

# IL DOLORE NEOPLASTICO NEL PAZIENTE ANZIANO

---

## CANCER PAIN IN ELDERLY PATIENT

**Dario Cova, Alessandro Ubbiali, Pierluigi Rossi**

*Unità Operativa Complessa di Onco-Geriatria  
Centro per lo Studio e il Trattamento del dolore cronico dell'anziano  
Unità Operativa Semplice di Recupero e Rieducazione Funzionale  
Istituto Geriatrico Pio Albergo Trivulzio, Milano*

**Michele Cannone, Teresa Paradiso**

*Unità Operativa Complessa di Medicina  
Ospedale Distrettuale AUSL BAT, Canosa, Bari*

---

### RIASSUNTO

*L'incidenza del cancro registra un inequivocabile incremento nella popolazione anziana, dovuto a diverse motivazioni, quali la prolungata esposizione agli agenti carcinogenetici. Il 30-40 per cento dei pazienti presenta già dolore di intensità moderata/severa al momento della diagnosi; questa percentuale tende purtroppo ad aumentare con il progredire della malattia, fino a essere presente nella quasi totalità dei pazienti con malattia avanzata.*

*Numerosi studi hanno dimostrato che il dolore, oltre che frequentemente sottotrattato, è anche causa di disabilità e può perfino compromettere l'efficacia del trattamento antineoplastico.*

*Per un trattamento adeguato, è necessario tener presente che il dolore oncologico ha carattere progressivo; dolori inizialmente tessutali e nocicettivi possono diventare neuropatici e arricchirsi di componenti emotive sempre più rilevanti.*

*L'approccio farmacologico è affidato a una sequenza di farmaci secondo la scala di intensità a tre gradini proposta dall'OMS.*

### **Parole chiave**

*Dolore oncologico, paziente anziano, farmaci, OMS*

### SUMMARY

*The incidence of cancer is strongly increased in elderly due to various reasons, as for example the prolonged exposure to cancer agents.*

*The 30-40 percent of the patients presents pain of moderate/severe intensity already at the moment of the diagnosis; unfortunately this percentage tends to increase with the progress of the disease, until reaching the nearly totality of patients in the state of advanced disease.*

*Many studies have demonstrated that the pain, frequently underestimated and undertreated, causes also disability and can even compromise the effectiveness of the anti-cancer treatment. For an adequate treatment, it is necessary to take into account that cancer pain has a progressive time course; nociceptive pain may become neuropathic pain, and it is joined to more and more important emotional components. The pharmacological approach is faced with a sequence of drugs according to the "three steps scale drug" proposed from the WHO.*

### **Key words**

*Cancer pain, elderly patient, drugs, WHO*

*Il dolore sconvolge il tempo  
e le ore di riposo,  
fa della notte giorno  
e del giorno notte.*

Riccardo III  
W. Shakespeare

## INTRODUZIONE

Il fenomeno dell'invecchiamento della popolazione, determinato dall'aumento dell'aspettativa di vita, si delinea sempre più come una vera emergenza, non solo demografica, ma anche socio-sanitaria.

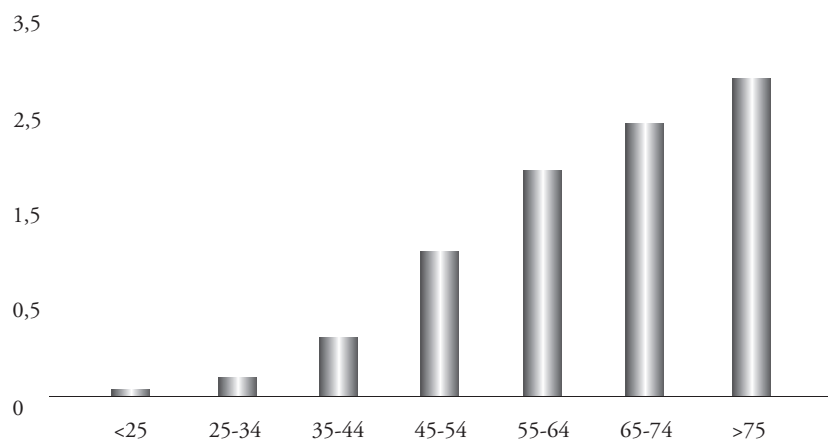
In Italia, l'indice di vecchiaia (rapporto tra gli anziani > 65 anni e giovani <15 anni) era, nel censimento 1951, 46,4%, passò nel 1981 a 61,7% e raggiungerà nel 2010 il 138%. Nello stesso periodo si è registrato un progressivo incremento dell'aspettativa di vita; oggi tra i 70 e 75 anni di età un maschio ha un'attesa di vita di 11,8 anni e una femmina di 15 anni.<sup>1</sup>

Riguardo all'incidenza del cancro, va sottolineato che in questa fascia di popolazione si registra un inequivocabile incremento (*Figura 1*). L'aumento di incidenza viene attribuito a diverse motivazioni, quali la prolungata esposizione agli agenti carcinogenetici ambientali o alla minore capacità del soggetto senescente di controllare i processi di proliferazione tumorale.

## IL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO

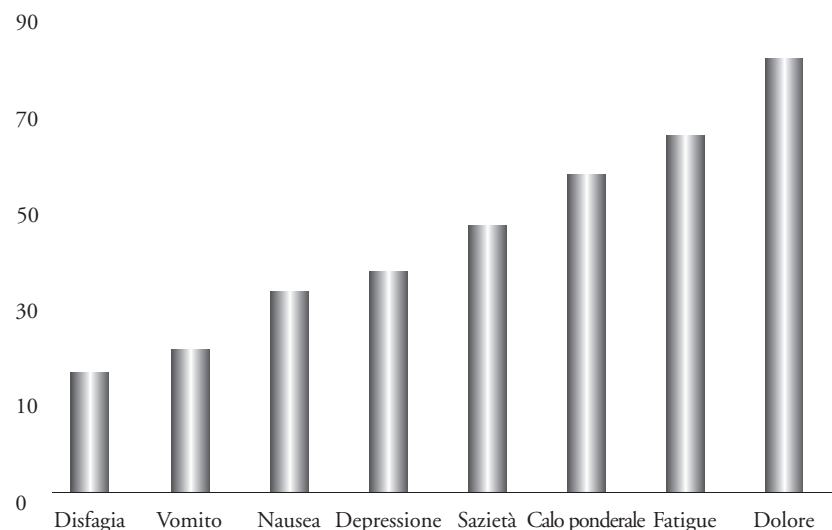
La presenza di neoplasia si accompagna a un corteo sintomatologico assai vario, con un crescente grado di gravità in rapporto diretto con lo stadio

Figura 1  
Incidenza percentuale del cancro su 100 persone, per classe di età



Fonte ISTAT: indagine Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari - Anni 1999 - 2000

Figura 2  
Prevalenza dei sintomi nel paziente anziano oncologico con malattia avanzata



di malattia; in tale corteo il dolore rappresenta uno dei sintomi più frequenti e certamente il più disturbante la qualità della vita (Figura 2).

