



# Dalla terapia del dolore alla medicina del dolore Un percorso compiuto

## ABSTRACT

---

V Congresso Regionale Federdolore-Sicd  
Catania, 27 - 28 maggio 2022









[www.pathos-journal.com](http://www.pathos-journal.com)

**Rivista patrocinata da**

Federdolore-Sicd

INS-Capitolo Italiano

WIP-Capitolo Italiano

SIRCA-Società Italiana ricerca cannabis

**Direttore editoriale**

Gianpaolo Fortini

**Direttore responsabile**

Mara Sala

**Board scientifico**

Francesco Amato, Alessandro Dario  
Giuliano De Carolis, Pasquale De Negri

Laura Demartini, Sergio Mameli

Paolo Marchettini, William Raffaelli

**Editore**

Publiediting

Via Galla Placidia 12

20131 Milano

[publiediting@publiediting.it](mailto:publiediting@publiediting.it)

tel. 346 3000048

**Redazione**

Martina Serra

**Impaginazione**

Roberto Colombo

**Copertina**

Designed by Freepik

Pathos è registrata al Tribunale  
di Milano al numero 666 - 210905  
Iscrizione R.O.C. 15108 ISSN 1593-2354

# ABSTRACT

## INDICE

**Carmelo Costa**

*Obiettivi e sfide dell'algologia siciliana*

**Roberta Agabio**

*Oppioidi e dolore: differenze di genere*

**Paolo Marchettini**

*Il dolore nociplastico: come riconoscerlo e come trattarlo*

**Enzo Molina**

*Epigenetica e sindromi dolorose croniche*

**Sebastiano Mercadante**

*Tolleranza agli oppioidi*

**Emilia Concetta Lo Giudice**

*La terapia farmacologica delle metastasi ossee*

**Andrea Girlando**

*Il trattamento radioterapico: scelta singola o complementare ad altre?*

**Carmelo Costa**

*Il trattamento percutaneo termoablativo delle metastasi ossee: efficacia e limiti*

**Alberto Romano**

*Il trattamento chirurgico delle metastasi vertebrali*

**Roberto Arcioni**

*La neurostimolazione midollare: le nuove opzioni ci hanno semplificato il lavoro?*

**Alfonso Papa**

*La tolleranza elettrica: come prevenirla e come trattarla*

**Guido Orlandini**

*La nevralgia del trigemino*

**Ezio Campagna**

*La diagnosi differenziale con il dolore odontogeno*

**Carmelo Costa**

*Le tecniche interventistiche nelle algie craniofacciali*

**Pasquale Enea**

*Le tecniche di decompressione discale percutanea*

**Maurizio Passanisi**

*L'identikit del paziente lombalgico da operare. Il ruolo del neurochirurgo*

**Enzo Bombace**

*Riabilitazione del paziente lombalgico: ruolo del fisiatra*

**Gianpaolo Alario**

*Il dolore complesso nelle cure palliative*

**Salvatore Farruggia**

*È ancora attuale la somministrazione a scaletta degli analgesici?*

**Gaspere Lipari**

*Gli oppioidi forti sono egualmente efficaci e sicuri?*







# Introduzione

# OBIETTIVI E SFIDE DELL'ALGOLOGIA SICILIANA

**Carmelo Costa**

*Humanitas Istituto Clinico Catanese*

Un Congresso, anche se organizzato durante la fase calante di una pandemia virale, costituisce ancora uno strumento insostituibile per discutere su argomenti scientifici di attualità analizzati alla luce della più recente evidenza ma sempre “filtrati” attraverso l’esperienza dei diretti fruitori e interpreti della ricerca: i medici.

Probabilmente, pagheremo lo scotto, previsto in anticipo ma poco correggibile, di ripartire con gli incontri diretti dopo due anni “horribilis” durante i quali dovendo fare di necessità virtù, ci siamo adattati agli incontri via web. E purtroppo di questi, spesso sterili e deludenti, eventi virtuali, abbiamo apprezzato sin troppo l’aspetto “comodo” più che la loro effettiva capacità profilattica.

Comunque, un Congresso è anche l’occasione per valutare lo stato di salute di una comunità umana e scientifica e quindi mi dà l’agio per porre alcune domande e tentare dei consuntivi.

Quali sono gli obiettivi che l’algologia siciliana ha centrato negli ultimi anni?

E quali sono le sfide tutt’ora aperte e gli ostacoli che dobbiamo affrontare?

E infine, cosa siamo riusciti a realizzare dal 2015 (anno in cui abbiamo ufficialmente costituito il Gruppo Regionale Siciliano di Federdolore-Sicd) a oggi?

Tra gli obiettivi centrati, quello psicologico è molto importante.

Abbiamo una maggiore consapevolezza del fatto di costituire un gruppo e non la semplice somma di tanti spoke o hub o come li si voglia chiamare. E che questo avvenga tra le pieghe di una società fortemente individualista e poco incline all’associazionismo, non è un elemento da sottovalutare.

Un altro obiettivo centrato è l’aumento della qualità della nostra offerta diagnostica e terapeutica. Siamo senz’altro usciti da una visione riduttiva della nostra disciplina. Non solo semplici esecutori di trattamenti antalgici, più o meno eroici e audaci, nei confronti di pazienti martirizzati che arrivano alla nostra attenzione dopo tragici excursus, ma medici preparati nell’ eseguire una corretta diagnosi algologica e nell’impostare successivamente una terapia antalgica se non eziologica, quanto meno patogenetica. Anche di questo aspetto abbiamo avuto consapevolezza e ciascuno di noi con i propri mezzi economici e il poco tempo a disposizione, ha costruito le basi teoriche di un insegnamento che spesso le istituzioni preposte non sono riuscite a trasmettere.

**PATHOS**

volume 29 - numero 2/speciale - maggio 2022

E i limiti? E le sfide ancora aperte? Neanche queste purtroppo sono di poco conto. Troppi di noi sono ancora inseriti, direi aggrovigliati, all'interno di un sistema di turnazione che prevede un doppio lavoro. Essere contemporaneamente anestesisti e algologi si rivela spesso un peso insostenibile, specie quando veniamo richiamati al nostro compito istituzionale principale per il quale, quasi sempre, siamo stati assunti. Risolvere questo problema richiederà ancora molto tempo e anche di questo dovremo acquisire consapevolezza. Man mano che la ricerca amplia e approfondisce i complessi aspetti legati al dolore persistente e cronico, il nostro lavoro si fa sempre più "esclusivo".

