
Breast cancer:
dolore iatrogeno nelle pazienti
con cancro della mammella
durante il trattamento
oncologico e nelle *survivors*

Federica Aielli e Carla Ida Ripamonti

Realizzazione a cura di

Springer Healthcare Italia Srl
via Decembrio 28, 20137 Milano

Redazione

Elena Bernacchi
Maddalena Castelli
Massimo Chiesa
Claudio Oliveri

Produzione

Mary Rusconi

©2016 Springer Healthcare Italia Srl

ISBN 978 88 6756 2503

Finito di stampare nel mese di ottobre 2016 da Geca Srl, San Giuliano Milanese (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione peer reviewed.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata con il contributo incondizionato di *Amgen Srl* e *Kyowa Kirin Srl*.

 **Springer Healthcare**

Communications

PROCON2826_AMGCON2825

Breast cancer: dolore iatrogeno nelle pazienti con cancro della mammella durante il trattamento oncologico e nelle survivors

Federica Aielli* e Carla Ida Ripamonti**

* Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila

** SSD Cure di Supporto al Paziente Oncologico, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Scopo di questo tascabile è introdurre medici, infermieri, farmacisti alla valutazione e trattamento del dolore iatrogeno nelle pazienti con tumore della mammella e nelle survivors

INDICE

1. Introduzione	4
2. Il dolore in oncologia	9
3. Valutazione del dolore	13
4. Dolore post-operatorio	19
5. Dolore da chemioterapia	20
6. Dolore da radioterapia	22
7. Dolore da terapia ormonale	24
8. Dolore da mucosite del cavo orale	31
9. Dolore correlato alle terapie di supporto	32
10. Principi di trattamento del dolore	33
11. Terapia farmacologica del dolore nelle pazienti oncologiche	34
12. Trattamento del dolore neuropatico	40
13. Trattamento del dolore episodico intenso	44
14. Dolore nelle survivors	47
15. Bibliografia	49

1. Introduzione

Le pazienti con tumore della mammella in trattamento oncologico attivo o in follow-up presentano sintomi che meritano una valutazione e un trattamento adeguati per una migliore aderenza alle terapie anti-neoplastiche e per una buona qualità di vita.

Nella *Tabella 1* sono riportati i sintomi più frequenti, che ancora oggi spesso non sono trattati adeguatamente nonostante la disponibilità di linee guida internazionali, per esempio per l'emesi acuta e ritardata.

La *Tabella 2* elenca i 5-HT₃ antagonisti, mentre la *Tabella 3* descrive il MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) *scoring system* per l'identificazione dei pazienti oncologici a basso rischio di neutropenia febbrile.

Tabella 1. Sintomi/effetti collaterali nelle pazienti con tumore della mammella in trattamento oncologico attivo o in follow-up e trattamenti

Sintomi/Effetti collaterali	Terapia
FEBBRE ^[1-3]	<p>Leuconeutropenia febbrile:</p> <ul style="list-style-type: none">• GM-CSF se la conta dei neutrofili è $\leq 0,5 \times 10^9/L$ con neutropenia febbrile persistente da più di 7 giorni<ul style="list-style-type: none">- MASCC <i>scoring system</i>[†] ≥ 21 (pazienti a basso rischio di severe complicanze e di mortalità): ciprofloxacina + amoxicillina-acido clavulanico per os- MASCC <i>scoring system</i> < 21 (pazienti ad alto rischio di severe complicanze e di mortalità): aminoglicosidi + ceftazidime o carbapenemi ev• Se è stata individuata la causa della febbre:<ul style="list-style-type: none">- terapia eziologica in base ai risultati degli esami
ASTENIA ^[4-6]	<p>Trattare quando possibile la causa</p> <ul style="list-style-type: none">• Se presente anemia: eritropoietina o trasfusione di concentrato eritrocitario standard• Se presente febbre e/o infezioni: antipiretici \pm terapia antibiotica• Correggere eventuali alterazioni elettrolitiche• Correggere eventuali alterazioni dello stato nutrizionale• Trattare i sintomi concomitanti• Ridurre il numero dei farmaci sedativi o ruotare la via di somministrazione

Sintomi/Effetti collaterali	Terapia
ASTENIA ^[4-6]	Terapia NON farmacologica (evidenze limitate sull'efficacia delle terapie psicosociali) <ul style="list-style-type: none"> • Esercizio fisico possibilmente aerobico • Terapia cognitivo-comportamentale • Psicoterapia • Igiene del sonno • Agopuntura
	Terapia farmacologica (evidenze limitate sull'efficacia delle terapie farmacologiche) <ul style="list-style-type: none"> • Desametasone • Modafinil • Ginseng americano
EMESI ^[7,8]	
Chemioterapia contenente ciclofosfamide + epirubicina o adriamicina	
Emesi acuta	Aprepitant (125 mg per os) o fosaprepitant (150 mg ev) + 5-HT ₃ antagonista* + desametasone (8 mg ev)
Emesi ritardata	Aprepitant (80 mg per os giorni 2-3) [solo nel caso in cui NON si somministra fosaprepitant] oppure Desametasone (8 mg per os giorni 2-3)
CMF (ciclofosfamide orale)	
Emesi acuta	Metoclopramide + desametasone (4 o 8 mg ev) 5-HT ₃ antagonista*
Chemioterapia con basso potere emetogeno (es. docetaxel, paclitaxel, Nab-paclitaxel, trastuzumab, everolimus, lapatinib ecc.)	
Emesi acuta	Desametasone (4 o 8 mg ev) o un antagonista della dopamina o un 5-HT ₃ antagonista*
Emesi ritardata	Solo terapia di salvataggio
Chemioterapia con minimo potere emetogeno (es. vinorelbina, trastuzumab ecc.)	
Emesi acuta	Solo terapia di salvataggio
Emesi ritardata	Solo terapia di salvataggio

Sintomi/Effetti collaterali	Terapia
INSONNIA ^[9,10]	<p>Terapia NON farmacologica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controllare i sintomi (come dolore, nausea e vomito, <i>hot flashes</i>, ansia, depressione) che possono indurre l'insonnia • Controllare la <i>fatigue</i> mediante esercizio fisico lontano dalle ore serali • Terapia cognitivo-comportamentale considerata di scelta per insonnia primaria soprattutto quando cronica (le evidenze mostrano efficacia almeno uguale alla terapia farmacologica, con il vantaggio di miglioramenti del sonno più durevoli nel tempo) • Strategie testate: sono risultati efficaci il rilassamento muscolare, la meditazione, la terapia controllo dello stimolo (riassociare il letto al sonno e non alla sonnolenza, stabilendo un regolare ritmo sonno-veglia), la restrizione del sonno (permanenza a letto solo per la durata del sonno) e più approcci associati, mentre l'igiene del sonno (regole alimentari e fisiche) è poco efficace quando utilizzata da sola <p>Terapia farmacologica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine ipnotiche (flurazepam, temazepam, triazolam) • Benzodiazepine ansiolitiche (lorazepam, clonazepam, oxazepam) • Nuove non benzodiazepine ipnotiche (zolpidem, eszopiclone, zaleplon) con effetti ipnotici più selettivi e specifici e minori effetti residui <p>Nell'insonnia primaria, le evidenze scientifiche mostrano l'efficacia delle benzodiazepine e non benzodiazepine ipnotiche per il trattamento a breve termine. Non vi sono studi circa l'uso a lungo termine. Attenzione allo sviluppo di dipendenza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcuni antidepressivi come trazodone, amitriptilina e mirtazapina sono utili nell'insonnia delle pazienti depresse, ma inducono sedazione residua
HOT FLASHES ^[9,10]	<p>Terapia farmacologica NON ormonale</p> <p>Evidenze scientifiche sono disponibili per i seguenti trattamenti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina ER 37,5 mg/die → 75 mg/die dopo 1 settimana [Effetti collaterali (EC) 1, 2, 3, 4] • Citalopram 20 mg/die (EC 2, 4, 5) • Desvenlafaxina 50 mg/die → 100 mg/die dopo 3 giorni (EC 4, 6, 7) • Gabapentin 300 mg/die → 900 mg/die (EC 7, 8, 9) • Escitalopram 10 mg/die → 20 mg/die dopo 4 settimane se inefficace (EC 3, 4, 9, 10) • Paroxetina 10 mg/die (EC 3, 4, 11) ++ • Depomedrossiprogesterone acetato (DMPA) 400 mg im da ripetere ogni 3-12 mesi se necessario (EC 12, 13) • Megestrol acetato 20-40 mg/die (EC 12, 13) • Pregabalin 50 mg/die → 75 mg x 2/die (EC 7, 8, 12) <p>Effetti collaterali: 1. riduzione appetito, 2. xerostomia, 3. insonnia, 4. nausea, 5. stipsi, 6. vomito, 7. agitazione, 8. sonnolenza, 9. astenia, 10. cefalea, 11. disfunzione sessuale, 12. aumento del peso, 13. trombosi.</p> <p>++ non utilizzare con tamoxifene per possibile < efficacia ormonale</p>

Sintomi/Effetti collaterali	Terapia
HOT FLASHES ^{9,10]}	<p>Terapia complementare e alternativa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitamina E 800 UI/die: considerata una ragionevole opzione anche se efficacia limitata • Fitoestrogeni e soia: le evidenze scientifiche non ne supportano l'uso per trattare <i>hot flashes</i> • Rimedi a base di erbe (<i>Cimicifuga racemosa</i>, <i>Angelica sinesis</i>, <i>Dioscorea villosa</i>, <i>Oenothera biennis</i>): le evidenze scientifiche non ne supportano l'uso per trattare <i>hot flashes</i> <p>Interventi NON farmacologici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agopuntura, rilassamento, aria condizionata, acqua fredda, diete speciali, esercizi, yoga, biofeedback, interventi psicoeducazionali, blocco del ganglio stellato, ipnosi. Non sono disponibili evidenze scientifiche per queste opzioni

⁹Vedi Tabella 3; ¹⁰Vedi Tabella 2.

Tabella 2. 5-HT₃ antagonisti

5-HT ₃ antagonisti	Dose giornaliera	Via di somministrazione
Granisetron	1 mg o 0,01 mg/kg 2 mg 3,1 mg	ev orale transdermica
Ondansetron	8 mg o 0,15 mg/kg 24 mg	ev orale orodispersibile
Palonosetron	0,25 mg	ev
Tropisetron	5 mg 5 mg	ev orale

Tabella 3. MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) scoring system, per l'identificazione dei pazienti oncologici a basso rischio di neutropenia febbrile (mod. da^[3])

MASCC scoring system	
Caratteristiche	Punteggio
Non sintomi secondari alla neutropenia febbrile o sintomi di grado lieve*	5
Non ipotensione (pressione arteriosa sistolica > 90 mmHg)	5
Non malattia polmonare cronica ostruttiva**	4
Neoplasia solida o ematologica ma non precedente infezione fungina#	4
Non disidratazione di grado tale da richiedere fluidi endovena	3
Sintomi secondari alla neutropenia febbrile di grado moderato*	3
Paziente a domicilio	3
Età < 60 anni	2

Lo score massimo è 26; uno score ≥ 21 indica un basso rischio.

* La gravità dovrebbe essere valutata sulla base della scala seguente:

- non sintomi o sintomi lievi (punteggio 5);
- sintomi moderati (punteggio 3);
- sintomi gravi o paziente moribondo (punteggio 0);
- lo score di 1 e lo score di 3 non sono cumulativi.

** Per malattia polmonare cronica ostruttiva si intende una bronchite cronica riacutizzata, l'enfisema, un valore ridotto del volume espiratorio forzato, o la necessità di ossigenoterapia e/o di steroidi, e/o di broncodilatatori alla presentazione della neutropenia febbrile.

Per infezione fungina pregressa si intende un'infezione fungina documentata o un trattamento antifungino empirico per un'infezione fungina sospetta.

2. Il dolore in oncologia

Il dolore è una spiacevole sensazione sensoriale ed emozionale associata a un danno tissutale presente o potenziale o descritta in tali termini^[11].

La “percezione” dell’intensità del dolore è soggettiva, può essere riferita come tale solo dalla paziente e non è proporzionale al tipo e all’estensione del danno tissutale. L’“espressione” del dolore oncologico, in qualsiasi fase della malattia, è il risultato di componenti diverse come la percezione del dolore fisico, la sofferenza psicologica, sociale, spirituale, le credenze della paziente e il suo contesto sociale, culturale e familiare (dolore totale) [Figura 1]^[12,13].