Il 30-40 per cento dei pazienti presenta già dolore di intensità moderata/severa al momento della diagnosi; questa percentuale tende purtroppo ad aumentare drammaticamente col progredire della malattia, fino a essere presente nella quasi totalità dei pazienti con malattia avanzata. I tumori ematologici risultano meno gravati dal dolore rispetto ai tumori solidi; tra questi, è elevatissima l'incidenza di dolore: 80-85 per cento nei tumori delle ossa e della cavità orale.

Nonostante la frequenza del riscontro, nella pratica clinica il dolore non appare adeguatamente ricercato, valutato e trattato anche quando la terapia medica, specie nel soggetto anziano, non può più avere finalità di salvataggio, ma di sola palliazione nell'imperativo di migliorare la qualità della vita residua.<sup>2-4</sup>

Dal punto di vista fisiopatologico, giova ricordare che gli stimoli nocivi attivano le terminazioni nervose (nocicettori); queste afferenze dolorose percorrono, poi, le vie ascendenti spinotalamiche e spinoipotalamiche, raggiungendo il talamo e il sistema limbico, risultando così modulate dai peculiari connotati sia di personalità sia emotivi del singolo soggetto, e arrivano infine alla corteccia cerebrale dove i segnali nocivi vengono localizzati e interpretati come dolore. La presenza di vie nervose discendenti inibitorie e facilitatorie consente la modulazione della trasmissione del dolore a livello del corno posteriore del midollo spinale.

Il dolore descritto dal malato di can-

cro, anche per il coinvolgimento del sistema limbico nei circuiti di trasmissione dei segnali nocivi, è dunque fortemente influenzato dalla reazione emozionale e la sua espressione può, perciò, variare col modello culturale e l'*habitus* psicologico del paziente.

Riguardo alla fisiopatologia del dolore nelle persone anziane, va sottolineato che non sono state documentate sostanziali differenze rispetto alle altre classi di età e anche se l'aumento di infarti silenti o di peritoniti senza do-

lore registrati in età geriatrica sembra suggerire una possibile riduzione dell'intensità di percezione del dolore, resta però un fondato dubbio che alterazioni dello stato cognitivo o una scarsa accuratezza nell'*assessment* del dolore in tali studi possa aver inficiato la validità di tali conclusioni.

Numerosi studi hanno anche dimostrato che il dolore, oltre che frequentemente sottotrattato, è anche una causa potenzialmente reversibile di decondizionamento e disabilità. Negli

Tabella 1  
Cause di dolore nei pazienti oncologici

**Cause legate alla localizzazione del tumore**

Infiltrazione di tessuti viscerali o ossei  
Compressione o infiltrazione di tessuti nervosi  
Ipertensione endocranica

**Cause correlate al tumore**

TVP e tromboembolismo  
Linfedema  
Decubiti  
Ulcerazioni  
Contratture muscolari  
Costipazione  
Poli neuropatia paraneoplastica

**Cause dovute al trattamento**

Post-intervento chirurgico  
Infiammazioni e/o fibrosi postradioterapiche  
Mielopatia postradioterapica  
Neuropatia postradioterapica  
Necrosi asettica dell'osso  
Mucositi post chemioterapia  
Poli neuropatia cronica da chemioterapici neurotossici

**Dolore non oncologico da comorbilità**

anziani neoplastici, infatti, il decondizionamento psicofisico e la disabilità possono determinare immobilizzazione, riduzione del livello funzionale e perfino compromettere l'efficacia del trattamento antineoplastico (Figura 3). In particolare, il dolore del paziente neoplastico può essere correlato alla localizzazione del tumore, a cause correlate al tumore o dovute al trattamento come riportato in Tabella 1.

Riconoscere il tipo di dolore ha un'importanza fondamentale; infatti la strategia terapeutica deve essere correlata al meccanismo patogenetico sotteso, poiché le terapie hanno efficacia diversa in rapporto alla causa e alla tipologia del dolore.

Nei pazienti anziani è spesso presente un precario equilibrio omeostatico con una latente fragilità della condizione di salute e di autonomia, che sembrano apparentemente ben mantenute in condizioni basali di stabilità, grazie all'utilizzazione della riserva funzionale. In tali soggetti la presenza di dolore è in grado di innescare una sfavorevole cascata di eventi che esitano in: ipocinesia, con il suo corteo di complicanze (malnutrizione, ipotrofia muscolare, riduzione proteine viscerali, TVP, infezioni), riduzione funzionale, depressione (con scarsa compliance ai trattamenti, amplificazione della sintomatologia dolorosa) e ulteriore dolore (Figura 3).

Il *primum movens* dolore può innescare cioè, in condizioni di fragilità, una cascata di eventi che peggiorano la *performance* del paziente e impediscono qualsivoglia progetto terapeutico. Non vi è alcun dubbio che in tali condizioni divenga imperativo valutare attentamente e trattare risolutamente e sinergicamente il dolore e la depres-

sione, in quanto la rottura del circolo vizioso dolore-ipocinesia-depressione-dolore può contribuire a migliorare la qualità della vita e il livello funzionale del paziente, tanto da renderlo suscettibile anche a un eventuale trattamento oncologico.