Dobbiamo infine registrare una disomogeneità nello sviluppo della nostra rete. Accanto a zone ben sviluppate e con una soddisfacente organizzazione, spesso coincidenti con le grandi aree urbane dell'Isola, ve ne sono altre che ancora soffrono del fatto di essere inserite in realtà sanitarie meno evolute. Questo rende difficile una comunicazione "tra pari" e in ultima analisi si trasforma in difficoltà logistiche e aumento dei costi per i nostri conterranei.

Ancora, dobbiamo acquisire una competenza giuridico-amministrativa che ci permetta di dialogare con capacità con gli organismi politici sanitari regionali per avere un giusto riconoscimento economico finalizzato al buon funzionamento delle nostre rispettive realtà. E soprattutto uscire dal recinto e dalla logica della "guerra tra poveri" nella quale siamo stati costretti a confrontarci con i colleghi delle Cure Palliative.

Ricordo ancora ciò che l'appartenenza al Gruppo regionale siciliano di Federdolore-SICD ci offre:

- 1) un supporto scientifico e organizzativo
- 2) un sito Internet che può e deve diventare il nostro organo di comunicazione
- 3) una rivista scientifica, Pathos, che permette di dare voce, e lustro, al nostro quotidiano e spesso oscuro e pregiato lavoro.

Di tutte queste opportunità non siamo riusciti a cogliere appieno i vantaggi. Ma, come si dice nell'augurare un buon compleanno, "il meglio deve ancora arrivare".

Buon lavoro a tutti voi.





# Interventi



# OPPIOIDI E DOLORE: DIFFERENZE DI GENERE

**Roberta Agabio**

*Dipartimento di Scienze Biomediche,  
Sezione di Neuroscienze e Farmacologia Clinica,  
Università degli Studi di Cagliari, Monserrato (CA), Italia*

Gli oppioidi sono i farmaci più frequentemente prescritti per il dolore severo oncologico<sup>1</sup> e non oncologico sia acuto che cronico<sup>2</sup>. Negli ultimi vent'anni, la prescrizione di oppioidi ha assunto dimensioni epidemiche nonostante la loro efficacia nel trattamento del dolore cronico sia ancora oggetto di discussione e il loro utilizzo comporti effetti collaterali rilevanti (ad es., depressione respiratoria) e aumenti il rischio di mortalità rispetto ad altri trattamenti analgesici<sup>3</sup>.

La risposta analgesica e la vulnerabilità agli effetti collaterali degli oppioidi presentano differenze di genere<sup>4-6</sup>. Ad esempio, una nostra recente metanalisi non ha riscontrato differenze di genere nella risposta agli oppioidi usati per il dolore acuto valutata 30 minuti dopo la loro somministrazione<sup>7</sup>. Però la risposta era correlata al tipo di oppioide somministrato, perché le donne ottengono una risposta migliore rispetto agli uomini in seguito alla somministrazione di pentazocina ma non di morfina o nalbufina<sup>7</sup>. Inoltre, rispetto agli uomini, le donne si auto-somministrano dosi giornaliere inferiori di oppioidi nel trattamento del dolore acuto e ottengono un'analgesia adeguata con dosi di oppioidi inferiori nel trattamento del dolore cronico non oncologico<sup>7</sup>. Ancora non è chiaro però se, rispetto agli uomini, le donne necessitano effettivamente di dosi inferiori per ottenere l'effetto analgesico o se si autosomministrano o richiedono dosi inferiori di oppioidi per evitare la comparsa di effetti avversi. Infatti, le donne tendono a soffrire più frequentemente di nausea<sup>8</sup> e depressione respiratoria<sup>9-10</sup> rispetto agli uomini.

La maggior parte degli studi non riporta infatti informazioni indispensabili per valutare l'efficacia e sicurezza degli oppioidi quali la severità del dolore basale, lo stato ormonale e la presenza di eventuali disturbi psichiatrici<sup>7</sup>. Le donne, infatti, sembrano percepire stimoli dolorosi più intensi rispetto agli uomini<sup>11</sup> e le donne in età postmenopausale percepiscono stimoli dolorosi più intensi rispetto a quelle in età premenopausale<sup>12</sup>.

Le persone che necessitano di un trattamento per il dolore cronico soffrono più frequentemente della popolazione generale di ansia, depressione e dipendenza da sostanze psicoattive e la prevalenza di questi disturbi varia ampiamente tra donne e uomini. Ansia e depressione sono più frequenti nelle donne, mentre la dipendenza da sostanze psicoattive è più frequente negli uomini. La dipendenza riduce l'effetto analgesico degli oppioidi e aumenta il rischio di effetti collaterali, uso improprio e interazioni tra farmaci<sup>13</sup>. Le donne però soffrono più frequentemente degli uomini di condizioni dolorose quali emicrania, dolori muscoloscheletrici e fibromialgia<sup>14</sup>, hanno maggiori probabilità di assumere più terapie farmacologiche e quindi di sviluppare interazioni farmacologiche ed eventi avversi dovuti a queste interazioni come eccessiva sedazione<sup>8</sup>. Questi rischi aumentano con l'aumentare dell'età<sup>15</sup>.

Tra i pazienti che assumono oppioidi per il dolore cronico non oncologico, le donne con uso improprio di questi farmaci hanno più frequentemente storie di abusi sessuali o fisici o disturbi psichiatrici rispetto agli uomini<sup>15</sup>. Infine, l'uso di oppioidi durante la gravidanza comporta rischi di parto prematuro e sindrome da astinenza neonatale<sup>15</sup>. Complessivamente, questi dati sottolineano l'importanza di considerare le differenze di genere quando i farmaci oppioidi vengono prescritti nel trattamento del dolore acuto e cronico e la necessità di condurre specifici studi con l'obiettivo di investigare il ruolo di fattori importanti nella modulazione dell'efficacia e della sicurezza degli oppioidi nelle pazienti di sesso femminile come l'età, le fasi del ciclo mestruale, l'uso di contraccettivi orali e la presenza di disturbi mentali e/o fisici concomitanti.

*agabio@unica.it*

#### **Bibliografia**

- 1) Carr DB, Goudas LC, Acute pain, *Lancet* 1999; 353: 2051-2058.
- 2) Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA* 2016; 315: 1624-1645.
- 3) Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and treatment of opioid misuse and addiction: A review. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 208-216.
- 4) Agabio R, Campesi I, Pisanu C, Gessa GL, Franconi F. Sex differences in substance use disorders: focus on side effects. *Addict Biol* 2016; 21: 1030-1042.
- 5) Serdarevic M, Striley CW, Cottler LB. Sex differences in prescription opioid use. *Curr Opin Psychiatry* 2017; 30: 238-246.
- 6) Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009; 10: 447-485.