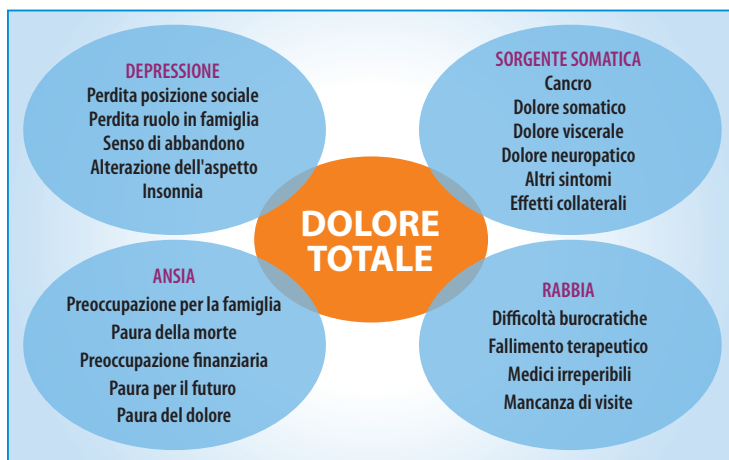


Figura 1. Componenti del dolore totale.

Il 54% delle pazienti con cancro della mammella riferisce dolore^[14]. Gli stessi autori indicano che non vi è alcuna differenza significativa nella prevalenza del dolore in pazienti sottoposte a terapie oncologiche e in quelle in fase avanzata o terminale. Questo ci indica che l’attenzione al dolore e alla sua valutazione, sia come sintomo di malattia sia come espressione di sofferenza che la paziente sta vivendo, deve essere attiva sempre. **Nonostante la divulgazione continua di informazioni sulla cura del dolore e la pubblicazione di linee guida, il dolore rimane non adeguatamente trattato in oltre un terzo delle pazienti**^[15].

■ CAUSE PIÙ FREQUENTI DI DOLORE

Il dolore oncologico può essere causato da più fattori spesso concomitanti:

- il tumore stesso ± le comorbidità;
- le terapie oncologiche a scopo curativo o palliativo: chirurgia, radioterapia (RT), chemioterapia (CT), terapia biologica o *targeted therapy* (TT);
- le cure di supporto atte a lenire la tossicità delle terapie oncologiche;
- le procedure diagnostiche o terapeutiche (esami radiologici, biopsie di tessuti molli/osso, rachicentesi, iniezioni venose/lombari)^[16].

Il dolore è influenzato da: genetica, storia personale, tono dell'umore, riposo notturno, personalità, emozioni (ansia, paura, isolamento), empatia, terapia diversionale, presenza e ascolto da parte dei professionisti sanitari, aspettative, cultura, credenze religiose.

■ CLASSIFICAZIONE TEMPORALE DEL DOLORE

Il dolore può essere suddiviso in due categorie maggiori

Dolore acuto

- Meccanismo protettivo per la sopravvivenza o parte del processo di guarigione. Insorge a seguito di una lesione e generalmente cessa con la guarigione della causa che lo ha innescato. La sua insorgenza è temporalmente definita e la durata è limitata e prevedibile. È spesso associato a segni fisici oggettivi dell'attività del sistema nervoso autonomo e ad ansia e agitazione. È causato da terapie interventistiche o procedure diagnostiche. Può anche indicare la progressione della malattia.

Dolore cronico o persistente

- Dolore dovuto alla presenza/progressione della malattia o a cause iatrogene (neuropatia indotta da chemioterapia; osteoporosi da ormonoterapia ecc.). Persiste oltre la durata del danno tissutale o della guarigione di tale danno. Può essere accompagnato da segni di iperattività del sistema nervoso simpatico. La sede e l'intensità variano nel tempo. Può essere accompagnato da modificazioni della personalità, dello stile di vita, delle abilità funzionali e da segni e sintomi depressivi.

Dolore cronico o persistente verranno utilizzati come sinonimi poiché non è ancora stata definita scientificamente la durata del dolore per cui può essere definito cronico.

BREAKTHROUGH PAIN (BTP) O DOLORE EPISODICO INTENSO (DEI)

È definito come l'improvvisa comparsa di dolore intenso, transitorio e non atteso in pazienti già in trattamento con analgesici e con dolore di base controllato. È difficile da trattare adeguatamente a causa della rapida insorgenza e spesso della breve durata.

Il dolore episodico intenso (Figura 2) va differenziato da:

- dolore di base non adeguatamente controllato;
- lunghi intervalli di tempo tra la somministrazione dei farmaci;
- dolore incidente causato dal movimento della paziente (es. in presenza di metastasi ossee, deglutizione, o tosse).



Figura 2. Dolore episodico intenso (mod. da^[17]).

Il dolore oncologico persistente, con sovrapposti episodi di dolore acuto, associati a cambi di posizione/movimento (dolore incidente), a procedure diagnostiche e/o terapeutiche, è l'evento che si osserva più frequentemente nelle pazienti con cancro della mammella in ogni fase della malattia.

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE

Se ascolti, la tua paziente ti indica
il tipo di dolore di cui soffre^[18]

La *Tabella 4* elenca le caratteristiche del dolore nocicettivo e neuropatico.

Tabella 4. Classificazione del dolore

Nocicettivo	Deriva da un danno acuto o persistente a tessuti viscerali o somatici
Somatico nocicettivo	Sito-specifico, descritto dalle pazienti come "dolente", "lancinante" o "pulsante", "compressivo" e implicante un danno a livello osseo, articolare, cutaneo, mucosale o muscolare
Viscerale nocicettivo	Deriva da un danno a organi o visceri, è scarsamente localizzato e/o riferito e può essere descritto dalla paziente come "crampiforme" o "rodente" se interessa un viscere cavo (es. ostruzione intestinale), o come "dolente", "lancinante" o "pungente" (simile al dolore somatico nocicettivo) se interessa altre strutture viscerali come il miocardio
Neuropatico	È indicativo di un danno al sistema nervoso periferico o centrale. Il dolore neuropatico può essere associato a dolore riferito lungo la distribuzione di un nervo (il dolore è percepito in una sede che non è quella da cui origina). Può essere descritto dalla paziente come pungente, a fitte, lancinante, formicolio, trafittivo, ronzio, intorpidimento, insensibilità. È causato da radiculopatia, neuropatia periferica, "arto fantasma", compressione del midollo spinale. La diagnosi può essere rafforzata dall'osservazione di deficit sensitivi o motori o da cambiamenti del trofismo nell'area del dolore e alterazioni sensoriali come disestesia, allodinia o iperalgesia

Il linguaggio del dolore neuropatico: taxonomia

- **Allodinia:** dolore causato da uno stimolo che, normalmente, non provoca dolore.
- **Causalgia:** dolore bruciante continuo, allodinia, iperpatia in seguito a una lesione nervosa traumatica; disturbi vasomotori sono spesso intercorrenti, così come disturbi del trofismo che si manifestano più tardivamente.
- **Dolore centrale:** dolore associato a una lesione del sistema nervoso centrale.
- **Disestesia:** spiacevole sensazione di formicolio, pugnalata o bruciore sia spontanea sia provocata.
- **Iperestesia:** aumentata sensibilità a uno stimolo specifico.
- **Iperalgesia:** esagerata risposta a uno stimolo che è normalmente doloroso.
- **Iperpatia:** sensazione dolorosa caratterizzata da un'aumentata reazione a uno stimolo, specialmente a uno stimolo ripetitivo.
- **Parestesia:** disturbo della sensibilità, caratterizzata da sensazione anormale, sia spontanea sia evocata.

3. Valutazione del dolore

Intensità, interferenza con la vita quotidiana, sintomi più frequentemente associati

La valutazione del dolore e degli altri sintomi fisici ed emozionali è parte integrante della pratica clinica in ogni fase della malattia oncologica. Una mancata o inadeguata valutazione del dolore è la principale causa di non trattamento o trattamento inadeguato del dolore.

Come approcciarsi alle pazienti con dolore

- Prendi tempo per comunicare con la tua paziente in ogni fase della sua malattia: ti parlerà del suo DOLORE e degli altri sintomi fisici, emozionali, ma anche dei suoi bisogni esistenziali/spirituali, sociali e famigliari.
- La relazione aumenta la speranza^[19].

Le *Table 5* e *6* elencano gli elementi per una valutazione regolare e completa del dolore.

Tabella 5. Elementi per una valutazione regolare del dolore

VALUTA IL DOLORE REGOLARMENTE e chiedi circa:	
• Cause (cancro, terapie, procedure)	• Pattern temporali del dolore
• Insorgenza temporale	• Presenza di punti trigger e sintomi associati al dolore
• Tipo (somatico, neuropatico)	• Interferenza con attività di vita
• Sede	• Efficacia e tollerabilità degli analgesici somministrati
• Irradiazione	• Efficacia di altri interventi
• Durata	• Abuso di farmaci, alcolismo
• Intensità (scale validate)	• Terapia antalgica in corso per il dolore di base e per il DEI
• Numero/tipo di esacerbazioni dolorose	• Precedenti terapie antalgiche
• Fattori che scatenano il dolore	
• Fattori che danno sollievo	

Tabella 6. Elementi per una valutazione completa del dolore

Una valutazione completa necessita di conoscere	
<ul style="list-style-type: none">• Anamnesi oncologica• Patologie concomitanti/terapie• Funzionalità renale ed epatica• <i>Karnofsky Performance Status</i> (KPS)• Aspettativa di vita (PaP Score)• <i>Activities of Daily Living</i> (ADL) e <i>Instrumental Activities of Daily Living</i> (IADL)• Esame obiettivo neurologico• Scala del Dolore Neuropatico	<ul style="list-style-type: none">• CAGE (<i>Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener</i>)• Presenza di punti trigger e sintomi associati al dolore• <i>Opioid escalation index</i>: percentuale di incremento medio della dose di oppioidi calcolato secondo la seguente formula: [(dose finale – dose iniziale di oppioidi)/dose iniziale/giorni] × 100• <i>Personalized pain goal</i> (PPG): si ottiene chiedendo alla paziente l'intensità massima di dolore da 0 a 10 che considera confortevole

Per ottenere tutte queste informazioni è fondamentale instaurare una buona comunicazione tra medico e paziente e rilevare il dolore con l'aiuto di scale di valutazione validate unidimensionali e multidimensionali^[12].

VALUTAZIONE DEL DOLORE: non solo è necessaria ma è anche obbligatoria

Il dolore è stato definito come il 5° segno vitale dall'*American Pain Society* e la sua valutazione di routine è enfatizzata da linee guida internazionali ed è obbligatoria in Italia: l'articolo 7 della Legge n. 38 del 15 marzo 2010 obbliga a riportare la rilevazione del dolore nella cartella clinica^[20].

■ STRUMENTI DI VALUTAZIONE DELL'INTENSITÀ DEL DOLORE

Diversi strumenti sono stati validati per misurare l'intensità del dolore. I più frequentemente utilizzati sono la Scala Visuo-Analogica (VAS), la Scala di Valutazione Verbale (VRS) e la Scala Numerica (NRS) [Figura 3]^[12]. In presenza di deficit cognitivi, l'osservazione di comportamenti e disagi causati dal dolore (espressione facciale, movimenti corporei, verbalizzazione o vocalizzazione, cambiamenti nelle interazioni interpersonali, cambiamenti nell'attività di routine) è una strategia per valutare la presenza e non l'intensità del dolore^[12].

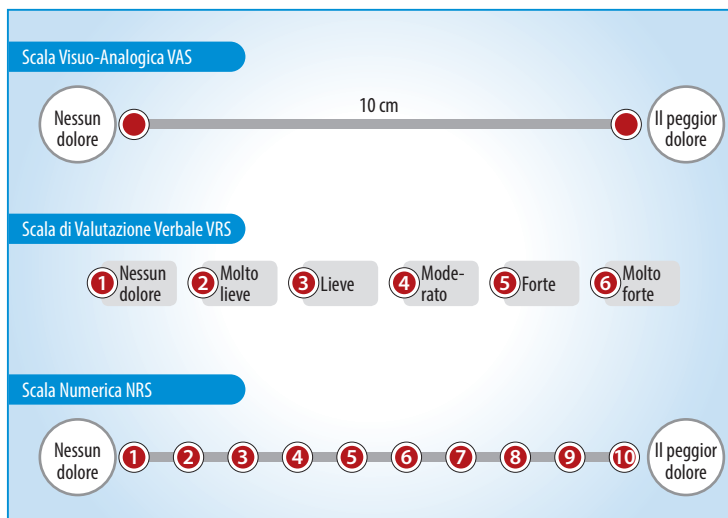


Figura 3. Scale di valutazione del dolore.