### VALUTAZIONE CLINICA DEL DOLORE E STRATEGIE TERAPEUTICHE

Il primo passaggio per un corretto approccio algologico è rappresentato da una precisa raccolta anamnestica. La presenza del dolore va dunque pervernicamente ricercata perché spesso misconosciuta. Il dolore è spesso ritenuto dal vecchio fatalmente connotato all'età, dovuto a malattie croniche inguaribili, lenibile solo con farmaci a

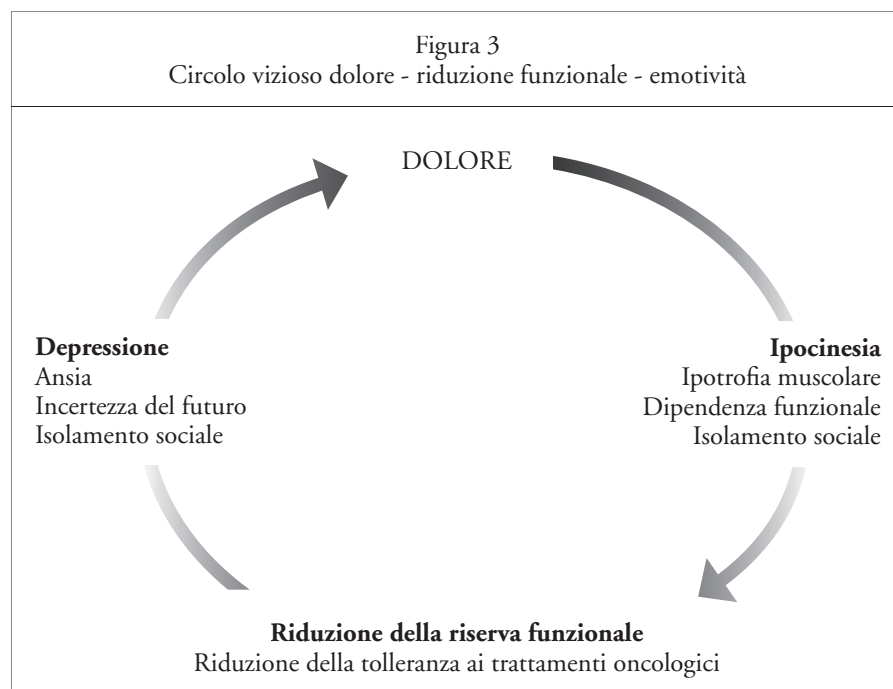
elevato rischio di effetti collaterali da implementare, di solito, a numerosi altri. Deve essere anche segnalata, con la senescenza, la frequente difficoltà a ottenere una buona raccolta anamnestica, a causa di deficit cognitivi e della comunicazione.

Qui, è l'attenta osservazione del paziente e i cambiamenti comportamentali testimoniati dai *caregivers* che possono aiutare a identificare presenza, causa e intensità del dolore (Tabella 2).

Un buon approccio medico al paziente cognitivamente compromesso affetto da patologia verosimilmente algica è: supporre l'esistenza del dolore, fino a prova contraria!

Lo scopo dell'anamnesi e della valutazione algologica è stabilire:

- Tipo di dolore.
- Sede del dolore.



- Caratteristiche temporali del dolore: dolore acuto, cronico, continuo o intermittente.
- Cause scatenanti: presente a riposo o riacerbato dal movimento (incidentale).
- Intensità del dolore: scale visuo-analogiche numeriche o a colori.
- Componente emotiva: scale per la depressione.

Ogni forma di trattamento va preceduta da una valutazione multidimensionale (VMD) mirata a stabilire il grado delle abilità residue, la presenza di comorbidità, il benessere psichico e la condizione socio-economica. La VMD consente di definire il progetto assistenziale e di stabilire quale ruolo possano avere il medico, gli altri operatori sanitari, il paziente stesso e la famiglia nel conservare e/o migliorare la capacità funzionale (Tabella 3).

Le scale di valutazione hanno lo scopo di misurare analiticamente le funzioni e di consentire un giudizio obiettivo dello stato funzionale; misure utili anche nell'osservazione longitudinale del paziente.

- Il prototipo di scala per la valutazione dell'autonomia nelle funzioni di base è rappresentato dalla scala per le *Activity of Daily Living*, ADL. Si prende in considerazione la capacità del paziente di lavarsi, alimentarsi, vestirsi, utilizzare i servizi igienici, passare dal letto alla sedia e dalla sedia ai servizi igienici senza aiuto.

- La valutazione del tono dell'umore è un altro elemento cardine della VMD in oncologia.

La depressione ha, infatti, un'incidenza molto frequente in oncologia e non solo di carattere reattivo, ma intrinsecamente correlata alla patologia onco-

logica sottesa, tanto da rappresentarne uno dei sintomi di estrinsecazione. Il carcinoma del pancreas, per esempio, è associato a rischio di depressione nel 50 per cento dei casi.

- Le scale visuo-analogiche consentono la misura e il monitoraggio del dolore.

L'uso di scale risulta di fondamentale importanza per la valutazione dell'intensità del dolore, per obiettivare l'efficacia degli interventi in termini di analgesia e di miglioramento funzionale e dell'umore. Obiettivo finale della valutazione algologica nell'anziano col cancro resta ovviamente l'elaborazione della migliore strategia terapeutica possibile al fine di:

- > Lenire la sintomatologia
- > Migliorare la qualità di vita
- > Aumentare il livello di autonomia
- > Mantenere il risultato terapeutico nel tempo.

La valutazione algologica è finalizzata, dunque, a un approccio al dolore

oncologico dell'anziano più attento, analitico e assai più interventistico rispetto a quello attuale, considerato anche che le attuali opzioni terapeutiche oggi utilizzabili sono potenzialmente efficaci in quasi il 90 per cento dei casi.

Per il trattamento farmacologico sintomatico si deve preliminarmente affermare che i dati della letteratura evidenziano che molti pazienti in età avanzata con neoplasia e con dolore sono sottotrattati. A questo proposito il lavoro di Bernabei<sup>4</sup> da cui è ricavata la *Figura 4* sul controllo del dolore nel paziente anziano neoplastico, evidenzia che con l'avanzare dell'età una percentuale sempre maggiore di pazienti sintomatici per dolore non riceve alcuna terapia analgesica e, in particolare, i pazienti ultraottantenni sono quelli in cui l'uso di morfina e altri oppioidi forti è significativamente inferiore.