ABSTRACT - V Congresso Regionale Federdolore-Sicd  
Catania, 27 - 28 maggio 2022

- 7) Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mameli S, Pisanu GM, Campesi I, Leggio L, Agabio R. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019 Oct;148:104447.
- 8) Campesi I, Fois M, Franconi F. Sex and gender aspects in anesthetics and pain medication. *Handb. Exp. Pharmacol* 2012; 214: 265-278.
- 9) Niesters M, Dahan A, Kest B et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 2010; 151: 61-68.
- 10) Darnall BD, Stacey BR. Sex differences in long-term opioid use: cautionary notes for prescribing in women. *Arch Intern Med* 2012; 172: 431-432.
- 11) Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain.* 2009; 10: 447-485.
- 12) Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 778-782.
- 13) van Rijswijk SM, van Beek MHCT, Schoof GM, Schene AH, Steegers M, Schellekens AF. Iatrogenic opioid use disorder, chronic pain and psychiatric comorbidity: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2019; 59: 37-50.
- 14) GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211-1259.
- 15) Pisanu C, Mameli S, Pisanu G M, Agabio R. The Xs and Y response to opioids in acute and chronic pain. In "A look into the future – The sex and gender pharmacology. Campesi I, Colombo D, Franconi F eds. ISBN: 978-88-97719-50-2. HPS - Health Publishing & Services Srl, Milan, Italy, 2021

# IL DOLORE NOCIPLASTICO: COME RICONOSCERLO E COME TRATTARLO

**Paolo Marchettini**

*Università degli Studi di Firenze  
e Centro Diagnostico Italiano di Milano*

Il termine “dolore nociplastico” è stato introdotto dall’Associazione Internazionale per lo studio del Dolore nel 2017 come terzo descrittore del dolore in aggiunta al dolore nocicettivo e neuropatico.

Il dolore nociplastico è definito come “dolore che deriva da nocicezione alterata nonostante l’assenza di danno tissutale effettivo o potenziale che causi l’attivazione di nocicettori periferici o evidenze di malattia o lesione del sistema somatosensoriale che causino il dolore”.

Il termine è destinato sia all’uso clinico che di ricerca per identificare individui in cui vi è dolore e ipersensibilità in regioni con tessuti apparentemente normali e senza alcun segno di lesione del sistema nervoso.

Sebbene la sensibilizzazione centrale sia molto probabilmente un meccanismo dominante nelle condizioni di dolore nociplastico, il termine “dolore nociplastico” non deve essere considerato sinonimo del termine neurofisiologico “sensibilizzazione centrale”. Inoltre, non può essere escluso un contributo di sensibilizzazione periferica.

Il concetto di dolore nociplastico si armonizza con la visione attuale, secondo cui alcune forme di dolore cronico sono meglio comprese come condizioni o malattie aventi identità propria, piuttosto che come sintomi di altre patologie o malattie sottostanti.

Condizioni di dolore cronico come la fibromialgia, la sindrome del dolore regionale complesso di tipo 1 e la sindrome dell’intestino irritabile sono esempi di condizioni di dolore in cui il dolore nociplastico è tipicamente presente. In alcune di queste condizioni sono stati documentati cambiamenti nell’elaborazione nocicettiva centrale, precludendo così la classificazione del loro dolore come “dolore di origine sconosciuta” (dolore idiopatico).

Il classificatore “dolore di origine sconosciuta” dovrebbe essere riservato ai pazienti con dolori che non possono essere designati come nocicettivi, neuropatici o, ora, nociplastici ed è un termine da attribuire per esclusione.

*marchettini.paolo.pm@gmail.com*

**PATHOS**

volume 29 - numero 2/speciale - maggio 2022

# EPIGENETICA E SINDROMI DOLOROSE CRONICHE

**Enzo Molina**

*Già professore di Farmacologia,  
Università degli Studi di Parma*

Nel 1957, quando Conrad Hal Waddington dimostrò che particolari caratteristiche acquisite in risposta a cambiamenti dell'ambiente potevano essere ereditati e assimilati nei cromosomi del genoma senza alterazione della sequenza del DNA, non scoprì solo una nuova genetica che chiamò epigenetica ma ci aprì gli occhi su uno dei più complessi meccanismi dell'evoluzione. Oggi, la modulazione del metabolismo e del mantenimento dell'equilibrio omeostatico del sistema complesso vita è il risultato di un raffinato meccanismo di controllo che vede come principali componenti i recettori nucleari (NRs). I principali recettori conosciuti sono il recettore dei glucocorticoidi, dei mineralocorticoidi, degli estrogeni, degli idrocarburi arilici e dei recettori attivati dal proliferatore del perossisoma (peroxisome proliferator-activated receptors PPAR's). Questi ultimi sono coinvolti nei meccanismi del dolore.

I PPAR's sono liganti attivanti fattori di trascrizione che appartengono alla super famiglia di recettori ormonali nucleari, che presentano tre isoforme, (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , e PPAR $\beta/\delta$ .) e giocano un ruolo fisiologico come primari sensori dei lipidi e del loro metabolismo. I PPAR $\alpha$  sono in particolare essenziali liganti attivanti i fattori di trascrizione che reprimono le riposte infiammatorie inibendo l'eccessiva liberazione di mediatori dell'infiammazione come le citochine in patologie degenerative e autoimmuni.

Il dolore neuropatico e quello infiammatorio, in particolare, evolvono in dolore cronico sostenuto dalla neuroinfiammazione. E' noto il coinvolgimento nell'infiammazione del sistema immunitario nelle sue due componenti, la innata e la adattativa, con le cellule non neuronali: mastocita, macrofagi, immunociti et al. e le cellule della glia: microglia, astrociti e oligodendrociti, che con il loro apporto di citochine, chemiochine e soprattutto di fattori di crescita riescono a opporsi alla noxa di batteri, virus, traumi, stress e cancro (?). Per fare questo, le cellule del sistema immunitario presentano due diversi fenotipi, M1 e M2 per microglia e macrofagi, A1 e A2 per astrociti mentre i mastociti utilizzano una liberazione di molecole pro e anti infiammatorie in precise sequenze temporali dettate dalle cellule sentinelle quali i toll-like receptors (TLRs), pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage-associated molecular patterns (DAMPs), pattern-recognition receptors (PRRs) e recettori virali.