Il Breve Questionario per la Valutazione del Dolore, versione italiana del *Brief Inventory Pain* (BPI), permette alla paziente di indicare l'intensità del dolore e il grado di interferenza con le comuni sensazioni e funzioni^[21] [Figura 4].

■ VALUTAZIONE DEL DOLORE E DI ALTRI SINTOMI

Sono state sviluppate scale per valutare i sintomi fisici ed emozionali che si presentano più frequentemente oltre al dolore. Tra questi il più conosciuto è l'**ESAS** (*Edmonton System Assessment Symptom*) [Figura 5]^[22,23] che consiste nella valutazione di 9 sintomi:

- dolore, stanchezza, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, malessere/benessere, mancanza di appetito e difficoltà a respirare, ciascuno da quantificare con una scala numerica con 11 livelli di intensità (0 = no sintomo, 10 = la massima intensità del sintomo)^[22];
- è possibile aggiungere un altro sintomo alla voce *altro* es. vomito;
- è stato validato in lingua italiana^[23];
- può essere utilizzato come screening per la depressione e l'ansia^[24];
- l'ESAS include la valutazione del dolore (5° segno vitale) e del distress emozionale (6° segno vitale).

BREVE QUESTIONARIO PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE

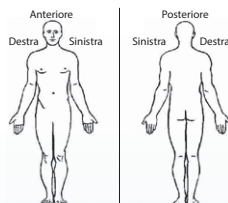
Data _____

Cognome _____ Nome _____

1. Nel corso della vita, la maggior parte di noi ha avuto di tanto in tanto qualche dolore (come un leggero mal di testa, strappo muscolare, un mal di denti). Oggi, ha avuto un dolore diverso da questi dolori di tutti i giorni?

Sì No

2. Tratteggi sul disegno le parti dove sente dolore. Metta una X sulla parte che fa più male.



3. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore peggiore nelle ultime 24 ore

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore *Il dolore più forte che possa immaginare*

4. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore più lieve nelle ultime 24 ore

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore *Il dolore più forte che possa immaginare*

5. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore in media nelle ultime 24 ore

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore *Il dolore più forte che possa immaginare*

6. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto dolore ha in questo momento

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore *Il dolore più forte che possa immaginare*

7. Che terapie o medicine sta ricevendo per il suo dolore?

8. Nelle ultime 24 ore quanto sollievo ha ricevuto dalle terapie o dalle medicine? Faccia un cerchio intorno alla percentuale che meglio descrive quanto sollievo ha avuto

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
Nessun sollievo *Completo sollievo*

9. Faccia un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto, nelle ultime 24 ore, il dolore ha interferito con:

A. La sua attività in generale

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interferisce *Interferisce completamente*

B. Il suo umore

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interferisce *Interferisce completamente*

C. La sua capacità di camminare

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interferisce *Interferisce completamente*

D. La sua normale attività lavorativa (comprenda sia il lavoro fuori che in casa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interferisce *Interferisce completamente*

E. Le sue relazioni con le altre persone

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interferisce *Interferisce completamente*

F. Il sonno

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interferisce *Interferisce completamente*

G. Il gusto di vivere

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interferisce *Interferisce completamente*

Autocompilazione Sì No

Operatore _____

Figura 4. Breve Questionario per la Valutazione del Dolore, versione italiana del Brief Inventory Pain (mod. da^[21]).

La preghiamo di rispondere a tutte le domande del questionario facendo una crocetta sul numero che meglio descrive la sua situazione nelle 24 ore precedenti (esempio: 5)

Nel corso delle ultime 24 ore ha avuto:

Dolore	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore dolore possibile
Stanchezza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore stanchezza possibile
Nausea	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore nausea possibile
Depressione	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore depressione possibile
Ansia	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore ansia possibile
Sonnolenza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore sonnolenza possibile
Mancanza di appetito	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore inappetenza possibile
Malessere o sensazione di non benessere	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore malessere possibile o la peggiore sensazione di non benessere
Difficoltà a respirare	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore difficoltà a respirare possibile
Altro	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore possibile

Cognome e nome del paziente _____

Data di compilazione _____

Compilato da me stesso o da me dettato a qualcuno

Compilato da un medico o un infermiere

Compilato da un familiare

Motivo della compilazione da parte del medico, o dell'infermiere o del familiare:

rifiuto del paziente _____

problemi fisici/cognitivi gravi del paziente _____

problemi organizzativi _____

altro motivo (specificare) _____

Figura 5. ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) [mod. da^[23]].

L'ESAS non contempla un approfondimento degli aspetti spirituali, sociali e della ricerca di senso di queste pazienti, elementi che tuttavia possono notevolmente modificare la percezione della qualità di vita e la percezione stessa dei sintomi fisici. Per quanto riguarda la valutazione dei bisogni spirituali, della ricerca di senso, della speranza e della percezione della dignità, altri strumenti validati recentemente in lingua italiana possono essere utilizzati in circostanze specifiche^[19].

4. Dolore post-operatorio

La quasi totalità delle donne con carcinoma mammario (CM) è sottoposta a interventi di chirurgia conservativa o di mastectomia radicale. Una frequente conseguenza delle procedure chirurgiche è il dolore persistente post-operatorio. Oltre il 40% delle donne trattate per CM continua ad accusare dolore 6 anni dopo l'intervento chirurgico; di queste il 61% riferisce che il dolore interferisce significativamente con le attività quotidiane^[25]. Non vi è alcuna significativa associazione tra tipo di chirurgia e dolore persistente. Nella maggior parte dei casi il dolore persistente post-operatorio si presenta con le caratteristiche del dolore neuropatico e viene localizzato, in ordine di frequenza, a livello della mammella (60,2%), della cavità ascellare (48,2%), dell'arto superiore (28,9%), della spalla (25,9%) e del collo (12,5%)^[26].

Per ulteriori approfondimenti sul dolore cronico/persistente si rimanda al Capitolo 14 (pag. 47).

La *Tabella 7* elenca i possibili fattori di rischio per dolore cronico e le possibili terapie^[27-31].

Tabella 7. Possibili fattori di rischio per dolore cronico e terapie

Possibili fattori di rischio per lo sviluppo del dolore cronico	
Età	Giovane età
Fattori psicologici	Depressione, ansia e disturbi del sonno
Fattori fisici	Alto valore di BMI o presenza di obesità
Intensità del dolore pre/post	Dolore pre-operatorio e dolore post-operatorio severi
Chirurgia	Dissezione dei linfonodi ascellari Nessuna significativa associazione tra tipo di approccio chirurgico e dolore cronico
Terapia per lo sviluppo del dolore cronico	
	<ul style="list-style-type: none">• Paracetamolo, FANS, oppioidi• Gabapentin o pregabalin o antidepressivi triciclici (in presenza di dolore neuropatico)• Blocco del ganglio stellato

5. Dolore da chemioterapia

Il dolore è tra le cause di interruzione del trattamento chemioterapico (CT); l'intensità del dolore è significativamente associata a ritardi nella somministrazione del chemioterapico o a riduzione della dose^[32].

Il dolore da CT può essere conseguente a diversi fattori, elencati nella *Tabella 8*^[16,33-36]: effetti collaterali del farmaco, tecniche di infusione (spasmo venoso, flebite chimica ecc.) o caratteristiche intrinseche del farmaco, come nel caso del dolore nella sede tumorale in corso di terapia con vinorelbina o della mialgia e artralgia da taxani (TAPS) presente nel 2,3-55,5% delle pazienti trattate^[37]. La mialgia e artralgia da TAPS insorge solitamente 1-3 giorni dopo la somministrazione dei taxani e dura 5-7 giorni. Le sedi più colpite sono: dita dei piedi, caviglie, ginocchia, spalle, parte posteriore del collo. Le basi pato-fisiologiche della TAPS sono sconosciute e gli effetti degli analgesici sono scarsamente descritti in letteratura.

La neuropatia periferica indotta da CT è presente nel 96% dei pazienti che ricevono farmaci neurotossici (platino, taxani, alcaloidi della vinca, bortezomib)^[38]. Il dolore di tipo neuropatico (vedi pag. 40) persiste per mesi o anni. Le caratteristiche neurosensoriali del dolore possono essere il più importante fattore predittivo di risposta al trattamento.

La neuropatia periferica indotta da CT è caratterizzata da: distribuzione a guanto e calza; alterazione sensoriale (intorpidimento, formicolio, dolore, bruciore, sensazione di aghi o spilli, iperalgesia, allodinia), difficoltà propriocettive, alterazioni funzionali (funzioni motorie fini come allacciare i bottoni), difficoltà a tenere una tazza in mano, a camminare o guidare. Il 35% delle pazienti trattate con farmaci neurotossici presenta ancora sintomi 1 anno dopo il termine della CT adiuvante^[39].

Il dolore nelle pazienti trattate con CT è anche il secondo motivo (dopo la febbre senza neutropenia) di accesso al Pronto Soccorso ed è probabilmente correlato al dolore muscolo-scheletrico secondario all'uso di fattori di crescita granulocitari (G-CSF) e al dolore provocato dai taxani^[40].

Tabella 8. Cause di dolore in corso di CT e trattamento^[16,33-36]

Sindromi dolorose da CT	Terapia
Mucositi	Vedi scheda specifica
Neuropatia periferica	Vedi scheda specifica
Eritrodisestesia palmo-plantare (5-FU, capecitabina, taxani, doxorubicina liposomiale)	Terapia locale ± piridossina
Dolore acuto associato a infusione di chemioterapico: a) spasmo venoso b) flebite chimica c) stravasamento di vescicante, irritante d) dolore associato a infusione di antraciclina	<ul style="list-style-type: none">• Non studi specifici sulla terapia farmacologica: seguire linee guida sul dolore• Nel caso dello spasmo venoso può essere utile l'applicazione di un impacco caldo o la riduzione della velocità di infusione del farmaco• Seguire linee guida
Dolore nel sito tumorale associato a infusione di vinorelbina ev	<ul style="list-style-type: none">✓ Terapia: seguire linee guida per il dolore episodico intenso✓ Prevenzione:<ul style="list-style-type: none">• Premedicazione con ketorolac o morfina• <i>Shift</i> della terapia con vinorelbina orale
Mialgia e artralgia da taxani	Steroide, gabapentin

6. Dolore da radioterapia

Circa l'80% delle donne sottoposte a intervento chirurgico per carcinoma mammario (CM) riceve un trattamento radioterapico (RT) adiuvante.

L'astenia, le reazioni cutanee e il dolore sono gli effetti collaterali da RT più frequentemente riferiti; in particolare, oltre il 60% delle pazienti presenta dolore al termine del trattamento e, nel 4% dei casi, il dolore è riferito di intensità severa o molto severa^[41].

Il dolore può manifestarsi in forma acuta in corso di radioterapia, correlato alla comparsa di effetti collaterali o alla procedura stessa, oppure come dolore persistente.

Il dolore acuto da radioterapia non correlato agli effetti collaterali si può manifestare come "*pain flare*", definito come un "temporaneo peggioramento del dolore osseo nella sede delle metastasi durante il trattamento", che si manifesta nel 44-68% delle pazienti sottoposte a RT palliativa, oppure come dolore procedurale, un dolore episodico prevedibile scatenato per esempio dal movimento delle pazienti con metastasi ossee per eseguire il trattamento radioterapico del tratto interessato.

La *Tabella 9* elenca i possibili fattori di rischio per lo sviluppo di dolore persistente^[42,43], mentre la *Tabella 10* riassume le cause e i trattamenti del dolore acuto e del dolore persistente^[44,45].