Benché numerosi studi sperimenta-

Tabella 2  
Manifestazioni di dolore in presenza di compromissione cognitiva

<b>Espressioni facciali</b>	Mimica sofferente
<b>Cambiamento di umore</b>	Lamentosità, pianto, ansia, irrequietezza e irritabilità, isolamento, riduzione comunicazione, insonnia
<b>Confusione mentale</b>	Disorientamento, scarsa attenzione
<b>Peggioramento funzionale</b>	Rigidità muscolare, rifiuto del movimento, permanenza a letto
<b>Cambiamento alimentare</b>	Inappetenza
<b>Turbe neurovegetative</b>	Pallore cutaneo, sudorazione, nausea e vomito

li abbiano dimostrato una diminuzione della sensibilità al dolore con l'aumentare dell'età, ciò non significa che l'anziano debba necessariamente essere sottotrattato, ma piuttosto che tale sintomo riflette, in questo tipo di pazienti, maggiori livelli di patologia sottostante, ossia condizioni cliniche più ampiamente compromesse.

Nel paziente oncologico la strategia terapeutica è determinata dalla valutazione algologica e varia nel corso del follow-up sulla base dell'evoluitività delle lesioni. Il dolore oncologico ha infatti carattere progressivo; la nocicezione si origina progressivamente da fonti sempre più numerose man mano che aumentano le localizzazioni secondarie. E' possibile, pertanto, che dolori inizialmente tessutali e nocicettivi tendano col tempo a diventare anche neuropatici e ad arricchirsi di componenti emotive sempre più rilevanti.<sup>5-8</sup>

L'armamentario terapeutico per il trattamento del dolore è particolarmente differenziato in relazione alle caratteristiche stesse del dolore:

a) La terapia con i farmaci antinocicettivi (FANS e oppiacei) controlla completamente ogni dolore nocicettivo non-incidentale, parzialmente per la quota presente a riposo il dolore nocicettivo incidentale e quello neuropatico periferico (disnocicettivo), mentre non esplica azione analgesica nel dolore neuropatico centrale e psicogeno.

b) Nel dolore nocicettivo incidentale possono essere di ausilio i provvedimenti ortopedici per immobilizzare la parte dolente o la radioterapia se il dolore è provocato da una lesione circoscritta che può essere ridotta di volume. Nella maggior parte dei casi,

però, l'unica possibilità di cura è offerta dal blocco peridurale con anestetico locale o dalla neurolisi.

c) La terapia con farmaci anti-disnocicettivi (adiuvanti) può controllare il dolore neuropatico periferico e centrale.

d) Gli interventi neurolesivi sul primo neurone (rizotomie) e tutti quelli sul sistema lemniscale a livello del secon-

do neurone (trattotomie) controllano i dolori tessutali e alcuni dolori neuropatici periferici anche se incidenti, ma non il dolore neuropatico centrale e il dolore psicogeno.

Il concetto fondamentale nella terapia farmacologica del dolore non è dissimile da qualsivoglia altro approccio farmacologico in età geriatrica. L'età avanzata comporta, com'è noto, im-

Tabella 3  
Elementi della Valutazione Multidimensionale Geriatrica

Ambiti	Elementi valutativi	Test
<b>Clinico</b>	Comorbidità	Individual Disease Severity
	Gravità della patologia di base	Sfera uditiva e visiva
	Polifarmacoterapia	Mini Nutritional Assessment
	Stato nutrizionale	
<b>Funzionale</b>	Valutazione dell'autonomia	ADL, IADL
	Andatura ed equilibrio	Indice di Barthel
	Valutazione della performance fisica	Scala di Tinetti
<b>Cognitivo-affettivo</b>	Stato cognitivo	MMSE
	Valutazione del tono dell'umore	Geriatric Depression Scale
		Zung Anxiety Rating Scale
<b>Socio-economico</b>	Reddito	Sicurezza dell'ambiente
	Condizioni di vita	
	Presenza di un caregiver	
<b>Ambientale</b>	Tipo di residenza	Domicilio, struttura residenziale
	Accesso ai servizi	Telesoccorso, ADI
	Rete di supporto familiare	
	Accesso ai mezzi di trasporto	

portanti modifiche della farmacocinetica e farmacodinamica, restringendo l'indice terapeutico di ogni farmaco e aumentando, quindi, il rischio di tossicità, specie in regime di multiterapia. La prescrizione di un farmaco alla volta, l'uso di dosi relativamente basse, la consapevolezza di possibili effetti additivi con una multiterapia, la perseveranza nei tentativi farmacologici per un adeguato periodo di tempo con dosi basse e lentamente incrementate sono principi base per un adeguato trattamento. L'approccio farmacologico è affidato ad una sequenza di farmaci secondo la scala di intensità a tre gradini proposta dall'OMS (Figura 5).<sup>9,10</sup>

Tra farmaci di I livello (VAS = 1-4) annoveriamo il paracetamolo e in genere i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (Tabella 4).

## PARACETAMOLO

Rappresenta il farmaco di scelta in queste circostanze. E' un farmaco analgesico puro privo di effetto antinfiammatorio e per tale ragione può essere meno efficace dei FANS in presenza di dolore con componente infiammatoria (metastasi ossee). Subisce un'inattivazione epatica per glucuronazione e la sua eliminazione non sembra compromessa con l'invecchiamento.