Di norma, il primo fenotipo che reagisce alla noxa è proinfiammatorio ed è caratterizzato dalla liberazione di una grande varietà di piccole molecole, ma con una presenza principale di IL-1beta, TNF- $\alpha$ , IL-6, ossido nitrico (NO) e proteasi. Saranno infatti queste sostanze che, agendo sui PPAR $\alpha$ , attiveranno il fattore trascrittore NF-kB nel battezzato “percorso canonico” con sovrapproduzione di molecole proinfiammatorie; tale fenotipo manterrà tale attività in presenza di perdurante noxa ma anche di quella condizione che è stata indicata come la condizione di “Low Grade Non Resolving Neuroinflammation”.

La fase proinfiammatoria si trasforma in una persistente, non risolta infiammazione e diventa una “Neuroinfiammazione cronica” che porta a una patologia cronica, con molto probabilmente un dolore cronico di difficile risoluzione. In condizioni di una normale acuta resolving infiammazione, alla prima iniziale attività proinfiammatoria segue a livello del PPAR alfa un “percorso non canonico” del NF-kB caratterizzato dalla produzione da parte delle cellule immunitarie di diverse molecole anti infiammatorie i.e IL10, IL-4, TGF-  $\beta$  con ritorno all’equilibrio metabolico.

*e.emme@yahoo.it*

# TOLLERANZA AGLI OPIOIDI

**Sebastiano Mercadante**

*Direttore Unità di Anestesia e Terapia del dolore,  
La Maddalena Palermo*

Gli oppioidi sono farmaci molto potenti ed efficaci, tradizionalmente usati per condizioni di dolore sia acuto che cronico. Tuttavia, l'uso di oppioidi è spesso associato al verificarsi di effetti avversi o problemi clinici. Oltre agli effetti avversi e alla dipendenza, lo sviluppo della tolleranza è un grosso problema, poiché richiede un aumento della dose del farmaco oppioide per ottenere lo stesso effetto. I meccanismi di tolleranza agli oppioidi includono adattamenti indotti da farmaci o cambiamenti allostatici a livello cellulare, circuitale e sistemico.

L'aumento della dose nella terapia cronica con oppioidi potrebbe causare iperalgesia indotta da oppioidi (OIH), ovvero uno stato di ipersensibilità agli stimoli dolorosi associati alla terapia con oppioidi, con conseguente esacerbazione della sensazione di dolore, piuttosto che un sollievo del dolore. Vengono descritti i meccanismi e le basi biochimiche di questi fenomeni.

Vengono presentate le possibili strategie per mitigare, invertire o prevenire la tolleranza indotta da oppioidi e l'OIH.

*terapiadeldolore@lamaddalenanet.it*

# LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE METASTASI OSSEE

**Emilia Concetta Lo Giudice**

*PO Umberto I Enna*

L'osso rappresenta la terza sede più comune di metastasi, preceduto solo da polmone e fegato.

In Italia è possibile stimare un'incidenza annuale di metastasi ossee di circa 35.000 nuovi casi all'anno. Circa l'80 per cento delle metastasi scheletriche è sostenuta dai tumori della mammella, della prostata, del polmone, del rene, della tiroide, della vescica, dell'utero e da melanomi.

Il progressivo aumento di incidenza delle metastasi ossee è correlato al fatto che il malato oncologico, grazie alle terapie più efficaci, vive più a lungo.

Le metastasi ossee sono la causa maggiore di morbilità nei pazienti con cancro.

Le sedi più coinvolte dalle metastasi ossee sono: la colonna vertebrale, il bacino, le ossa del cranio, le coste, il femore e l'omero.

Circa il 25 per cento dei pazienti con metastasi ossee rimane asintomatico mentre nel restante 75 per cento le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di una serie di complicanze, definite eventi scheletrici correlati (SRE) che sono la frattura patologica, la compressione midollare e l'ipercalcemia. Esiste una correlazione diretta tra eventi scheletrici e incremento della mortalità. Inoltre il dolore, sintomo spesso a essi correlato, hanno dimostrato diversi studi, riduce l'autonomia del paziente peggiorandone notevolmente la qualità di vita e influenzando negativamente lo stato psico-emozionale.

Il dolore in questi pazienti è di difficile gestione per la genesi multifattoriale.

Il controllo del dolore diventa l'end point prioritario in questi pazienti.

La gestione del paziente con metastasi ossee necessita di un approccio multidisciplinare: l'oncologo medico, il radioterapista, l'ortopedico, l'algologo e altri. Diverse sono le strategie terapeutiche di controllo delle metastasi ossee: terapie mediche antiblastiche come la chemioterapia e la radioterapia, la terapia antalgica, i bifosfonati, gli anticorpi monoclonali e infine le procedure chirurgiche mininvasive con le termoablazioni e la vertebroplastica.

I bisfosfonati (come il pamidronato e l'acido zoledronico) sono farmaci capaci di provocare la morte degli osteoclasti, determinando una potente inibizione del riassorbimento osseo. Hanno dimostrato inoltre di ritardare la comparsa e ridurre l'incidenza delle complicanze scheletriche come la frattura patologica, la compressione spinale, l'ipercalcemia e il dolore osseo.

I bifosfonati hanno anche azione antineoplastica, perché contrastano l'angiogenesi e modulano la risposta immunitaria, favoriscono l'apoptosi e inibiscono la crescita delle cellule neoplastiche, potenziando l'effetto dei chemioterapici e della radioterapia.

I bifosfonati possono provocare effetti collaterali come l'osteonecrosi della mandibola, perché si accumulano prevalentemente nelle ossa mascellari per l'abbondante vascolarizzazione, l'elevato turnover osseo e per la presenza di colonizzazione batterica nei denti.

Sono più a rischio i pazienti che soffrono di patologie odontoiatriche e necessitano di trattamenti odontoiatrici.

Nei pazienti sottoposti a terapia con bifosfonati si può sviluppare un'ipovitaminosi D e un'ipocalcemia. Infatti, a tutti i pazienti che assumono bifosfonati è raccomandata una supplementazione di calcio e vitamina D.

Sono considerati di prima scelta gli aminobifosfonati di seconda generazione: pamidronato, ibandronato e di terza generazione come lo zoledronato. È preferibile la somministrazione ev per la potenza e la sicurezza del dosaggio: l'assorbimento dei bifosfonati per via orale è inferiore all'1% della dose somministrata.

Vi sono dati suggestivi di un vantaggio dell'utilizzo di zoledronato, evidenza particolarmente importante per il tumore della mammella.

La durata del trattamento consigliata è di almeno 2 anni, seguita da una pausa di alcuni mesi per riprenderne la somministrazione a comparsa di un evento scheletrico.