Tabella 9. Possibili fattori di rischio per dolore persistente

Possibili fattori di rischio per lo sviluppo del dolore persistente	
Età	Giovane età
Etnia	Afroamericana e ispanica di razza bianca
Trattamenti <i>disease-oriented</i>	Chemioterapia e ormonoterapia
Schema di frazionamento	Frazionamento convenzionale

Tabella 10. Dolore acuto e persistente: cause e trattamenti

Tipologia di dolore	Causa	Terapia
Dolore acuto	Dermatite da raggi	Medicazioni locali + terapia sistemica con oppioidi ± FANS
	Recrudescenza acuta del dolore durante la radioterapia (" <i>pain flare effect</i> ")	Oppioidi ± FANS ± paracetamolo ± ROO (<i>rapid onset opioid</i>) Premedicazione con desametasone
	Dolore procedurale: movimentazione della paziente con metastasi ossee durante la simulazione o il trattamento radioterapico; medicazione di tumori mammari ulcerati	Premedicazione con oppioidi sistemici ± FANS ± ROO Trattamento con morfina a rilascio normale o ROO (l'utilizzo dei ROO è indicato in pazienti già in terapia con oppioidi sistemici)
Dolore persistente	Linfedema	Drenaggio linfatico manuale ± terapia fisica
	Dolore alla parete toracica irradiata	Non studi specifici: seguire linee guida sul dolore

FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei; ROO = *rapid onset opioid*.

7. Dolore da terapia ormonale

Inibitori dell'aromatasi

Il 75% circa delle pazienti con CM è in post-menopausa e il 50% di tutte le pazienti con carcinoma mammario è affetto da malattia positiva per i recettori degli estrogeni ER⁺.

Gli inibitori dell'aromatasi (IA) di terza generazione (letrozolo, anastrozolo ed exemestane) rappresentano, per queste pazienti, la terapia ormonale adiuvante d'elezione.

Nel 60% circa delle pazienti gli effetti collaterali degli IA sono soprattutto a carico del sistema osteo-scheletrico con artromialgie, osteoporosi e rischio di fratture. La comparsa di artromialgie è stata riportata come la causa più frequente di sospensione del trattamento (*Tabella 11*)^[46].

Non vi è significativa differenza nell'incidenza di sintomi tra i tre diversi IA, mentre la presenza di ansia di intensità severa e alterata QoL (*Quality of Life*) si associa a un maggiore rischio di effetti collaterali.

Tabella 11. Fattori di rischio per l'insorgenza di artromialgie in pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi

- | |
|---|
| • Età < 60 anni |
| • Obesità |
| • Menopausa recente |
| • Storia di patologie reumatiche |
| • Precedente chemioterapia |
| • Precedente terapia ormonale sostitutiva |
| • Somministrazione di G-CSF |
| • Assunzione di ansiolitici /antidepressivi |

CAUSE DEL DOLORE DA TERAPIA ORMONALE

- **Deplezione estrogenica:** gli estrogeni sopprimono la produzione di citochine infiammatorie coinvolte nella patogenesi del dolore, bassi livelli aumentano la loro produzione^[47].
- **Ridotta espressione di IL-6:** le cellule sinoviali esprimono aromatasi e quando catalizza la conversione da androstenedione a estrone ed estradiolo l'espressione di IL-6 è ridotta nelle articolazioni^[48].
- **Alterazioni ossee:** l'aumento delle citochine infiammatorie regola l'espressione del RANK ligando a livello degli osteoblasti favorendo la loro conversione a osteoclasti con conseguente alterazione dell'osso.

- **Attivazione delle vie di trasmissione del dolore:** gli IA attivano in modo selettivo i canali TRPA1 coinvolti in una delle principali vie di trasmissione del dolore e di infiammazione neurogenica^[49].
- **Edema neurogenico:** gli IA causano edema neurogenico attraverso il rilascio di neuropeptidi sensitivi, con evidenza radiologica di fluidi nelle guaine tendinee in modo particolare nei tendini dei muscoli flessori ed estensori delle dita e negli spazi intra-articolari a livello metacarpace^[49].

■ ASPETTI CLINICI

Durante le ore di veglia i muscoli tendono a decontrarsi con il movimento, comportando un miglioramento della sintomatologia dolorosa, mentre l'immobilità che si accompagna al sonno causa il mantenimento prolungato di un tono muscolare elevato responsabile della rigidità articolare mattutina.

Il dolore si manifesta come artralgie simmetriche più frequenti a polsi, mani, ginocchia, anche, regione lombo-sacrale e spalle, sindrome del tunnel carpale e dito a scatto, rigidità delle articolazioni, mialgia e riduzione della forza. I danni articolari sono reversibili, regredendo in breve tempo al termine del trattamento.

■ SINDROMI DOLOROSE

Sono state identificate 5 sindromi dolorose^[50]:

- il dolore articolare è il 1° a emergere;
- il dolore diffuso e le tendiniti: emergono al 3° mese;
- il dolore neuropatico, di solito transitorio, emerge al 6° mese;
- il dolore misto e diffuso è il più persistente;
- il dolore diffuso e quello articolare sono i dolori più intensi.

■ TRATTAMENTO DELL'ARTROMIALGIA

Nelle donne con CM in trattamento con IA in media per 3,5 anni, il dolore muscolo-scheletrico altera sia la componente fisica sia quella mentale (valutazione mediante SF-36). Prevenire o trattare il dolore muscolo-scheletrico (*musculoskeletal pain*, MSP) può migliorare la QoL in queste pazienti, associando necessariamente interventi per ridurre l'ansia e la paura^[51].

È stato suggerito un algoritmo a step, con raccomandazioni clinico-pratiche per la gestione dell'artralgia associata all'utilizzo di IA, in attesa di linee guida (Figura 6). È fondamentale un'adeguata informazione relativa agli effetti collaterali degli IA e all'importanza della continuazione

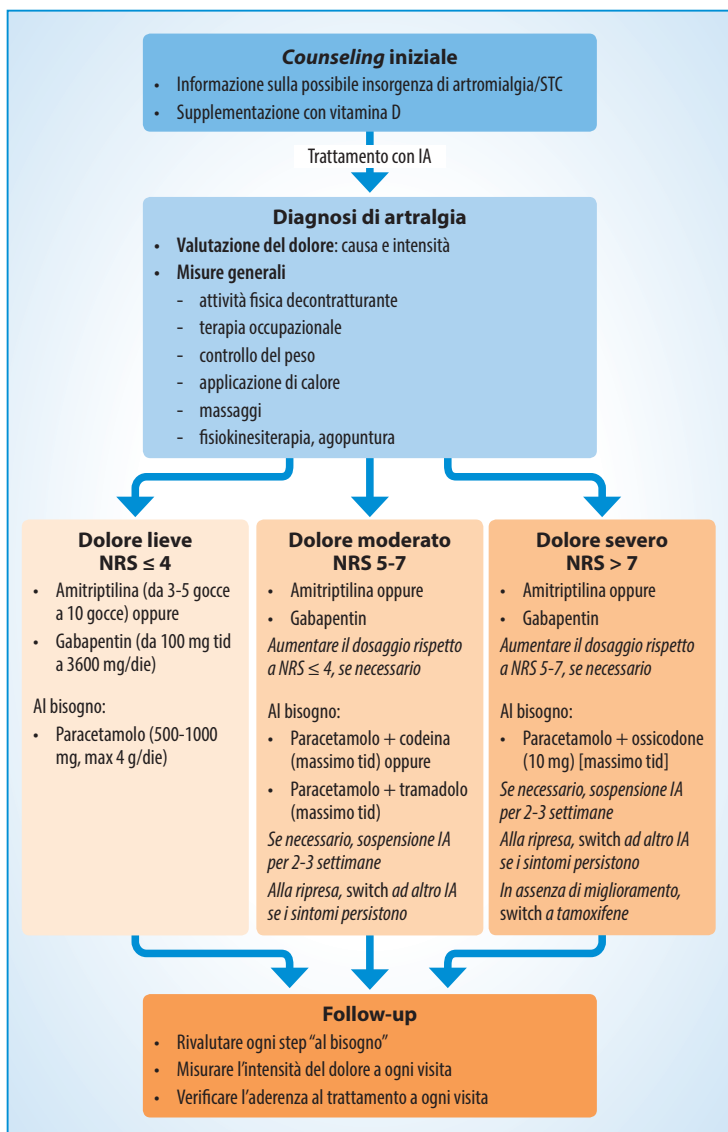


Figura 6. Algoritmo terapeutico per il *management* dell'artromialgia nelle pazienti oncologiche trattate con inibitori dell'aromatasi (IA). NRS = *Numeric Rating Scale*; STC = sindrome del tunnel carpale.

della terapia e della *compliance* alla terapia antalgica associata alla terapia con vitamina D per il mantenimento della salute ossea.

Il trattamento del dolore è basato sull'impiego di oppioidi, paracetamolo e FANS eventualmente associati alla fisioterapia e all'esercizio^[52].

CONSIGLI PRATICI

Presa in carico della paziente

- Condividere con la paziente il percorso decisionale che guida la scelta del trattamento e i rischi/benefici che ne derivano.
- Le pazienti che iniziano la terapia ormonale devono essere informate circa i tempi di comparsa dell'artralgia e la sua durata.
- Invitare la paziente a riferire l'eventuale insorgenza di rigidità e/o di dolore articolare.
- Integrare l'apporto di vitamina D dopo avere effettuato il dosaggio ematico.

Diagnosi

- Valutazione clinica mediante stimolazione di *trigger points*.
- Valutazione del tipo di dolore, dell'intensità, della distribuzione, della presenza di rigidità, dei fattori scatenanti/attenuanti, degli eventuali disturbi del sonno.
- Valutazione dell'andamento temporale del dolore.

Misure generali

- Terapia occupazionale.
- Controllo del peso.
- Attività fisica decontratturante.
- Fisiokinesiterapia.
- Agopuntura.
- Applicazione di calore.

LA TERAPIA ORMONALE SULLA SALUTE DELL'OSSO: QUALI RISCHI?

Osteoporosi e rischio di fratture

Le pazienti con carcinoma mammario possono sperimentare diversi tipi di complicanze ossee nei diversi stadi della malattia. Il marcato ipo-estrogenismo tessutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante con

IA induce un'importante accelerazione della perdita di massa ossea e aumenta rapidamente il rischio fratturativo.

Per la prevenzione dell'osteoporosi e di eventuali fratture da IA sono state sviluppate raccomandazioni che tengono in considerazione il *T-score* basale e altri fattori di rischio^[53,54].

RANK, OPG e perdita di massa ossea

Nella CTIBL-AI (*Cancer Treatment Induced Bone Loss-Aromatase Inhibitor*), la sovraespressione del RANKL (RANK ligando) supera gli effetti dell'OPG (osteoprotegerina) favorendo il riassorbimento osseo anziché la formazione ossea, fatto che può incrementare la perdita di tessuto osseo e il rischio di fratture (*Figura 7*).



Figura 7. Equilibrio tra OPG e RANK ligando ed effetti sull'osso. OPG = osteoprotegerina.

Il RANKL è una proteina prodotta e secreta dagli osteoblasti e da altre cellule in risposta a fattori di crescita, ormoni o citochine e relativi precursori. Quando si lega al RANK, il RANKL stimola la differenziazione degli osteoclasti non maturi in osteoclasti maturi e attiva e stimola il riassorbimento osseo da parte di questi ultimi. Per evitare una perdita eccessiva di massa ossea, l'organismo produce in modo naturale OPG, che agisce come recettore "esca" per impedire al RANKL di legarsi ai suoi recettori^[55,56].

Ruolo del RANKL nella CTIBL-AI

Gli ormoni sessuali rivestono un ruolo significativo nell'equilibrare la formazione e il riassorbimento osseo. Il ruolo regolatorio degli estrogeni è fondamentale nel rimodellamento osseo in quanto riducono l'espressione del RANKL e stimolano la produzione di OPG da parte degli osteoblasti. La riduzione dei livelli di estrogeni nell'organismo è pertanto associata a un aumento dei livelli di RANKL e a una perdita di tessuto osseo (*Figura 8*)^[57].