I FANS sono particolarmente efficaci in presenza di dolore nocicettivo con componente infiammatoria. Possono però essere gravati da importanti, ma prevedibili, effetti collaterali:

- L'emorragia digestiva è l'effetto indesiderato più frequente con l'uso dei FANS non anti-COX-2 selettivi

Figura 4  
Uso di analgesici in funzione dell'età nel paziente oncologico anziano sintomatico

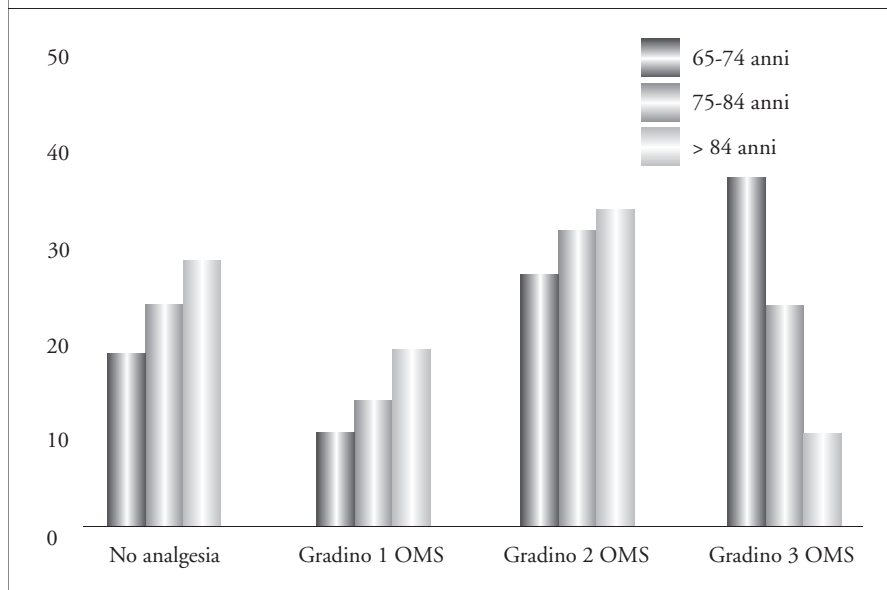
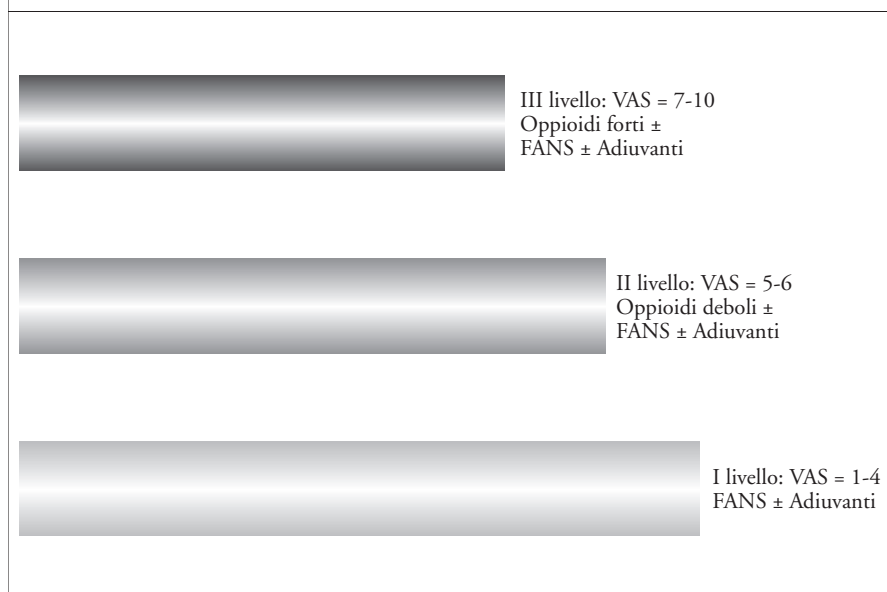


Figura 5  
La scala analgesica OMS



vi. L'uso dei FANS non selettivi dovrebbe essere evitato in pazienti con anamnesi di pregresso sanguinamento gastroenterico, con positività per H. Pylori o con diatesi emorragica (piatrinopenici, scoagulati).

- La tossicità renale risulta essere simile per COX-1 e COX-2 inibitori e, pertanto, la funzione renale deve essere attentamente monitorata (almeno una volta al mese). La ritenzione idrica per l'inibizione prostaglandinica renale può essere responsabile di insufficienza renale acuta, scompenso cardiaco, tossicità per accumulo di farmaci a eliminazione renale (Figura 9).

- I COX-2 inibitori, potendo potenziare l'attività del trombossano, devono essere evitati in presenza di trombofilia per il rischio di precipitare un IMA e/o un ictus. Prima della loro prescrizione deve essere pertanto effettuata una valutazione del rischio vascolare.

- Interazioni farmacologiche: il celecoxib ha un metabolismo CYP450 dipendente e può interagire con il catabolismo di altri farmaci a smaltimento epatico CYP dipendente.

Gli oppioidi rappresentano la categoria farmacologica fondamentale per il trattamento del dolore da cancro anche nei soggetti anziani. Si distinguono in oppioidi deboli e forti. I deboli sono considerati farmaci di II step della scala OMS. Oggi il ruolo del II step è considerato piuttosto dubbio anche perché nella pratica clinica i farmaci del III step non vengono comunemente addizionati, ma vanno a sostituire gli oppioidi deboli il cui ruolo nella terapia del dolore da cancro resta ancora da ben definire.

I Farmaci di II livello, (VAS = 5-6), sono rappresentati dagli oppioidi de-

boli; in particolare tramadolo, codeina, buprenorfina (Tabella 5).

Il tramadolo è un analgesico ad azione centrale. Si lega ai recettori  $\mu$  per gli oppioidi. Inibisce anche il reuptake di noradrenalina e serotonina. Tra gli analgesici oppioidi indicati per il dolore lieve-moderato da cancro il tramadolo, per le forme farmaceutiche a

disposizione, rappresenta un farmaco molto maneggevole, in relazione poi all'assenza di depressione respiratoria e dipendenza fisica. Il tramadolo è stato oggetto di uno studio cinetico nel giovane e nell'anziano, anche in situazioni di insufficienza renale ed epatica. Come riportato in Tabella 6,<sup>11</sup> gli studi sugli anziani non affet-

Tabella 4  
Farmaci di I livello: alcuni FANS utilizzabili nella terapia del dolore

<b>VAS: 1-10</b> <i>Fans</i>	<b>Dolore lieve: VAS 1-4</b> <i>Dose suggerita (in 24 ore)</i>	<b>Dolore moderato: VAS 5-6</b> <i>Dose suggerita (in 24 ore)</i>
Paracetamolo	1500 mg	2000 - 4000 mg
Ketoprofene	50 - 150 mg	50 - 150 mg
Ketorolac	10 - 40 mg os	10 - 40 mg os; 120 mg im/ev
Celecoxib	200 - 400 mg	400 mg
Etoricoxib	60 - 120 mg	120 - 240 mg
Valdecoxib	10 - 20 mg	20 - 40 mg

