomatologia algica lombare (6/10 NRS indipendentemente dalla posizione). Su indicazione della palliativista, l'ossicodone è stato sostituito con fentanil TD 100 mcg/h. In questa fase il fentanil SL consentiva un controllo del dolore solo per un paio d'ore (assenza di dolore episodico intenso) ed è stato sostituito da morfina solfato a rapido rilascio 30 mg al bisogno che consentiva un effetto analgesico più prolungato e costante.

Per il progressivo decadimento delle condizioni cliniche generali (inappetenza, astenia e calo ponderale, PS ECOG 2) è stato deciso di interrompere temporaneamente la chemioterapia.



Figura 4A. Crollo vertebrale post-traumatico alla rivalutazione TC (ottobre 2017).



Figura 4B. Crollo vertebrale con evidenza di iniziale compressione midollare alla RMN (novembre 2017)

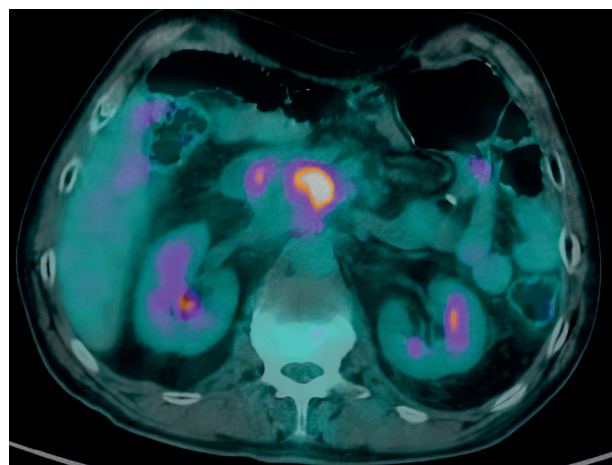


Figura 4C. Intensa attività metabolica a carico della recidiva linfonodale alla PET (novembre 2017).

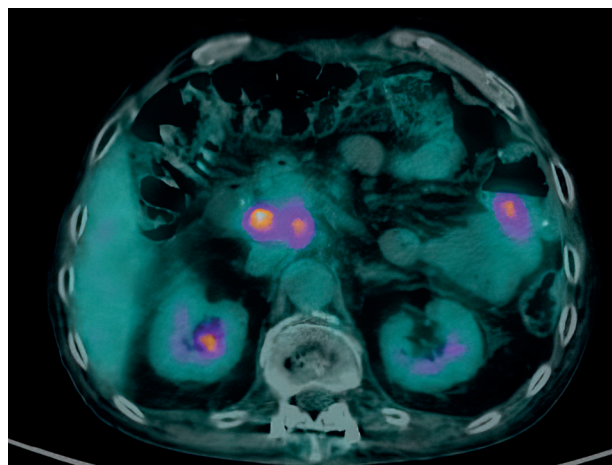


Figura 5. Buona risposta terapeutica alla rivalutazione PET durante FOLFOX (giugno 2018).

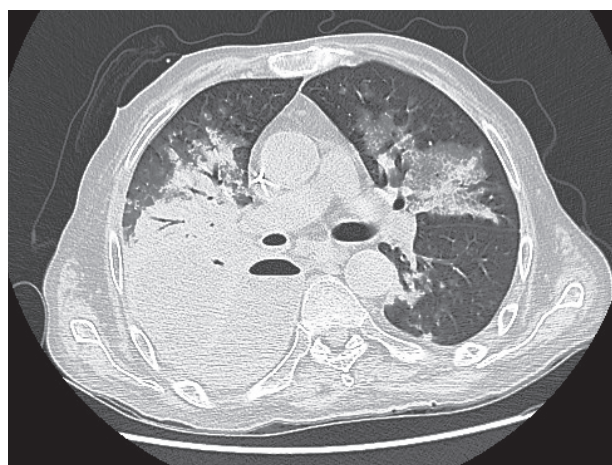


Figura 6. Quadro RMN immo-
dificato rispetto al controllo post-
neurochirurgico (giugno 2018).

Figura 7. Infezione opportunisti-
ca a focolai multipli con empiema
pleurico destro (settembre 2018).

Al controllo di settembre 2018 il paziente si è presentato apiretico ma dispnoico ed è stato ricoverato. Alla TC è emersa la presenza di polmonite opportunistica a focolai multipli ed empiema pleurico destro (figura 7). Nonostante la terapia antibiotica ad ampio spettro e il tentativo di drenaggio della raccolta purulenta, il paziente è deceduto pochi giorni dopo.