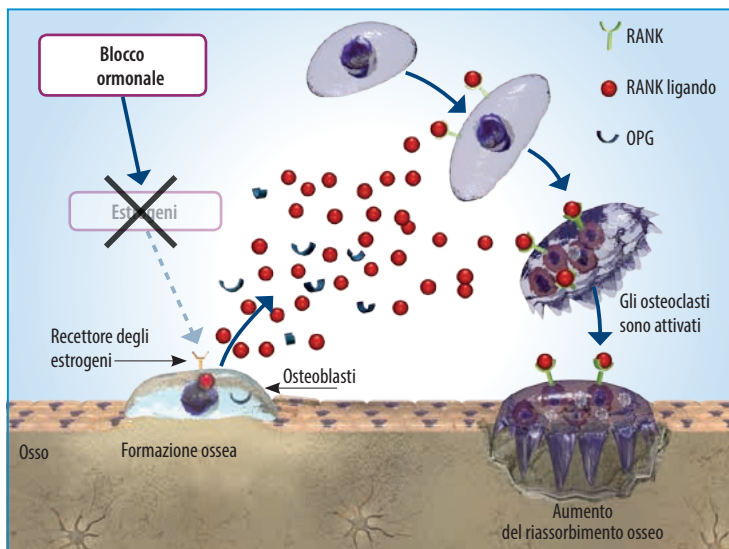


Figura 8. Conseguenze sull'osso della riduzione di estrogeni in seguito alla terapia ormonale.

Trattamenti

Modificando l'assetto ormonale fondamentale per il controllo del rimodellamento osseo, le terapie con IA accelerano la perdita ossea e aumentano il rischio di frattura.

Vari studi randomizzati hanno dimostrato che bisfosfonati e denosumab sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta da queste terapie e potrebbero avere anche un ruolo adiuvante.

Denosumab è il primo e unico anticorpo monoclonale completamente umano in grado di inibire il RANKL, contro cui è specificamente indirizzato^[58].

Simulando l'azione dell'OPG, denosumab impedisce l'interazione tra il RANKL e il RANK. In questo modo, il farmaco sopprime l'attivazione del RANK e inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo il riassorbimento osseo^[59].

L'efficacia antifratturativa è stata dimostrata direttamente solo per denosumab 60 mg ogni 6 mesi per via sottocutanea; nel CM denosumab ha ridotto del 50% il rischio di incorrere in una frattura clinica (vertebrale e non vertebrale); questa evidenza prescinde dai livelli di densità minerale ossea al basale^[60,61].

Nuova Nota AIFA 79

Nel maggio 2015 l'AIFA, con un aggiornamento della Nota 79, ha riconosciuto che il rischio di frattura delle donne in blocco ormonale adiuvante con IA è talmente alto da giustificare la rimborsabilità dei farmaci per la fragilità ossea sin dall'inizio della terapia ormonale senza la necessità di esami specifici (Figura 9).

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 20 maggio 2015 n. 115

La nuova Nota 79 non stabilisce né una soglia di intervento in base alla densitometria né la necessità di appurare se si sia già verificata una frattura. Quindi, la paziente con carcinoma mammario ha la possibilità e il diritto di essere trattata in prevenzione primaria sin dall'inizio della terapia ormonale e per tutta la sua durata.

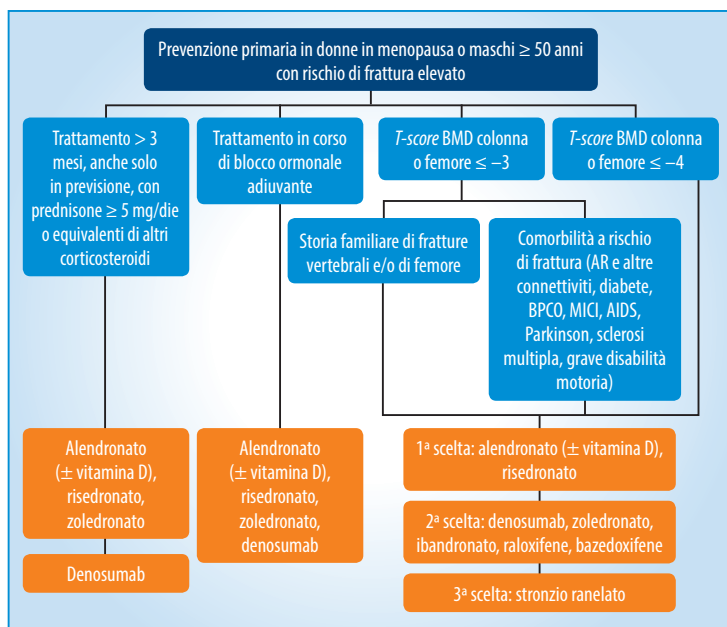


Figura 9. Nuova Nota AIFA 79. AIDS = sindrome da immunodeficienza acquisita; AR = artrite reumatoide; BMD = densità minerale ossea; BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; MICI = malattia infiammatoria cronica intestinale.

8. Dolore da mucosite del cavo orale

La mucosite del cavo orale (*oral mucositis*, OM) è un effetto collaterale comune e spesso dose-limitante della terapia *disease-oriented*. Le lesioni della mucosa orale possono essere associate a dolore di intensità severa e possono compromettere lo stato nutrizionale e la QoL delle pazienti. L'OM si può manifestare sia nelle pazienti con carcinoma mammario in trattamento con farmaci chemioterapici tradizionali sia nelle pazienti in trattamento con *targeted therapies*, quali lapatinib, inibitore della tirosin-chinasi (TKI) ed everolimus, inibitore di mTOR.

Il grado e l'incidenza dell'OM nelle pazienti con carcinoma mammario dipendono da una serie di fattori specifici, quali la malattia di base sistemica, il tipo di trattamento, il dosaggio e la frequenza del trattamento con agenti chemioterapici e fattori di rischio correlati alla paziente (età, stato nutrizionale, igiene del cavo orale)^[62-64].

La *Tabella 12* riassume la valutazione e la terapia^[62-64] della mucosite orale.

Tabella 12. Valutazione e terapia delle pazienti con mucosite del cavo orale (*oral mucositis*, OM)

Valutazione	
Grado della mucosite	NCI-CTCAE system versione 4.0*
Valutazione del dolore	Vedi Capitolo 3 "Valutazione del dolore"
Terapia ^[62-64]	
Dolore da mucosite	Terapia sistemica con oppioidi ± FANS
	Sciacqui con anestetici (lidocaina o benzocaina) Sciacqui con analgesici: <ul style="list-style-type: none"> • collutorio con morfina al 2% • collutorio con FANS Magaldrato (" <i>magic mouthwashes</i> ")
	Trattamento con morfina a rilascio normale o ROO (l'utilizzo dei ROO è indicato in pazienti già in terapia con oppioidi sistemici)
Prevenzione DEI	Premedicazione con morfina a rilascio normale 30 minuti prima dei pasti
	Premedicazione con ROO 10 minuti prima dei pasti

* Le scale NCI-CTCAE (così come la scala di tossicità OMS), soprattutto nelle versioni più datate, hanno numerose limitazioni per la valutazione della mucosite in corso di *targeted therapies*, infatti possono sottovalutare la severità delle lesioni orali e l'impatto dell'OM sulla QoL.

9. Dolore correlato alle terapie di supporto

Il dolore può essere causato non solo dalle terapie *disease-oriented*, ma anche dai trattamenti di supporto (TS) messi in atto per controllare gli effetti collaterali delle terapie oncologiche (Tabella 13).

La somministrazione dei fattori di crescita granulocitari per il controllo della leuconeutropenia e quella di bifosfonati utilizzati in caso di metastasi ossee sono le due cause più frequenti di dolore acuto correlato ai TS.

Il dolore correlato ai fattori di crescita granulocitari si manifesta nel 26-71% delle pazienti e nel 5-24% dei casi è riferito di intensità > 5 secondo la scale NRS. La comparsa di dolore e l'intensità non sono influenzate né dal tipo di farmaco (G-CSF, formulazione a lento rilascio), né dallo schema di somministrazione^[65]. In generale, i dolori ossei legati ai G-CSF sono causati dall'espansione quantitativa e qualitativa del midollo osseo, in particolare i G-CSF inducono non solo l'espansione dei progenitori granulocitari, ma inducono anche la differenziazione, la maturazione e la funzione con produzione di citochine potenzialmente coinvolte nella patogenesi del dolore osseo stesso.

La somministrazione di pamidronato e di acido zoledronico può essere accompagnata da mialgia, dolore osseo e muscolo-scheletrico con o senza iperpiressia. Anche se allo stato attuale sono disponibili pochi dati sulle reazioni infiammatorie acute correlate alla somministrazione di denosumab, sembra che quest'ultimo sia correlato a un'incidenza statisticamente inferiore di dolore acuto rispetto all'acido zoledronico^[66].

Tabella 13. Dolore correlato a terapie di supporto e trattamento^[67,68]

	Terapia
Dolore legato alla somministrazione di fattori di crescita granulocitari	<ul style="list-style-type: none">• Premedicazione: FANS (naprossene*) o paracetamolo• Trattamento<ul style="list-style-type: none">- 1° step: FANS (naprossene*) o paracetamolo- 2° step: oppioidi o antistaminici
Dolore acuto legato alla somministrazione di bifosfonati	<ul style="list-style-type: none">• Premedicazione: ibuprofene o paracetamolo o desametasone• Trattamento:<ul style="list-style-type: none">- FANS o paracetamolo- Oppioidi (nelle pazienti già in trattamento con oppioidi)

* Unico farmaco studiato in uno studio clinico randomizzato naprossene *versus* placebo.

10. Principi di trattamento del dolore^[69]

- Informare la paziente che il dolore si può manifestare in qualsiasi fase della malattia:
 - durante e dopo procedure diagnostiche;
 - come conseguenza del cancro e/o dei suoi trattamenti o delle comorbidità.
- Incoraggiare la paziente ad avere un ruolo attivo nel trattamento del dolore riferendo la presenza del dolore, l'efficacia e la tollerabilità degli analgesici prescritti, assumendo gli analgesici come da prescrizione e non solo quando compare il dolore.
- Educare la paziente a non considerare gli analgesici oppioidi come i farmaci che si prescrivono solo in fase avanzata o terminale, riducendo l'oppiode-fobia della paziente e dei familiari.
- Prevenire la comparsa del dolore: a tale scopo i farmaci non vengono somministrati a richiesta, bensì a intervalli prefissati (*by the clock*), in considerazione dei seguenti parametri: tipo di farmaco, via di somministrazione, emivita, biodisponibilità e durata d'azione.
- Prevenire e trattare il *breakthrough pain* o DEI con dosi extra di farmaco a rapida insorgenza d'azione (ROO) per via sublinguale, buccale, transmucosale, intranasale o per via intravenosa o sottocutanea.
- Prescrivere una terapia semplice da somministrare, di facile utilizzo per la paziente e per il *caregiver* soprattutto quando la terapia viene seguita a domicilio. La somministrazione orale sembra quella che meglio risponde a tali criteri e, se ben tollerata, deve essere considerata la via di somministrazione elettiva. Considerare una via alternativa in caso di nausea, vomito, disfagia, occlusione intestinale, confusione mentale.
- Prescrivere una terapia individualizzata: il dosaggio, la tipologia e la via di somministrazione devono essere scelti in base alla situazione clinica e alle preferenze della singola paziente. Il controllo individualizzato del dolore deve tenere in considerazione l'intensità del dolore, le caratteristiche del dolore, le condizioni generali, eventuali patologie coesistenti, lo stato psicologico e culturale della paziente, l'eventuale abuso di sostanze (farmaci, alcol).
- Ascoltare quello che la paziente ci vuole dire per poter rispondere alle sue domande, dubbi, richieste.

11. Terapia farmacologica del dolore nelle pazienti oncologiche

Il dolore oncologico nelle pazienti con malattia avanzata è supportato da linee guida/raccomandazioni clinico-pratiche internazionali^[12,70,71], mentre il dolore causato dalle terapie oncologiche attive o dalle procedure diagnostiche è meno studiato in modo specifico^[16]. Per questo motivo anche per il dolore causato dalle terapie e/o da procedure diagnostico-terapeutiche verranno indicate le sopracitate linee guida, aggiungendo terapie analgesiche e/o vie di somministrazione studiate e pubblicate recentemente.

La *Figura 10* illustra i principi generali di trattamento del dolore cronico.

Si informa che le linee guida dell'OMS del dolore nell'adulto (*Figura 11*) sono in fase di revisione da parte di una Commissione di Esperti.