Tabella 5  
Farmaci di II livello: utilizzabili in associazione ai farmaci di I livello o adiuvanti

<b>VAS: 1-10</b> <i>Oppioidi deboli</i>	<b>Dolore moderato: VAS 5-6</b> <i>Dose suggerita (in 24 ore)</i>	<b>Dolore severo: VAS 7-10</b> <i>Dose suggerita (in 24 ore)</i>
Codeina	60 - 120 mg	240 mg
Tramadolo	100 - 200 mg	max 400 mg
Buprenorfina	0.2 - 0.4 mg	0.4 - 0.6 mg
Buprenorfina transdermica	20mcg ogni 3 giorni	40 mcg ogni 3 giorni



ti da un'importante compromissione renale o epatica non evidenziano per il tramadolo modificazioni farmacocinetiche di rilievo ai fini dell'impiego clinico del farmaco.

## TRAMADOLO

Ricordiamo alcune caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di questa molecola, utili nella pratica clinica quali:

- Equivalenza analgesica: 50 mg di tramadolo = 60 mg di codeina = 30 mg di codeina + 500 mg paracetamolo.

- Gli effetti collaterali sono rappresentati da: nausea, stipsi ed effetti tossici a carico del SNC (sedazione cefalea, vertigini, allucinazioni e crisi comiziali).

- Ha metabolismo epatico CYP2D6 dipendente ed eliminazione renale.

- Disponibile in formulazioni orale, rettale e parenterale.

- Interazioni farmacologiche: il tramadolo può potenziare l'effetto degli antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina.

- Effetto tetto: alla dose di 400-600 mg/die.

- E' consigliabile cautela in soggetti anziani con anamnesi di traumi, alterazioni metaboliche, epilessia, alcolismo, in trattamento con antidepressivi.

Nella pratica clinica nel dolore VAS = 5-6 non efficacemente controllato dai farmaci di I livello si associa quasi sempre la codeina, alcaloide naturale dell'oppio, presente in commercio in forma galenica o in combinazione preconstituita con paracetamolo.

- La codeina ha bassa affinità per il re-

ettore  $\mu$  e buona disponibilità orale.

- Ha metabolismo prevalentemente epatico con conversione in morfina per via del CYP2D6, pertanto, il suo metabolismo può subire alterazioni per interferenza con farmaci che utilizzano la medesima via metabolica.

- L'effetto collaterale principale è rappresentato dalla stipsi.

- Ha effetto tetto alla dose di circa 360 mg/die.

La buprenorfina è un farmaco oppioide agonista parziale dei recettori  $\mu$ , con le seguenti caratteristiche:

- Metabolizzazione epatica per glucuronazione o dealchilazione con prevalente escrezione biliare, con conseguente utilizzo anche in pazienti con insufficienza renale.

- Ha una potenza analgesica 25-40 volte superiore alla morfina. Mostra effetto tetto a dosaggio > 1,2 mg/die.

La buprenorfina ha lunga emivita ed è disponibile anche per somministrazione sub-linguale ed in formulazione transdermica da considerarsi, per la compliance, particolarmente funzionale al paziente oncologico anziano.

Per ultimo i farmaci di III livello (VAS = 7-10), ovvero gli oppioidi forti quali morfina, metadone, fentanyl (Tabella 7).

La morfina è in tutta probabilità il farmaco oppioide più usato nel dolore da cancro anche nel paziente di età avanzata. Interessante per la pratica clinica lo studio riportato in figura 6 condotto su pazienti giovani ed anziani dopo somministrazione orale di 10 mg di morfina solfato a lento rilascio, studio che conferma le variazioni della farmacocinetica indotte dall'invecchiamento, condizione questa da tenere sempre presente nel trattamento farmaco-

Tabella 6  
Parametri farmacocinetici di tramadolo (somministrazione ev os)  
in adulti e anziani o con insufficienza renale o epatica

	Adulti		Anziani 65-67 aa > 75 aa		Pz con IR	Pz con IE
	n	10	10	12	12	10
Via somm.	e.v.	per os	per os	per os	e.v.	per os
T max (h)	-	1,9	2,0	2,1	-	1,9
C max ( $\mu\text{g/ml}$ )	409	290	324	415	894	433
AUC ( $\mu\text{g/lxh}$ )	3709	2488	2508	3854	7832	7848
$t_{1/2}$ (h)	5,2	5,1	6,1	7,0	10,8	13,3
CL (l/h)	28,0	42,6	47,6	29,5	16,8	16,3

IR=insufficienza renale; IE=insufficienza epatica;  $T_{1/2}$ =emivita di eliminazione; CL=clearance totale; e.v.=endovenosa;  
T max= tempo per raggiungere la massima concentrazione ematica; C max=picco ematico; AUC= area sottesa dalla curva concentrazione/tempo

logico dell'anziano. Il farmaco subisce metabolizzazione epatica a morfina-3-glucuronide e morfina-6-glucuronide con eliminazione renale. I metaboliti attivi, pertanto, si accumulano in presenza di ridotta filtrazione glomerulare col rischio di tossicità per accumulo di metaboliti tossici. L'M-3-G non ha efficacia analgesica ma è responsabile di effetti neurotossici (mioclono, convulsioni, allucinazioni), mentre l'M-6-G ha effetto analgesico con una potenza 4 volte superiore rispetto alla morfina.<sup>12</sup>

## MORFINA

La morfina è disponibile in formulazione orale:

1. ad azione rapida: gocce, sciroppo
2. a lento rilascio: discoidi o capsule di microgranuli.

- La dose quotidiana va stabilita somministrando la morfina orale a pronto rilascio ogni 4-6 ore.

- Dopo due-tre giorni, stabilito il fabbisogno quotidiano per una efficace analgesia, la dose totale di morfina quotidiana può essere convertita in morfina a lento rilascio, frazionata in due dosi somministrate ogni 12 ore a orario fisso.