Discussione e conclusioni

Le morfina e l'ossicodone a rapido rilascio sono da sempre molto utilizzati nel trattamento del dolore. Tuttavia, per le loro caratteristiche farmacocinetiche, presentano dei limiti nella gestione del BTP. Il relativo ritardo nell'onset di azione (oltre un'ora) nonché l'eccessiva durata dell'effetto (4-6 ore) di queste formulazioni può infatti determinare uno scarso controllo del BTP unitamente a un aumento degli effetti collaterali quali per esempio la sedazione. I ROO sono formulazioni a base di fentanil (transmucosali, buccali, sublinguali o intranasali) caratterizzati da un rapido effetto e una breve durata che hanno dimostrato la propria efficacia rispetto alla morfina orale o al placebo in presenza di BTP¹¹. Il loro utilizzo è raccomandato in pazienti che ricevono un dosaggio di oppioidi di base almeno equivalente a 60 mg di morfina solfato. Analogamente a quanto avviene per il trattamento del dolore cronico, anche nel BTP si rende necessaria una titolazione della dose del farmaco¹². Ogni ROO possiede caratteristiche peculiari, tuttavia non esistono studi di confronto diretto che abbiano valutato efficacia, sicurezza o esatta posologia delle diverse specialità³. Pertanto, sono spesso la preferenza del paziente e la sua familiarità con la via di somministrazione a guidare la scelta del farmaco. In questo contesto, le formulazioni orali sono quelle generalmente più utilizzate. Nel corso della storia clinica del paziente oncologico, le caratteristiche del dolore possono subire delle importanti modificazioni e spesso si rende necessario un aggiustamento della terapia antalgica. Come evidenziato nel nostro paziente, la scelta del farmaco corretto

è cruciale nella gestione del dolore oncologico. Se non è adeguato il trattamento del BTP con morfina od ossicodone a rapido rilascio non lo è altrettanto l'utilizzo di un ROO nel dolore cronico. Inoltre, 4 oncologi su 10 non si considerano completamente confidenti nella scelta dell'appropriata terapia per il dolore oncologico; ciò comporta spesso un ritardo tra la diagnosi iniziale di BTP e il suo trattamento¹³. Pertanto, per garantire la migliore gestione del dolore nel paziente oncologico, in particolare in quello con malattia avanzata, è spesso indispensabile l'integrazione con il servizio di cure palliative (SCP)^{14,15}. Il timing migliore e le modalità di assistenza (ambulatoriale o domiciliare) del SCP potranno essere oggetto di futuri studi dedicati.

Dichiarazioni: questo lavoro è stato realizzato grazie a un contributo non vincolante di Kyowa Kirin.

Conflitto di interessi: l'autore percepisce diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico. Occasionalmente, accetta di essere intervistato da aziende nell'ambito di ricerche di mercato. Nell'ultimo anno è stato ospite di Angelini in occasione del congresso SICP.

Bibliografia

1. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessel AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-49.
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68.
3. Janknegt R, van den Beuken M, Schiere S, et al. Rapid acting fentanyl formulations in breakthrough pain in cancer. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2018; 25: e2.
4. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010; 149: 476-82.
5. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, et al.; IOPS MS study group. Breakthrough cancer pain: preliminary data of the Italian Oncologic Pain Multisetting Multicentric Survey (IOPS-MS). *Adv Ther* 2017; 34: 120-35.

6. Deandrea D, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 57-76.
7. Sperlinga R, Campagna S, Berruti A, et al. Alberta breakthrough pain assessment tool: a validation multicentre study in cancer patients with breakthrough pain. *Eur J Pain* 2015; 19: 881-8.
8. Samolsky Dekel BG, Remondini F, Gori A, Vasarri A, Di Nino G, Melotti RM. Development, validation and psychometric properties of a diagnostic/prognostic tool for breakthrough pain in mixed chronic-pain patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 141: 23-9.
9. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, et al.; IOPS-MS Study Group. Factors influencing the clinical presentation of breakthrough pain in cancer patients. *Cancers* 2018; 10: pii: E175.
10. Yen TY, Chiou JF, Chiang WY, et al. Proportional dose of rapid-onset opioid in breakthrough cancer pain management; an open-label, multicenter study. *Medicine* 2018; 97: e11593.
11. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol* 2011; 80: 460-5.
12. Wordliczek J, Kotlińska-Lemieszek A, Leppert W, et al. Pharmacotherapy of pain in cancer patients recommendations of the polish association for the study of pain, polish society of palliative medicine, polish society of oncology, polish society of anesthesiology and intensive therapy and association of polish surgeons. *Pol Przegl Chir* 2018; 90: 55-84.
13. O'Hagan P, Mercadante. Breakthrough cancer pain; the importance of the right treatment at the right time. *Eur J Pain* 2018; 22: 1362-74.
14. Gunnellini M, Cavalli L, Minelli L, et al. Early palliative care for early breakthrough cancer pain treatment. *AIOM Annual meeting* 2018: M02.
15. Wang N, Dong Y, Zhao L, Zhao H, Li W, Cui J. Factors associated with optimal pain management in advanced cancer patients. *Curr Probl Cancer* 2018; pii: S0147-0272(18)30106-5.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Marco Gunnellini
Oncologia Medica USL Umbria 1
PO Gubbio Gualdo Tadino
Largo Unità d'Italia 1
06024 Gubbio (Perugia)
E-mail: marco.gunnellini@uslumbria1.it