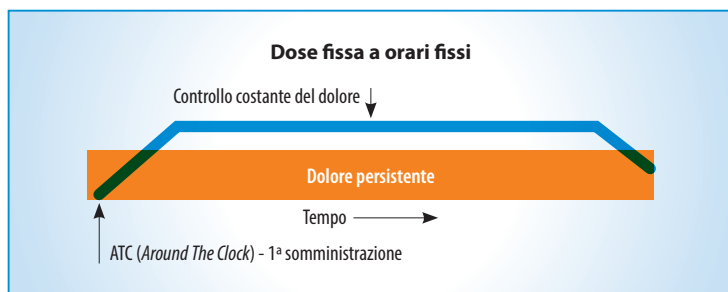


Figura 10. Dolore cronico: trattamento (mod. da^[72]).

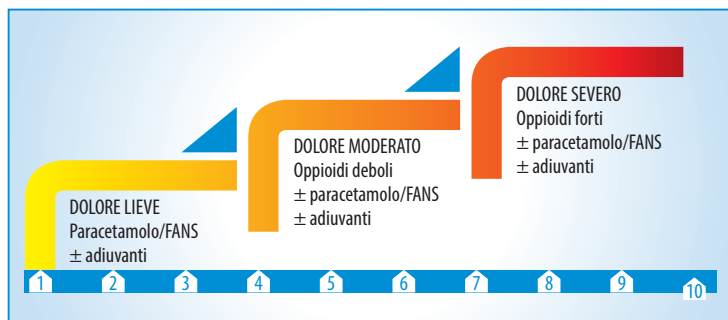


Figura 11. Scala analgesica a 3 gradini sequenziali elaborata dall'OMS (mod. da^[70]).

La *Tabella 14* elenca gli oppioidi con e senza effetto tetto disponibili in Italia, mentre la *Figura 12*^[12] illustra le raccomandazioni per la terapia del dolore nel paziente oncologico.

Tabella 14. Oppioidi con e senza effetto tetto disponibili in Italia

Farmaci con effetto tetto = dose-risposta non lineare	Farmaci senza effetto tetto = dose-risposta lineare
Codeina ± paracetamolo orale	Morfina orale e parenterale
Tramadolo orale, parenterale	Ossicodone + paracetamolo orale
Tapentadolo orale	Ossicodone orale
Buprenorfina transdermica, sublinguale, parenterale	Ossicodone + naloxone
	Idromorfone orale
	Metadone orale e parenterale
	Fentanyl transdermico, sublinguale, buccale, oromucosale, parenterale

■ TERAPIA ANTALGICA FARMACOLOGICA

- Il paracetamolo e i FANS sono efficaci nel trattare il dolore lieve e tutte le intensità di dolore. I FANS vanno utilizzati per un periodo limitato e quando non vi sono controindicazioni^[12].
- Per il trattamento del dolore lieve-moderato gli oppioidi come codeina, tramadolo e tapentadolo vengono somministrati in associazione o meno ai non oppioidi.
- Sempre per il trattamento del dolore lieve moderato è indicata la morfina a rilascio normale per via orale a basse dosi in alternativa agli oppioidi con effetto tetto, come codeina e tramadolo^[73].
- La terapia antalgica nelle pazienti con dolore oncologico da moderato a forte (NRS > 4) si basa sull'utilizzo di oppioidi forti (morfina, ossicodone, fentanyl, buprenorfina, idromorfone, metadone)^[12,18].
- Non vi sono sostanziali differenze in termini di efficacia e tollerabilità tra i diversi oppioidi forti; uno qualsiasi può essere utilizzato come farmaco di prima scelta per il dolore di grado moderato-severo da cancro.
- È indicata una titolazione con oppioidi a breve rilascio per definire in pochi giorni la dose di base di oppioidi da somministrare (*Figura 13*)^[12].
- Le formulazioni transdermiche (fentanyl e buprenorfina) sono più indicate in pazienti con dolore stabile nelle quali il dosaggio del farmaco non deve essere modificato frequentemente.

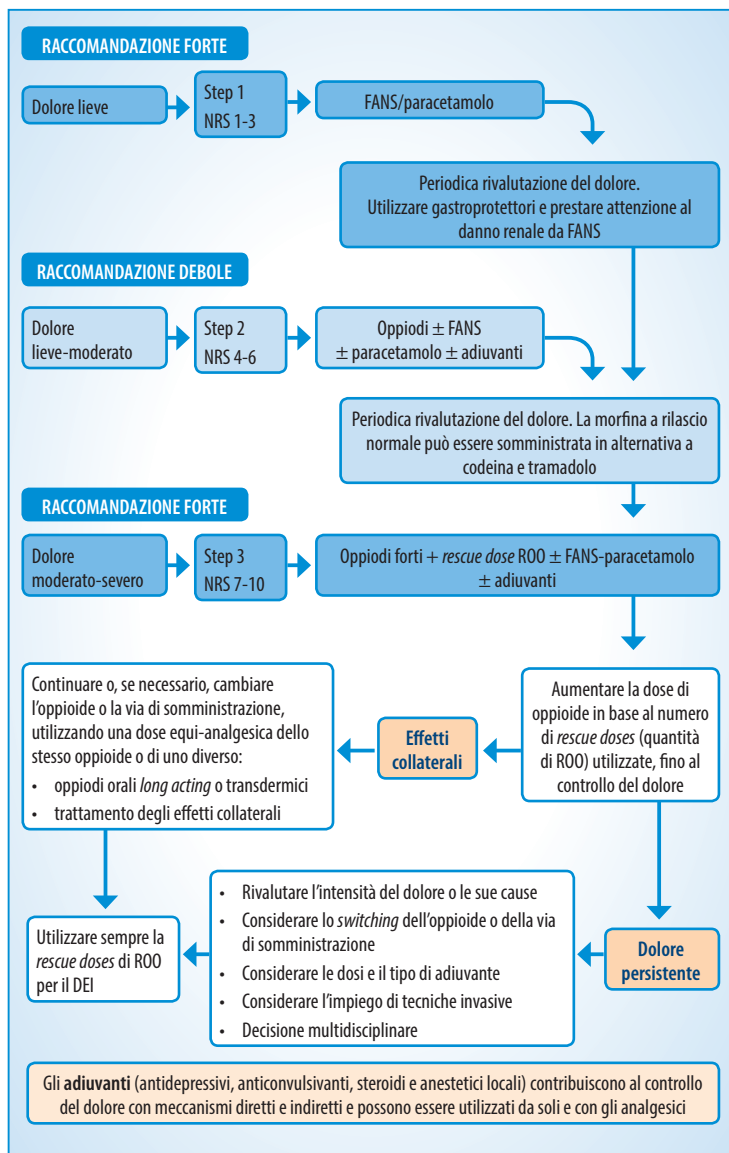


Figura 12. Raccomandazioni per la terapia del dolore nel paziente oncologico (mod. da^[12]).

- Le formulazioni transdermiche (fentanyl e buprenorfina) e la morfina endovenosa o per via sottocutanea sono indicate nelle pazienti con nausea e vomito, disagia, malassorbimento, stipsi severa, scarsa tolleranza o *compliance* agli oppioidi orali.
- La *dose-ratio* tra morfina orale e parenterale è compresa tra 1:2 e 1:3 (20-30 mg di morfina orale = 10 mg di morfina parenterale)^[12].
- Le formulazioni transdermiche (fentanyl e buprenorfina) non vanno utilizzate in presenza di febbre.

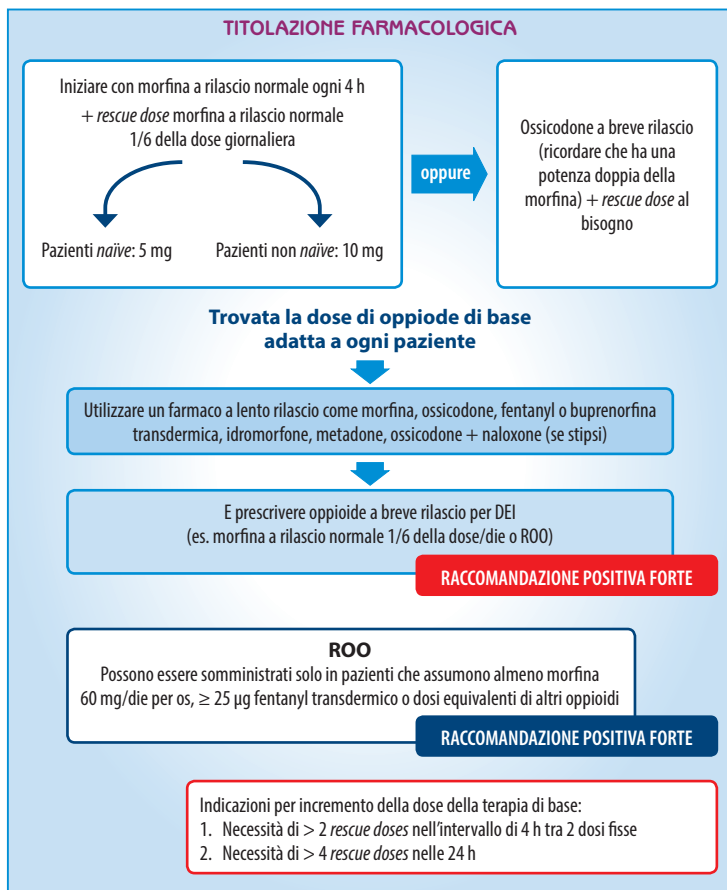


Figura 13. Titolazione farmacologica (mod. da^[12]).

- In presenza di insufficienza renale tutti gli oppioidi dovrebbero essere utilizzati con cautela; la dose e la frequenza di somministrazione vanno ridotte e l'analgesia e la tollerabilità strettamente monitorate.
- Fentanyl, alfentanyl e sufentanil sono indicati in pazienti con insufficienza renale sulla base della farmacocinetica e dell'esperienza clinica^[74].
- Quando il dolore non è controllato, la dose degli oppioidi deve essere incrementata del 25% fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. È necessario valutare l'opportunità di aggiungere un farmaco adiuvante e monitorare la tollerabilità.
- La rotazione dell'oppioide (*opioid-switching*), cioè il passaggio da un oppioide forte a un altro oppioide forte, è una pratica utilizzata per migliorare il dolore e/o la tollerabilità. Questo approccio richiede una buona conoscenza delle tabelle di equi-analgesia.
- Una minoranza delle pazienti con dolore necessita di tecniche neuroinvasive.

■ EFFETTI COLLATERALI GASTROINTESTINALI DEGLI OPIOIDI

Tutti i farmaci oppioidi possono causare nausea e /o vomito stimolando la zona trigger chemorecetttrice, ritardando lo svuotamento gastrico, producendo metaboliti attivi che si possono accumulare in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia la nausea e il vomito, quando presenti, si manifestano nei primi 3-4 giorni di trattamento con oppioidi e persistono solo in alcuni pazienti.

Tre diversi approcci terapeutici sono indicati nel trattamento della nausea e/o del vomito:

1. l'uso preventivo e terapeutico di farmaci antiemetici e/o procinetici (metoclopramide)^[75];
2. il cambiamento dell'oppioide in uso;
3. il cambiamento della sua via di somministrazione.

Per ciascuna indicazione terapeutica va considerata la necessità di un'adeguata idratazione enterale o parenterale, soprattutto quando la nausea e/o il vomito sono causati da un accumulo di metaboliti attivi degli oppioidi, in particolare in seguito a insufficienza renale e disidratazione.

In circa il 60% dei pazienti gli oppioidi somministrati per via orale possono causare un rallentamento della motilità gastrointestinale tale da causare quella che viene definita "*narcotic bowel syndrome*" (NBS) o co-

stipazione indotta da oppioidi (CIO), caratterizzata, oltre che da nausea e vomito, da stipsi severa, distensione addominale gassosa, segni di occlusione intestinale funzionale^[76].

Tuttavia, la stipsi può essere multi-causale e associata a scarso movimento e a scarsa idratazione e/o introduzione di cibo. Il trattamento della stipsi implica quindi la correzione di tutti questi fattori, la sospensione di tutti i farmaci con azione costipante non essenziali, l'aumento dell'introduzione di liquidi quando possibile, l'uso terapeutico di lassativi. Nel passato il trattamento consisteva nella sospensione degli oppioidi orali, o nella sostituzione degli oppioidi orali con quelli parenterali associati a metoclopramide^[77] o a clonidina^[78].