In alternativa alla terapia con bifosfonati, è stato sintetizzato un anticorpo monoclonale interamente umanizzato, il denosumab, che ha la capacità di legarsi con alta affinità e specificità alla proteina RANK Ligand bloccando il suo legame con i recettori RANK presenti sulla superficie degli osteoclasti, così riducendo la loro sopravvivenza e inibendo la loro funzione e quindi riducendo il riassorbimento dell'osso.

Studi in pazienti con metastasi ossee da K mammario e K prostata hanno dimostrato che denosumab prolunga significativamente il tempo al primo evento scheletrico (SRE) se comparato a zoledronato.

Non richiede monitoraggio della funzione renale perché non ha nefrotossicità. Ipocalcemia con incidenza analoga allo zoledronato, quindi anche qui supplementazione di vitamina D e calcio come per i bifosfonati. Osteonecrosi con incidenza analoga allo zoledronato. Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive e mantenere una buona igiene orale.

Raccomandazione positiva debole per le metastasi ossee da carcinoma mammario e da neoplasia prostatica ormono-resistente (HRPC). Raccomandazione negativa forte per le metastasi ossee da altri tumori solidi esclusi mammella e prostata.

Poiché i bisfosfonati e denosumab agiscono sugli osteoclasti, i marcatori di lisi del collagene rappresentano i primi potenziali marcatori.

Ma a tutt'oggi i marcatori di lisi non possiedono tutti i requisiti per poter essere considerati un valido end point di efficacia dei farmaci inibitori del riassorbimento osseo nel trattamento di pazienti con metastasi ossee.

*emilialogiudice@yahoo.it*



# IL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO: SCELTA SINGOLA O COMPLEMENTARE AD ALTRE?

**Andrea Girlando**

*Humanitas Istituto Clinico Catanese*

Le neoplasie sono la principale causa di morte. Il sintomo che maggiormente accompagna il paziente con malattia avanzata è il dolore, un sintomo complesso che ha un impatto fisico, psicologico ed emotivo che influenza le attività quotidiane e la vita sociale.

Il dolore può avere manifestazioni varie e alcune volte molto complesse.

Nel corso degli ultimi anni, l'integrazione fra specialisti ha contribuito a migliorare la gestione del dolore con una razionalizzazione dell'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), oppioidi, bifosfonati, antidepressivi triciclici, corticosteroidi, radioterapia e gestione chirurgica.

Circa il 70 per cento dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato presenta gradi variabili di dolore durante la vita, di questi quasi il 30 per cento soffre di dolore grave persistente.

La localizzazione più frequente è l'osso, che determina un dolore cronico con una patogenesi complicata.

Diversi studi, nel corso degli anni, hanno dimostrato che il dolore da tumore osseo è sostenuto da sostanze prodotte dalle cellule tumorali e dalle cellule infiammatorie, così come dall'attivazione sostenuta dagli osteoclasti e dall'invasione da parte del tumore dei tessuti adiacenti.

La radioterapia è il trattamento più efficace per alleviare il dolore nei pazienti oncologici.

Il Radiation Therapy Oncology Group ha riferito che l'80-90 per cento dei pazienti sottoposti a RT per metastasi ossee ottiene un sollievo parziale o completo dal dolore entro 10-14 giorni dall'inizio del trattamento.

Una revisione sistematica della letteratura dimostra che il trattamento radiante, somministrato in frazioni singole o multiple, produce un sollievo dal dolore del 50 per cento nel 40 per cento dei pazienti e un sollievo completo dal dolore a un mese nel 24 per cento dei pazienti.

Tenendo presenti tutte le opzioni mediche e chirurgiche disponibili, si può concludere che la gestione del dolore è cruciale nei pazienti con cancro.

Le prospettive future della gestione del dolore metastatico, per migliorare la qualità di vita del paziente e diminuire l'impatto psicologico, sono ancora molto aperte ma incoraggianti.

*andrea.girlando@ccocatania.it*

# IL TRATTAMENTO PERCUTANEO TERMOABLATIVO DELLE METASTASI OSSEE: EFFICACIA E LIMITI

**Carmelo Costa**

*Humanitas Istituto Clinico Catanese*

Le metastasi (MTX) ossee sono molto frequenti nei pazienti che soffrono di cancro della prostata, del polmone, della mammella e di altri tumori solidi. Le vertebre sono la sede più frequente di MTX con un'incidenza del 30-70% nei pazienti con cancro metastatico. Le MTX vertebrali possono causare instabilità del corpo vertebrale e dunque dolore.

I trattamenti standard comprendono analgesici (Fans e/o oppioidi), chemio e radioterapia, riposo e immobilizzazione con corsetto. In caso di lesione del sistema nervoso, decompressione e stabilizzazione chirurgica.

Il trattamento palliativo di riferimento è quello radioterapico (RT), che però possiede alcune limitazioni non trascurabili: la risposta non supera il 63% ed è completa solo nel 23% dei casi. Inoltre, la maggioranza dei pazienti riferisce un parziale sollievo del dolore non prima di 14 giorni e il massimo risultato si ottiene dopo 12-20 settimane. Infine, il trattamento viene di solito pianificato in diverse sessioni quotidiane e ciò è spesso causa di disagio per i pazienti. Infine, nei pazienti sopravvissuti con recidiva del dolore non sempre è possibile un ritrattamento per il rischio di mielopatia da irradiazione.

La termoaablazione percutanea delle metastasi con radiofrequenza (TARF) ha acquisito rapidamente popolarità grazie ad alcune caratteristiche che la rendono particolarmente vantaggiosa: una rapida e significativa riduzione del dolore, che si verifica entro i primi 3 giorni dal trattamento e si prolunga per almeno 6 mesi. Inoltre, la metodica di realizza in un'unica sessione, in poco tempo e in anestesia locale con una blanda sedoanalgesia. Questi risultati sono ottenuti anche in pazienti che non possono essere sottoposti alla radioterapia o che da questa non hanno ottenuto alcun risultato antalgico. Per migliorare l'efficacia della TARF spesso la si associa alla vertebroplastica (VP) per ridurre la possibilità di fratture nel postoperatorio. Le due metodiche sono sinergiche, giacché la TARF, a sua volta, ridurrebbe il rischio di fuga di cemento in seguito alla VP.

### **Caso clinico**

Come esempio dell'efficacia antalgica della termoablazione percutanea, eseguita da sola, viene riportato il caso clinico di un paziente con un'ampia lesione litica metastatica della scapola da neoplasia polmonare. Dopo essere stato sottoposto senza alcun risultato alla RT, venne trattato con la TARF non seguita, per motivi tecnici, da VP. Il risultato antalgico fu eccellente (NRS da 8 a 2 dopo i primi due giorni) e si mantenne tale per 11 mesi dal trattamento senza uso di farmaci analgesici. Si assistette anche a una netta riduzione nelle dimensioni della componente litica (33x28 mm prima e 19x7 dopo) con reazione in senso osteoblastico e rimodellamento della struttura ossea e della deposizione calcica.