- Se il dolore insorge tra le due somministrazioni a orario fisso (break-through pain) si deve somministrare una dose supplementare di morfina orale ad azione rapida (rescue dose) equivalente a circa il 10-15% della dose totale quotidiana.

La rescue dose trova anche impiego, somministrata 30 minuti prima, per il controllo del dolore scatenato dalla mobilitazione del paziente (dolore incidente).

## METADONE

Il metadone è un analgesico oppioide di uso piuttosto controverso in oncologia geriatrica per la sua lunga ed imprevedibile emivita (tra 13 ore e 5 giorni) conseguente all'autoinduzio-

ne del proprio metabolismo. La dose equianalgescica sembra essere variabile in relazione all'entità del dosaggio della morfina orale: nel dolore acuto il rapporto è 1 a 1, per dosi di morfina superiori a 300 mg die il rapporto è 20 mg di morfina = 1 mg di metado-

Figura 6  
Curva di concentrazione plasmatica dopo somministrazione orale di 10 mg di morfina solfato a lento rilascio in pazienti giovani e anziani

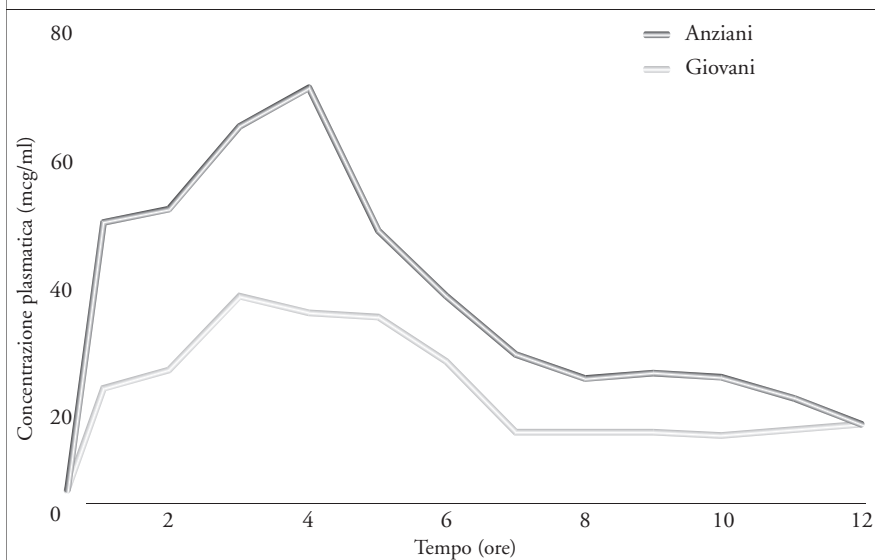


Tabella 7  
Farmaci di III livello: da utilizzare in associazione ai farmaci di I e di II livello o ad adiuvanti

<b>VAS: 1-10</b> <i>Oppioidi forti</i>	<b>Dolore severo: VAS 7-10</b> <i>Dose suggerita (in 24 ore)</i>
Morfina	60-1200 mg os: 60 mg im/ev
Fentanyl transdermico	25-200 mcg ogni 3 giorni
Metadone	15-60 mg

ne. La titolazione deve essere raggiunta gradualmente con aggiustamenti di dosaggio ogni 7 giorni. Non ha metabolici attivi e, pertanto, può avere un ruolo nel trattamento dei pazienti oncologici con insufficienza renale.

Nei pazienti con dolore cronico, in presenza di difficoltà alla deglutizione o con problemi di malassorbimento, il fentanyl a rilascio transdermico ritardato (TTS) può rappresentare una pratica ed efficace alternativa. Il suo uso dovrebbe essere, però, iniziato dopo titolazione del fabbisogno quotidiano con oppioidi a breve durata di azione; la dose di fentanyl TTS, da rinnovare ogni 72 ore, è quindi ricavabile con le tabelle equianalgesciche. Di solito la comparsa dell'analgescia è piuttosto lenta. È consigliabile, per questo motivo, embriacare l'analgescico a pronta durata di azione nelle prime 24-48 ore d'uso del fentanyl TTS. L'età non sembra influenzare l'assorbimento del farmaco. I vantaggi d'uso sono rappresentati dalla praticità della somministrazione, dalla continuità dell'azione analgescica e della minore incidenza della stipsi.

## FARMACI ADIUVANTI

Sono utilizzati in tutti i livelli della scala di intensità a tre gradini proposta dall'OMS, *Figura 5*.<sup>13-17</sup>

Il loro uso dipende dalle caratteristiche del dolore, nel dolore neuropatico continuo (infiltrazione neoplastica di plessi o nervi, polineuropatia post-chemioterapia) sono efficaci gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, doxepina) e gli antiepilettici (gabapentin e pregabalin). La loro titolazione va raggiunta gradual-

mente con aggiustamenti settimanali, prestando attenzione agli effetti tossici sulla conduzione cardiaca per i triciclici ed alla sonnolenza e vertigine per il gabapentin.

Nel dolore neuropatico intermittente e nelle sindromi da deafferentazione possono essere più utili i farmaci anticonvulsivanti (carbamazepina, valproato, clonazepam).

## CORTISONICI

Possono essere utili come adiuvanti nella riduzione della componente di infiammazione ed edema. Il desametasone è lo steroide di maggior uso per il minor effetto sodiorientivo. Può essere somministrato in dose unica quotidiana. L'uso cronico degli steroidi è, purtroppo, gravato da pesanti ed inevitabili effetti collaterali rapidamente evidenti, nell'arco di alcune settimane, soprattutto negli anziani neoplastici per le conseguenze cliniche determinatesi con l'esaltazione del catabolismo muscolare, della demineralizzazione ossea e per la iperglicemia steroide-indotta.

Per ultimo ricordiamo che le "tecniche invasive", quali le somministrazioni di oppioidi per via epidurale o intratecale da soli o in combinazione con anestetici locali, possono lenire il dolore non controllabile (neuropatico periferico, dolore incidente) con effetti collaterali minimi. Tecniche di nerolisi chimica o chirurgica possono essere utilizzate anche nel neoplastico anziano con dolore refrattario. Per la plasticità del SNC vie alternative possono determinare la ripresa della sintomatologia algica, pertanto, le procedure ablative andrebbero riservate ai

pazienti oncologici con dolore cronico non controllabile e con aspettativa di vita inferiore ai 12 mesi.