Oggi, oltre all'impiego di lassativi, si suggerisce di aumentare l'introito in fibre e liquidi e favorire l'esercizio fisico^[76]. Tuttavia, questi interventi difficilmente risolvono la problematica, aumentando i movimenti intestinali in modo significativo: molti pazienti infatti non rispondono al trattamento con il solo lassativo. I PAMORA, antagonisti selettivi dei recettori mu periferici, possono rappresentare un'alternativa in questi soggetti^[76]. Tra i PAMORA, naloxegol (naloxone PEG-ilato) ha mostrato di essere efficace nel controllo della stipsi in soggetti trattati con oppioidi maggiori per dolore da cancro^[79] e dolore non oncologico^[80].

Dal Riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato dall'EMA si evince che naloxegol è indicato per il "trattamento di pazienti adulti affetti da CIO con un'inadeguata risposta al/ai lassativo(i)" e sono previsti due dosaggi (12,5 mg e 25 mg); la posologia standard è di 25 mg/die, mentre il dosaggio di 12,5 mg è suggerito in pazienti particolari (es. nel paziente con insufficienza renale moderata o grave).

12. Trattamento del dolore neuropatico

■ VALUTAZIONE DEL DOLORE NEUROPATICO

In modo specifico valuta l'intensità basale mediante la Scala del dolore neuropatico, validata in italiano. La Scala dimostra validità discriminante e predittiva; è basata su item esclusivamente soggettivi misurati su scale da 1 a 10^[81].

La *Figura 14* illustra l'algoritmo di approccio alle pazienti con tumore della mammella e dolore neuropatico.

Per la trattazione completa sulla valutazione del dolore si veda il Capitolo 3 "Valutazione del dolore".

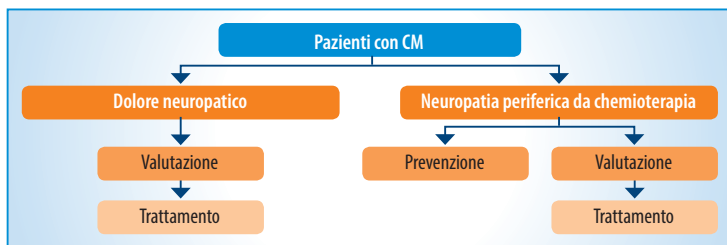


Figura 14. Algoritmo di approccio alle pazienti con tumore della mammella e dolore neuropatico.

■ TERAPIA DEL DOLORE NEUROPATICO

La *Figura 15* illustra l'algoritmo di trattamento del dolore neuropatico^[15].

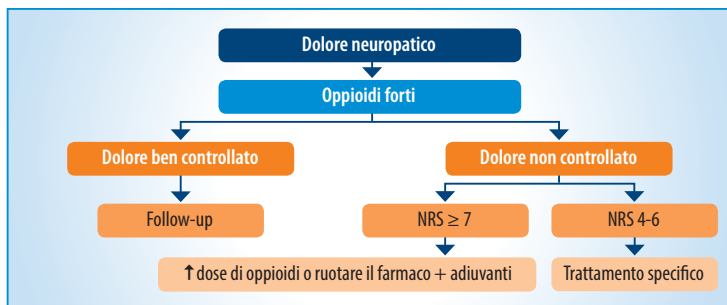


Figura 15. Algoritmo di trattamento del dolore neuropatico.

I farmaci adiuvanti^[82]

- Gabapentin: dosaggio da 100 a 3600 mg/die [iniziare con basse dosi (300 mg/sera oppure 100 mg 3 volte al giorno) e incrementare il dosaggio ogni 2-3 giorni in base alla tolleranza].
- Pregabalin: dosaggio da 150 a 900 mg/die [iniziare con basse dosi (75 mg/sera) e incrementare il dosaggio ogni 2-3 giorni in base alla tolleranza].
- Duloxetina: farmaco di prima scelta se si associano depressione, ansia o disturbi del sonno; dosaggio da 60 a 120 mg/die.
- Amitriptilina: dosaggio da 25 a 150 mg/die [iniziare con basse dosi (10-25 mg/die) e incrementare il dosaggio ogni 3-7 giorni in base alla tolleranza].

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA PERIFERICA DA CHEMIOTERAPIA

La *Figura 16* illustra l'algoritmo di prevenzione e trattamento della neuropatia periferica da chemioterapia^[83,84]. Le fasi di valutazione e trattamento sono descritte nel dettaglio di seguito.

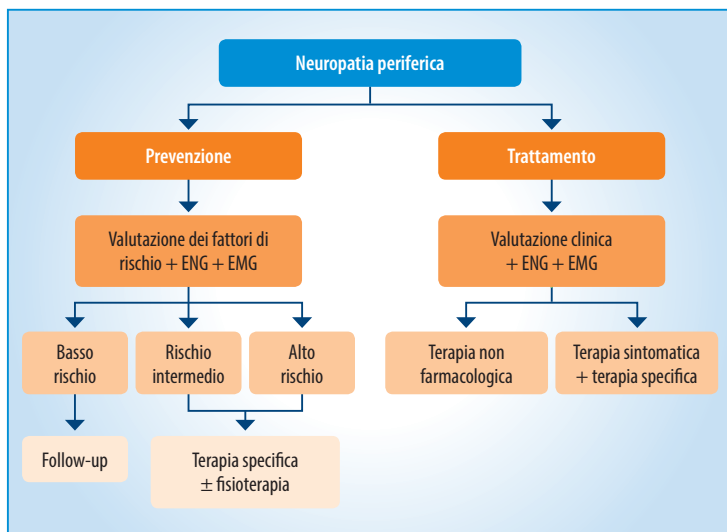


Figura 16. Prevenzione e trattamento della neuropatia periferica da chemioterapia.

Valutazione dei fattori di rischio

- Fattori di rischio correlati alla paziente:
 - diabete;
 - anamnesi positiva per abuso di alcol;
 - assunzione di farmaci neurotossici;
 - età;
 - precedenti trattamenti con chemioterapici neurotossici.
- Fattori di rischio correlati alla chemioterapia:
 - tipo di farmaco (taxani, alcaloidi della Vinca, ixabepilone, derivati del platino, bertozomib, eribulina, neralabina, procarbazine, etoposide);
 - dose cumulativa;
 - tempi di infusione;
 - schema di terapia (schema trisettimanale).

Valutazione neurofisiopatologica

- Elettroencefalografia (ENG): nervo mediano e sciatico-popliteo esterno (spe).
- Elettromiografia (EMG).
- La valutazione neurofisiopatologica deve essere effettuata prima di intraprendere un trattamento chemioterapico neurotossico e successivamente a intervalli di 3-6 mesi, salvo comparsa o peggioramento della neuropatia periferica.

Valutazione clinica (vedi Capitolo 3 "Valutazione del dolore")

- Severità: *Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute* (NCI-CTC).
- *Total Neuropathy Score* (TNS).
- Tipo di neuropatia periferica:
 - sensoriale: parestesie, disestesie, allodinia, ipo-anestesia, atassie, ipo-areflessie, ipotonia;
 - motoria: fascicolazioni, distonie, atrofia muscolare, iporeflessia osteo-tendinea;
 - autonoma: disfunzioni pupillari e lacrimazione, alterazioni del ritmo, ipotensione posturale, alterazioni dei riflessi cutaneo-vasali, alterazione della sudorazione, anomalie funzioni esofagee, gastroparesi, atonia vescicale.

- Aree interessate (arti superiori, arti inferiori ecc.).
- Schema di chemioterapia in corso.
- Precedenti terapie assunte per la neuropatia periferica.

Trattamento^[84]

■ Terapia farmacologica

- sintomatica:

1° step: **gabapentin**: dosaggio da 100 a 3600 mg/die,

2° step: **pregabalin**: dosaggio da 150 a 900 mg/die,

3° step: **duloxetina**: dosaggio da 60 a 120 mg/die;

- specifica:

- acido α -lipoico: 1800 mg/die per os per 3-5 settimane fino a un massimo di 6 mesi,

+

- complesso vitaminico del gruppo B: vitamina B₅, vitamina B₆, vitamina B₂, vitamina B₁,

+

- palmitoiletanolamide e luteolina: da 800 a 1400 mg/die,

- mentolo topico (TRPM8 agonista) 1% in crema riduzione dolore in 4-6 settimane con dosaggio totale di 10 grammi^[85].

■ Terapia non farmacologica

- agopuntura;
- fisioterapia;
- TENS.

13. Trattamento del dolore episodico intenso

Il dolore episodico intenso (DEI) o *breakthrough pain* (BTP) è definito come un aumento transitorio dell'intensità del dolore in un paziente con dolore di base ben controllato dalla terapia antalgica somministrata a orari fissi^[86, 87]. La terapia antalgica a dose e orari fissi (ATC) non è in grado di controllare il DEI (Figura 17). La Tabella 15 elenca le caratteristiche del DEI e del farmaco ideale per il suo trattamento.

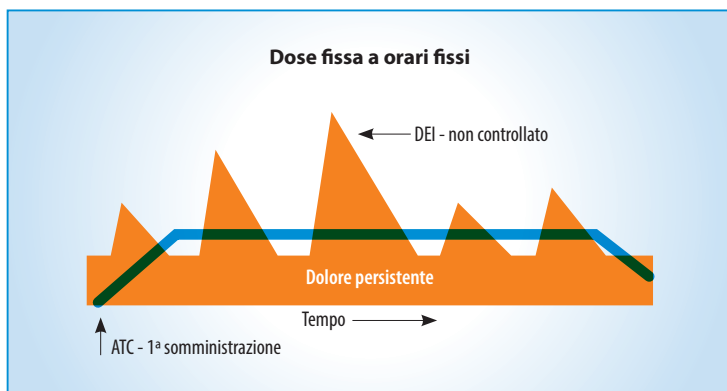


Figura 17. Trattamento del dolore a dose fissa e orari fissi (ATC) e mancato controllo del dolore episodico intenso (mod. da^[72]).

Tabella 15. Caratteristiche del DEI e del farmaco ideale per il suo trattamento

Caratteristiche del DEI	Caratteristiche del farmaco ideale
Intensità: ≤ 6 NRS ≤ 10	Efficacia nel dolore di grado moderato-severo
Comparsa del picco: 3-5 minuti	Rapido <i>onset</i>
Durata media: 30 minuti	Durata breve
Episodi (mediana): 2-4/die	Buon profilo farmacologico (basso rischio di accumulo)

■ VALUTAZIONE DEL DEI

Valutare:

- l'intensità del dolore;
- la frequenza degli episodi (> 4 episodi/die: modificare la terapia di base);

- la durata di ogni episodio;
- il tipo di dolore (somatico, neuropatico, viscerale, misto);
- gli eventuali fattori scatenanti;
- la terapia analgica in corso per il dolore di base persistente e per il DEI.

Tutte le caratteristiche degli episodi di dolore transitorio devono essere riportate nella cartella clinica.

La *Figura 18* illustra il trattamento corretto del DEI.

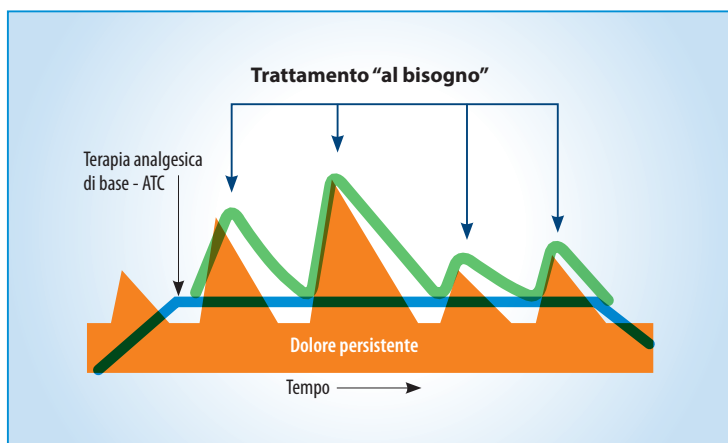


Figura 18. Trattamento corretto del DEI con terapia di base + terapia al bisogno (mod. da^[72]).

■ TERAPIA DEL DEI

- Mantenere un adeguato controllo del dolore persistente di base mediante terapia a orari prefissati e con farmaci e via di somministrazione appropriati per ottenere beneficio analgico ed effetti collaterali contenuti.
- La terapia del DEI deve essere eseguita con farmaci oppioidi a rapido *onset* (ROO) e breve durata^[88].