*carmeloattilio.costa@gmail.com*

# IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE METASTASI VERTEBRALI

**Alberto Romano**

*Humanitas Istituto Clinico Catanese*

**Dorotea Pugliese**

*Dip. Scienze mediche e chirurgiche, UO Neurochirurgia*

*Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*

La colonna vertebrale è il sito più comune per le metastasi ossee e l'incidenza delle metastasi spinali è in aumento. Ciò è dovuto al progressivo aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti oncologici, conseguente al miglioramento dei risultati dei trattamenti medici.

Ben il 70 per cento dei malati di cancro presenta metastasi spinali e fino al 10 per cento di questi sviluppa una compressione midollare.

Nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche e il progresso tecnologico, decidere se trattare chirurgicamente un paziente affetto da metastasi vertebrali e scegliere il trattamento chirurgico più adeguato è spesso difficile.

I fattori più frequentemente implicati in questo complesso processo decisionale sono: la stadiazione della malattia oncologica, l'estensione della neoplasia, la presenza di instabilità/deformità della colonna vertebrale, la presenza di invasione del canale vertebrale con eventuale compressione del midollo o delle radici nervose, il numero di livelli vertebrali coinvolti, la sensibilità del tumore a radio e chemioterapia e l'aspettativa di vita del paziente. Importante anche il Performance Status e l'equilibrio tra i rischi connessi all'intervento chirurgico e la probabilità di migliorare la qualità di vita. Spesso, inoltre, la decisione è influenzata dall'esperienza del chirurgo.

I principali obiettivi che la chirurgia deve mirare, ove possibile, a perseguire sono:

- La decompressione delle strutture nervose
- La stabilizzazione del segmento di colonna interessato dalla neoplasia
- La correzione della deformità della colonna vertebrale

Il perseguimento di questi obiettivi porta, in genere, a un migliore controllo del dolore.

Quando la metastasi vertebrale è singola e relativamente localizzata, può essere importante mirare a un'asportazione "en-bloc" per ottenere il controllo locale e sistemico della malattia.

**PATHOS**

volume 29 - numero 2/speciale - maggio 2022

L'avvento della "Separation Surgery" e lo sviluppo di sistemi di stabilizzazione in carbonio consentono la possibilità di intraprendere un trattamento radioterapico precoce e molto più efficace rispetto al passato. Ciò fa sì che la chirurgia possa incidere sull'aspettativa di vita anche quando non sia possibile l'asportazione totale della metastasi.

L'insorgenza acuta di un deficit neurologico in un paziente con neoplasia metastatica deve essere diagnosticata e trattata con urgenza. Ciò a volte è reso difficoltoso dalla necessità di ottenere in tempi rapidi un inquadramento clinico che consenta di valutare il rapporto rischio/beneficio di un eventuale intervento chirurgico.

In definitiva, per garantire un'appropriata gestione delle metastasi spinali è indispensabile un approccio multidisciplinare.

*alberto.romano@ccocatania.it*

**Bibliografia**

1) *Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group; David Choi, A. Crockard, C. Bunger et al.; Published online: 29 December 2009; Springer-Verlag 2009.*

2) *The American Society of Pain and Neuroscience (ASP/N) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain; Mansoor M Aman, Ammar Mahmoud, Timothy Deer et al.; Journal of Pain Research 2021:14 2139–2164.*

# LA NEUROSTIMOLAZIONE MIDOLLARE: LE NUOVE OPZIONI CI HANNO SEMPLIFICATO IL LAVORO?

**Roberto Arcioni**

*Sapienza Università di Roma*

Fino a dieci anni or sono, avevamo a disposizione una sola forma con cui programmare il generatore d'impulsi per la neurostimolazione spinale. Perciò era sicuramente più semplice il lavoro per il medico, avendo un'unica scelta, la cosiddetta "stimolazione tonica". L'unica difficoltà da superare era saper gestire più contatti possibili al fine di riuscire a trovare la miglior copertura parestesica possibile oppure, più recentemente, avere a disposizione hardware e software in grado di frazionare la carica elettrica generata e trovare la miglior combinazione tra i milioni di combinazioni possibili.

Oggi, nel momento in cui proponiamo a un paziente la neurostimolazione spinale, la prima domanda che ci facciamo è: "Quale sarà la forma d'onda per questo paziente?". Quindi, il dibattito ancora aperto tra i colleghi "pro-trial" e quelli "no trial", dovrebbe essere, definitivamente, a favore di quelli pro-trial. Avendo così il modo di valutare nella fase di trial, le diverse forme d'onda oggi a disposizione.

Le diverse forme d'onda oggi a disposizione hanno meccanismi d'azione diversi, ancora non del tutto chiariti, e non è possibile affermare che una forma d'onda sia migliore di altre, o almeno non ci sono studi randomizzati controllati che comparino tra loro le nuove forme d'onda. Le nuove forme d'onda vengono quasi sempre confrontate con la vecchia stimolazione tonica. Pertanto, è fondamentale conoscere i meccanismi d'azione implicati per poterci indirizzare nella scelta terapeutica.

Le nuove forme d'onda sono tutte programmate al di sotto della percezione sensitiva; l'ampiezza dell'impulso elettrico, una volta misurata la soglia di percezione, viene programmata diminuendo l'intensità di corrente erogata misurabile in Ampere. Pertanto, tutte le nuove forme d'onda eccetto la Evoked Compound Action Potential (ECAPs), ancora non disponibile in Italia, sono classificate sotto soglia o paresthesia free. Un'altra classificazione prende in considerazione il posizionamento dell'elettrocatere, se posizionato in funzione delle parestesie che riesce a evocare, oppure se il posizionamento è anatomico. Questa classificazione già distingue meccanismi d'azione differenti.

La famosa teoria del cancello postulata nel 1965 da Melzack e Wall è ancora oggi valida, ma con una visione contemporanea che tiene conto della ricerca scientifica effettuata in questi anni.

Oggi sappiamo che la stimolazione diretta delle corna posteriori, o la stimolazione retrograda attraverso la stimolazione dei fasci del cordone posteriore, è in grado di attivare sia interneuroni inibitori e sia eccitatori. L'attuale ricerca scientifica è focalizzata nell'individuare forme d'onda specifiche e selettive in grado di attivare esclusivamente gli interneuroni inibitori.