## CONCLUSIONI

Nella scelta della strategia farmacologica appropriata è necessario far riferimento a delle regole pratiche che costituiscono un vero e proprio decalogo.<sup>18,19</sup>

Nel trattamento del dolore cronico del paziente anziano il medico deve:

1. Scegliere l'analgescico appropriato, iniziando sempre con i farmaci più maneggevoli;
2. Prescrivere la dose appropriata, iniziando il trattamento con dose minima efficace (tenendo conto che gli anziani, a causa di una ridotta clearance hanno fabbisogno di antidolorifici ridotto del 25% rispetto agli adulti);
3. Somministrare il farmaco per via appropriata e meno invasiva, iniziando sempre per os;
4. Somministrare il farmaco a intervalli opportuni e regolari;
5. Prevenire il dolore persistente, trattando quello intercorrente;
6. Aumentare il dosaggio, se necessario;
7. Considerare tentativi "sequenziali" di analgesici: l'OMS ha proposto un metodo semplice e ben validato di gestione della terapia del dolore, che prevede un approccio "graduale", partendo da farmaci più maneggevoli quali i FANS, passando successivamente ad oppioidi deboli, anche in combinazione con farmaci di I livello e infine a oppioidi forti;
8. Utilizzare farmaci adiuvanti in aggiunta agli analgesici;
9. Prevenire e trattare gli eventuali ef-

fetti collaterali;

10. Rivalutare costantemente l'efficacia della terapia.

Nella pratica clinica oncologica geriatrica, dunque, dopo l'ammissione del paziente anziano presso qualsiasi Servizio Sanitario, il medico deve rilevare l'evidenza di dolore e qualsiasi sua manifestazione deve essere riconosciuta come un problema significativo. In tutti i pazienti con dolore oncologico cronico va stabilita una diagnosi, un piano di cura e, possibilmente una prognosi. Nei pazienti con forme di demenza severa o che non possono parlare, il dolore va misurato per osservazione diretta o attraverso le persone di supporto. I rischi e i benefici dei metodi diagnostici e delle opzioni terapeutiche vanno discussi con pazienti e famiglie considerando anche le loro preferenze. I pazienti vanno rivalutati con regolarità per eventuali miglioramenti, peggioramenti o complicazioni.

Farmaco di primo impiego deve essere considerato il paracetamolo, a dose adeguata e nel caso di presenza di disfunzione renale o epatica (abuso di etanolo) la dose va ridotta del 50 per cento.

Ove il paracetamolo risulti inefficace può essere previsto un FANS COX 2-selettivo (più sicuro in termini di gastrolesività). Il tramadolo e la codeina possono essere aggiunti, se necessario, ai farmaci di I livello o agli adiuvanti, a dose adeguata prestando attenzione all'eventuale comparsa di effetti indesiderati. I farmaci di III livello, rappresentati dagli oppioidi, non hanno effetti collaterali permanenti su nessun organo e possono essere usati per anni. L'abuso è raro, ma la dipenden-

za fisica è un'inevitabile conseguenza dell'assunzione cronica e ove le indicazioni al loro uso cronico vengano meno si rende necessaria una graduale riduzione di dosaggio. Obiettivo del trattamento resta oltre al controllo del dolore, il miglioramento del livello funzionale, dello stato dell'umore e della qualità del sonno, cioè il miglioramento della qualità di vita residua del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) ISTAT. Indagine "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari - Anni 1999-2000"
- 2) Lorusso V, Cova D, Colucci G, Balducci L. L'assistenza e la cura al paziente oncologico anziano. *Neoplasie dell'anziano* (Ragusa Grafica ed.) 2003; 1: 23-62.
- 3) Ubbiali A, Baruffi S, Benedetti N, Calasso F, Lombardi F, Mastronardo MM, Mattia L, Martioli M, Vitale MT, Cova D. La terapia complementare e di supporto nel paziente oncologico anziano. *Geriatric & Medical Intelligence "Medicina e Anziani"* 2003; 12, 2: 83-99.
- 4) Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F, Gatsonis C, Dunlop R, Lipsitz L, Steel K, Mor V. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA* 1998; 279: 1877-1882.
- 5) Balducci L. Management of cancer pain in geriatric patients. *J Support Oncology* 2003; 1: 175-191.
- 6) Mercadante S. Pain in elderly: pharmacologic approaches. *Giornale Gerontol* 2003; 51: 253-255.
- 7) Venturiero V, Tarsitani P, Liperoti R, Ardito F, Carbonin P, Bernabei R, Gambassi G. Cure palliative nel paziente anziano terminale. *Giorn Gerontol* 2000; 48: 222-246.
- 8) Loeser JD, Melzack R. Pain an overview. *Lancet* 1999; 353: 1607-1609.
- 9) World Health Organization: Achieving balance in opioid control policy: Guidelines for assessment. 2000.
- 10) Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of WHO guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- 11) Viganò A, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Age, pain intensity and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer* 1998; 83 (6): 1244-1250.
- 12) Becker R. Study on pharmacokinetics and relative bioavailability of Tramal retard dragees in comparison to Tramal capsules in elderly (65-75 years) and very old (> 75 years) volunteers. Evaluation of pharmacokinetics data. Report FO-PK 214. Documentazione Registrativa.
- 13) McQuay KJ, Tramer M, Nye BA et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-227.
- 14) McQuay H, Carroll D, Jadat AR, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *Br Med J* 1995; 311: 1047-1052.
- 15) Merren MD. Gabapentin for treatment of pain and tremor: a large case series. *South Med J* 1998; 91: 739-744.
- 16) Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 442-445.
- 17) Portenoy RK. Adjuvant analgesic in pain management. Doyle D, Hanks GW, Mac Donald M, (eds). *Oxford textbook of palliative medicine*. New York, Oxford University Press 1998: 361.
- 18) AGS Clinical Practice Committee. Management of cancer pain in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1273-1276.
- 19) AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older person. *JAGS* 2002; 50: S205-S224.