Fentanyl sublinguale o transmucosale

- 100 µg ogni dose equivalente di 60 mg di morfina orale utilizzata per il controllo del dolore di base;

- se il trattamento di un episodio di DEI richiede più di una compressa, per i successivi episodi si deve considerare un aumento del dosaggio pari al totale della dose risultata necessaria per trattare il precedente episodio.

Fentanyl spray nasale

- 50 µg o 100 µg, per la formulazione con pectina, in una narice ogni dose equivalente di 60 mg di morfina orale utilizzata per il controllo del dolore di base;
- se il trattamento dell'episodio di DEI richiede più di una dose, per i successivi episodi si deve considerare un aumento del dosaggio pari al totale della dose risultata necessaria per trattare il precedente episodio.

L'esperienza clinica suggerisce di somministrare fentanyl a rapida azione in dosi proporzionali alla dose giornaliera di oppioidi.

- **Morfina:** 1/6 della dose giornaliera di oppioidi:
 - morfina ev in ambiente ospedaliero (attenzione ai fattori di conversione!);
 - morfina orale a rilascio normale nei casi di DEI prevedibile (scatenato dalla mobilitazione, dalla deglutizione ecc.) 30 minuti prima dell'azione.

La *dose rescue* deve essere sempre prescritta in cartella clinica!

La *Tabella 16* riporta la terapia del DEI nel paziente oncologico.

Tabella 16. Terapia del DEI nel paziente oncologico

	Formulazione	Comparsa dell'analgesia	Durata
Fentanyl	Buccale Oro-mucosale Sublinguale Nasale	5-10 minuti	1-2 ore
Morfina	Morfina solfato soluzione orale Morfina cloridrato ev o sc	30-40 minuti 5-15 minuti	4 ore

Possono essere somministrati solo a pazienti che assumono almeno morfina 60 mg/die o per os, ≥ 25 µg fentanyl transdermico o dosi equivalenti di altri oppioidi

14. Dolore nelle *survivors*

Il 25-60% delle donne trattate per tumore della mammella riferisce dolore cronico-persistente. In particolare, il 41% delle donne trattate continua ad accusare dolore 2-6 anni dopo l'intervento chirurgico. Il 61% delle pazienti riporta che il dolore interferisce significativamente con la loro attività di vita giornaliera. L'area anatomica del dolore è mammella (60,2%), ascella (48,2%), arto superiore (28,9%), spalla (25,9%), dita/piedi (17,9%), collo (12,5%) e l'intensità è lieve nel 51,0%, moderata nel 41,1% e severa nel 7,6%^[89].

Il dolore è più comune tra le donne trattate per tumore mammario rispetto ad altri gruppi di *survivors*^[90] e questo dato indica la necessità di valutare regolarmente il dolore in queste pazienti.

Il dolore neuropatico è la causa più frequente di dolore cronico-persistente e può essere causato da danno al nervo intercosto-brachiale, da danno ad altri nervi, da tossicità alla chemioterapia o da formazione di neuroma.

Tra le donne che riferiscono dolore il 33,8% presenta neuropatia sensoriale periferica (NSP) e maggiore interferenza del dolore con le attività di vita quotidiana rispetto a chi non ha NSP. Il 15% delle donne trattate con docetaxel presenta neuropatia periferica da 1-3 anni dopo il trattamento con un impatto significativo negativo sulla QoL^[91].

FATTORI DI RISCHIO DEL DOLORE CRONICO-PERSISTENTE NELLE DONNE *SURVIVORS*

- Età: la giovane età.
- Precedenti comorbidità.
- Chirurgia: dolore pre-operatorio e severo dolore post-operatorio; non vi è associazione significativa tra tipi di intervento.
- Lo *staging* ascellare con la dissezione dei linfonodi ascellari (danno del nervo intercostobrachiale).
- Terapia ormonale: ridotta attività fisica e preesistenti sintomi muscolo-scheletrici.
- Chemioterapia: fattori di rischio per la neuropatia periferica indotta da chemioterapia (CIPN) [che è la più comune sindrome dolorosa da chemioterapia] sono le preesistenti neuropatie, l'età avanzata, i polimorfismi genetici.
- Radioterapia: plessopatia brachiale da fibrosi.

- Il trattamento combinato di dissezione linfonodale ascellare, chemioterapia e radioterapia locoregionale al cavo ascellare aumenta il rischio rispetto alla sola CT o RT.
- Presenza di ansia o depressione: non dimostrato.

■ TRATTAMENTO

Per il trattamento del dolore cronico-persistente si raccomanda un approccio multidisciplinare che utilizza modalità diverse con lo scopo di dare conforto e sollievo dal dolore, preservando le funzioni e quindi l'attività di vita.

Viene raccomandata un'associazione di terapia farmacologica, fisica, cognitivo-comportamentale, esercizio fisico regolare, interventi psicosociali e terapie integrative (agopuntura e massaggi)^[92].

L'esercizio fisico è sempre indicato, in particolare nelle donne trattate con IA^[93].

15. Bibliografia

1. INTRODUZIONE

1. de Naurois J, et al. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v252-6
2. Klastersky J, et al. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1793-5
3. Uys A, et al. *Support Care Cancer* 2004; 12: 555-60
4. Barton DL, et al. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1230-8
5. Pachman DR, et al. *Cancer J* 2014; 20: 313-8
6. Pearson EJ, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3935-42
7. Hesketh PJ, et al. *J Clin Oncol* 2016; 34: 381-6
8. Roila F, et al. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v119-33
9. Berger AM, Shuster JL Jr, Von Roenn JH (Eds). *Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013
10. Davis MP, Feyer PC, Ortner P, Zimmermann C (Eds). *Supportive Oncology*. Philadelphia: Elsevier, 2011

2. IL DOLORE IN ONCOLOGIA

11. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986; 3: S1-226
12. Ripamonti CI, et al. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii139-54
13. Ripamonti CI, et al. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 391-6
14. Van den Beuken-van Everdingen MH, et al. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-49
15. Greco MT, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4149-54
16. Ripamonti CI, et al. *Ann Oncol* 2014; 25: 1097-106
17. Davies AN, et al. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-8
18. Ripamonti CI, et al. ESMO Press, 2014. <http://ahmedmnofal.synthasite.com/resources/2014-ESMO-Handbook-of-Rehabilitation-During-Cancer-Treatment-and-Follow-Up.pdf>

3. VALUTAZIONE DEL DOLORE

19. Ripamonti CI, et al. *Ann Oncol* 2016; 27: 513-9
20. Legge 15 marzo 2010, GU Serie Generale n. 65 del 19-03-2010
21. Caraceni A, et al. *Pain* 1996; 65: 87-92
22. Bruera E, et al. *J Palliat Care* 1991; 7: 6-9
23. Moro C, et al. *Support Care Cancer* 2006; 14: 30-7
24. Ripamonti CI, et al. *Support Care Cancer* 2014; 22: 783-93

4. DOLORE POST-OPERATORIO

25. Mejdahl MK, et al. *BMJ* 2013; 346: f1865
26. Schou Bredal I, et al. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 852-62
27. Schreiber KL, et al. *Pain Manag* 2014; 4: 445-59
28. Wang L, et al. *CMAJ* 2016; 188: E352-61
29. Fallon MT. *Br J Anaesth* 2013; 111: 105-11
30. Vadalouca A, et al. *Pain Pract* 2012; 12: 219-51
31. Satija A, et al. *Indian J Med Res* 2014; 139: 216-25

5. DOLORE DA CHEMIOTERAPIA

32. Wyatt G, et al. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3183-91
33. Fernandes R, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 1583-94
34. Pérez Fidalgo JA, et al. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii167-73
35. De Iulius F, et al. *Crit Rev Oncol Haematol* 2015; 96: 34-45
36. Rivera E, et al. *Cancer Chemoth Pharmacol* 2015; 75: 659-70
37. Smith RE, et al. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 333-40
38. Zanzville NR, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 4779-89
39. Storey DJ, et al. *Ann Oncol* 2010; 21: 1657-61
40. Pittman NM, et al. *J Oncol Pract* 2015; 11: 120-5

6. DOLORE DA RADIOTERAPIA

41. Sjövall K, et al. *Eur J Oncol Nurs* 2010; 14: 147-53
42. Lundstedt D, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 71-8
43. Lee E, et al. *Pain* 2016; 157: 1122-31
44. Chow E, et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1463-72
45. Cho Y, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2047-57

7. DOLORE DA TERAPIA ORMONALE

46. AIOM. Linee Guida. Neoplasie della mammella. Edizione 2015. <http://www.aiom.it>
47. Islander U, et al. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 14-29
48. Le Bail J, et al. *Steroids* 2001; 66: 749-57
49. Fusi C, et al. *Nat Commun* 2014; 5: 5736
50. Laroche F, et al. *J Pain* 2014; 15: 293-303
51. Olufade T, et al. *Support Care Cancer* 2015; 23: 447-55
52. Bertoldo F, et al. *Therapy Perspectives* 2010; 14: 3-16
53. Hadji P, et al. *Ann Oncol* 2008; 19: 1407-16

54. Coleman R, et al. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 3): iii124-37
55. Khosla S, et al. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5
56. Hofbauer LC, et al. *JAMA* 2004; 292: 490-5
57. Boyle WJ, et al. *Nature* 2003; 423: 337-42
58. Lewiecki EM. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 1041-50
59. Lacey DL, et al. *Cell* 1998; 93: 165-76
60. Gnant M, et al. *Lancet* 2015; 386: 433-43
61. Rossini M, et al. *Reumatismo* 2016; 68: 1-39
- 8. DOLORE DA MUCOSITE DEL CAVO ORALE**
62. Seiler S, et al. *Breast Care (Basel)* 2014; 9: 232-7
63. Lalla RV, et al. *Cancer* 2014; 120: 1453-61
64. Peterson DE, et al. *Cancer Med* 2016; 5: 1897-907
- 9. DOLORE CORRELATO ALLE TERAPIE DI SUPPORTO**
65. Bondarenko IM, et al. *Support Care Cancer* 2016; 24: 267-73
66. Lipton A, et al. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082-92
67. Lambertini M, et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89: 112-28
68. Wark JD, et al. *Osteoporos Int* 2012; 23: 503-12
- 10. PRINCIPI DI TRATTAMENTO DEL DOLORE**
69. Cherny N, et al. *ESMO Press*, 2012. www.esmo.org/patients/
- 11. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DOLORE NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE**
70. WHO. *Cancer pain relief*. 2nd Ed. 1996
71. Caraceni A, et al. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68
72. Coluzzi PH. *Am J Hosp Palliat Care* 1998; 15: 13-22
73. Bandieri E, et al. *J Clin Oncol* 2016; 34: 436-42
74. Sande TA, et al. *Support Care Cancer* 2016 in press
75. Vignaroli E, et al. *J Palliat Med* 2012; 15: 186-91
76. Poulsen JL, et al. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 345-58
77. Bruera E, et al. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1121-2
78. Sandgren JE, et al. *Ann Intern Med* 1984; 101: 331-4
79. Webster L, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 771-9
80. Chey WD, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 2387-96
- 12. TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO**
81. Negri E, et al. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 95-104
82. Jongen JL, et al. *Pain Pract* 2014; 14: 283-95
83. Hershman DL, et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1941-67
84. Pachman DR, et al. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 567-80
85. Fallon M, et al. *J Clin Oncol* 2016; 34: 550-6
- 13. TRATTAMENTO DEL DOLORE EPISODICO INTENSO**
86. Portenoy RK, et al. *Pain* 1990; 41: 273-81
87. Mercadante S. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 559-64
88. Simon SM, et al. *J Opioid Manag* 2014; 10: 207-15
- 14. DOLORE NELLE SURVIVORS**
89. Schou Bredal I, et al. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 852-62
90. Deimling GT, et al. *Cancer Nurs* 2007; 30: 421-33
91. Eckhoff L, et al. *Eur J Cancer* 2015; 51: 292-300
92. Paice JA. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3325-45
93. Irwin ML, et al. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1104-1



con il patrocinio del Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia, NCSO
www.nicsonet.it

Cod. ABS1608 Depositato presso AIFA in data 19/10/2016