Un ulteriore meccanismo d'azione della neurostimolazione è l'effetto antinfiammatorio che questa ha stimolando la glia a livello midollare.

Di conseguenza, solo conoscendo la fisiopatologia del dolore e i meccanismi d'azione delle varie opzioni terapeutiche è possibile fare una consapevole scelta terapeutica e posizionare gli elettrocateretri nella giusta posizione necessaria per quella determinata forma d'onda.

*roberto.arcioni@uniroma1.it*

# LA TOLLERANZA ELETTRICA: COME PREVENIRLA E COME TRATTARLA

**Alfonso Papa, Maria Teresa Di Dato, Pietro Mango**

*U.O.C Terapia del Dolore, AO Dei Colli, Ospedale V. Monaldi, Napoli*

La stimolazione parestesica convenzionale Spinal Cord Stimulation (SCS), ha rappresentato per decenni l'approccio terapeutico principale e unico disponibile in commercio. La stimolazione parestesica (Paresthesia SCS) è erogata a basse frequenze (40-100Hz) e a determinati livelli di ampiezza tali da fornire al paziente clinicamente una sensazione parestesica.

Il target di tale terapia era ed è ottenuta posizionando gli elettrocateretri da stimolazione midollare in un'area anatomica che corrisponde all'area da cui origina l'innervazione del territorio doloroso, creando pertanto un overlap dell'area parestesica con quella dolorosa, in modo tale da garantire un'adeguata copertura analgesica. Tale modalità di stimolazione consente un rapido onset analgesico e una programmazione relativamente rapida e semplice. Le evoluzioni tecnologiche successive, tuttavia, hanno determinato la possibilità di ottenere un target anatomico sempre più "sartoriale", con un miglioramento progressivo dell'outcome dei pazienti, come riportato da numerosi studi in letteratura, e soprattutto garantendo la stabilità del risultato clinico nel tempo e riducendo il fenomeno di "tolleranza elettrica" con conseguente perdita o riduzione dell'efficacia terapeutica del trattamento nel tempo.

Tra il 2006 e il 2007, furono pubblicati ufficialmente i primi studi che facevano riferimento alla "subperception" e alla possibilità di ottenere un'analgia efficace anche in assenza di stimolazione in grado di elicitare parestesia. Da allora, le nuove modalità di stimolazione "subperception" hanno rappresentato una valida alternativa terapeutica per i pazienti.

Tra le modalità diffuse in commercio e ampiamente validate in letteratura, annoveriamo l'utilizzo di alte frequenze (1-10 KhZ), treni di impulsi intermittenti anche a frequenze più elevate (per esempio, Bursts di 500 Hz). Tali forme d'onda hanno consentito l'assenza della stimolazione parestesica, pur tuttavia sacrificandone alcuni aspetti fondamentali. Per esempio, la stimolazione ad Alta Frequenza necessita di ricariche più frequenti del device per un maggior dispendio energetico e conseguente minore durata della batteria. A ciò si aggiunge anche che l'onset del risultato analgesico con una modalità di stimolazione in kHz impiega circa 1-2 giorni in termini di "wash-in" della precedente modalità di programmazione, fornendo risultati tangibili più lenti rispetto alla modalità di stimolazione tonic a basse frequenze.

**PATHOS**

volume 29 - numero 2/speciale - maggio 2022



Prospettive interessanti sono state fornite, negli ultimi anni, da PROCO Trial,<sup>2</sup> dall'Halo study e dallo studio BOLD. In essi, il focus principale degli autori era rappresentato dalla costante ricerca delle caratteristiche ideali delle forme d'onda, che garantissero il raggiungimento della "best analgesia" con il minor dispendio energetico e la miglior compliance del paziente, congiuntamente alla ricerca di un outcome garantito e mantenuto nel tempo. Il PROCO Trial<sup>3</sup> ha dimostrato che un'analgesia equivalente può essere raggiunta con modalità di stimolazione subperception a differenti frequenze, da 1 a 10 kHz. Un messaggio chiave fornito dallo studio era rappresentato dalla possibilità di ottenere un'analgesia efficace a una determinata frequenza, agendo correttamente e adeguatamente sull'ampiezza e sulla pulse-width erogata al paziente. Tale concetto, estremamente rivoluzionario, e innovativo, fu introdotto come "neuraldosing". Da tale, basilare, concetto emergeva che un'adeguata analgesia con le modalità di stimolazione subperception poteva essere ottenuta, garantita e mantenuta nel tempo (riducendo pertanto i fenomeni di tolleranza elettrica riscontrati dopo anni di valutazione di pazienti sottoposti tradizionalmente a impianto di neurostimolatori midollari con modalità di stimolazione parestesica, a bassa frequenza), formulando una corretta combinazione dei parametri di stimolazione, che tenessero conto dell'adeguato neuraldosing da erogare a un adeguato neural target, estremamente variabile dal punto di vista interindividuale. Tale strategia consente una pianificazione realmente "sartoriale" della tecnologia utilizzata, riducendo significativamente le complicanze e le problematiche descritte in letteratura.

Tali obiettivi sono stati rafforzati dall'Halo Study, con la valutazione delle High e Low Frequencies Options (HALO)<sup>1</sup> per le modalità di stimolazione subperception da 1 a 10 kHz.

Gli obiettivi dello studio erano:

- 1) valutare se il concetto di neuraldosing rimane attendibile sotto 1 kHz e, se sì, quali siano le relazioni e i parametri da considerare;
- 2) quanto si può ridurre la frequenza mantenendo un'analgesia efficace, con conseguente risparmio energetico;
- 3) se un nuovo campo elettrico designato per stimolare preferenzialmente le corna dorsali in un arco temporale più ampio possa rappresentare, in ogni caso, un valido approccio al target neurale nelle modalità di stimolazione subperception.

Nel gennaio 2020, in America, sono stati presentati i risultati dello studio BOLD (Burst DRmicrOdosingstimULation in De-novo patients)<sup>4</sup> che andava a valutare, in pazienti affetti da dolore cronico sottoposti a intervento di impianto SCS con tecnica Proclaim XR, PCS (indice degli effetti del dolore sullo stato di salute mentale del paziente, valori numerici fra 1 e 10) e ODI (livello di disabilità fisica). Tale tecnica di stimolazione utilizza una stimolazione BurstDR intermittente titolata in base alla risposta clinica del paziente (utilizzo della terapia per max 6 h/die) al fine di prolungare la durata della batteria del sistema ed eliminando la necessità di successivo intervento chirurgico. Dei 24 pazienti arruolati nello studio, il 100 per cento ha avuto pain relief con utilizzo della batteria per un tempo inferiore a 6h/die, il 50 per cento ha ottenuto pain relief con utilizzo della batteria per un tempo inferiore a 2h/die.

In conclusione, le numerose evidenze scientifiche degli ultimi anni hanno consentito di validare l'ipotesi che, analogamente a ciò che avviene in farmacologia, il fenomeno della tolleranza rappresenta una delle principali cause di perdita di aderenza dei pazienti a una modalità terapeutica. Solo ed esclusivamente la ricerca costante, in farmacologia per ciò che concerne le nuove molecole, così come in ambito di tecnologie di neuromodulazione, consente la possibilità di trovare nuove modalità e forme d'onda che riducano significativamente tale fenomeno

*pietromango87@live.it*

#### **Bibliografia**

- 1) *Exploration of High- and Low-Frequency Options for Subperception Spinal Cord Stimulation Using Neural Dosing Parameter Relationships: The HALO Study.* José Paz-Solis, MD, Simon Thomson, MBBS, Roshini Jain, MSc, Lilly Chen, MSc; Ismael Huertas, PhD; Que Doan, BSc. Received: November 20, 2020 Revised: February 16, 2021 Accepted: February 23, 2021 <https://doi.org/10.1111/ner.13390>
- 2.) Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, et al. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation.* 2018;21:67–76.
- 3) Thomson S. Update on stimulation output options for SCS devices with special emphasis on PROCO study. *International Neuromodulation Society (INS) European Chapter;* 2018.
- 4) Timothy Deer, Pankaj Mehta, Javid Baksh, Denis Patterson, Jason Pope. BurstDR Microdosing stimulation in de-novo patients. Preliminary report from NANS 2019 in Las Vegas, NV.

# LA NEVRALGIA DEL TRIGEMINO

**Guido Orlandini**

*Medicina del dolore - Villa Ravenna,  
Chiavari (Ge)*

Tenendo presente che non tutto il dolore facciale è nevralgia del trigemino (NT), il primo problema è riconoscerla, distinguendola dalle altre patologie dolorose facciali che (ignorando l'inconsistente "dolore facciale atipico") sono: la neuropatia trigeminale, la nevralgia postherpetica, la cluster headache, le sindromi miofasciali, la distunzione dolorosa dell'articolazione temporomandibolare, il dolore tessutale da patologia neoplastica, la nevralgia del glossofaringeo e il dolore psicogeno. La diagnosi differenziale è importante perché, sostenute da meccanismi patogenetici differenti, queste sindromi richiedono trattamenti diversi.

Nell'ambito della NT, la IASP distingue la NT essenziale (II-1), la NT secondaria a lesione nel sistema nervoso centrale (II-2) e la NT da trauma facciale (II-3). Patogeneticamente, la NT essenziale dipende dalla demielinizzazione che riguarda le fibre A $\beta$  e A $\delta$  e può intervenire come fenomeno degenerativo (spiegando la maggiore incidenza della NT nell'anziano e nella sclerosi multipla) o come conseguenza della compressione da conflitto neurovascolare.

Per quanto riguarda la NT secondaria a lesione nel sistema nervoso centrale da tumori del cavo di Meckel e dell'angolo pontocerebellare, è fuorviante la dizione "secondaria a lesione nel sistema nervoso centrale" perché il danno nervoso coinvolge la radice retrogasseriana e/o il tratto discendente del V e non prevede sempre lo sconfinamento nel sistema nervoso centrale, per cui si dovrebbe parlare di lesione del sistema nervoso periferico e non di quello centrale. In secondo luogo, mi sembra plausibile che la lesione da compressione-invasione neoplastica non provochi solo la demielinizzazione ma determini anche il danno completo delle fibre nervose com'è dimostrato dalla presenza dei deficit sensitivi e motori che mancano nella forma essenziale, provocando un dolore che (dovuto alla lesione prossimale al ganglio di Gasser) è da deafferentazione.

Inoltre, tra le espressioni secondarie è inclusa la NT nella sclerosi multipla che, essendo dovuta a demielinizzazione, è in realtà da assimilare alla NT essenziale.

Infine, la NT da trauma facciale è dovuta alla lesione dei rami trigeminali periferici e configura la neuropatia trigeminale.

La NT essenziale ha un'incidenza di 4-5 casi/100.000 abitanti/anno e una prevalenza di 80-100 casi/100.000 abitanti. Clinicamente, essa è caratterizzata da un dolore periodico, intermittente, parossistico, scatenato dalla stimolazione di particolari aree facciali e strettamente confinato nel territorio trigeminale, senza deficit neurologici. Dal punto di vista patogenetico, il dolore è dovuto all'attivazione dei terminali centrali delle fibre C da parte delle A $\beta$  demielinizzate col meccanismo dell'eccessiva depolarizzazione presinaptica.

La terapia della NT è farmacologia (con i farmaci antidepolarizzanti dei canali del Na) e chirurgica quando quella farmacologia è insufficiente o non tollerata. Tra le procedure chirurgiche, consideriamo alcune tecniche percutanee (principalmente la termorizotomia a RF) e una tecnica a cielo aperto: la decompressione microvascolare da proporre a pazienti giovani, nei quali è sicuramente evidenziabile con la RMN il conflitto neurovascolare.

Considerando la termorizotomia a RF il trattamento chirurgico più spesso indicato, esso consiste nella lesione delle fibre A $\delta$  e C nella radice retrogasseriana per ottenere ipoalgesia, con preservazione delle fibre A $\beta$  per non alterare la sensibilità tattile. È probabile la recidiva (in media a 5 anni nella metà dei casi), ma la tecnica può essere ripetuta senza rischi aggiuntivi se ogni volta si persegue l'obiettivo descritto.

*guido.orlandini50@gmail.com*

# LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON IL DOLORE ODONTOGENO

**Ezio Campagna**

*Clinica Odontostomatologica,  
Università di Catania*

Le patologie dentarie sono la causa più frequente di algia facciale acuta veicolata dalla branca mascellare e mandibolare del trigemino. Il dolore è di tipo somatico profondo, ben localizzato e individuabile.

Le patologie orali colpiscono circa 3.9 miliardi di persone nel mondo, occupando quindi una posizione importante tra le malattie con forte impatto clinico, economico e sociale.

Il dolore è una caratteristica comune a diverse patologie orali e per questo è spesso riferito dal paziente come il sintomo principale che lo conduce dall'odontoiatra.

Il dolore può essere classificato in diversi modi, basati prevalentemente sulla durata e la sua patogenesi.

Dal punto di vista temporale si può distinguere in acuto (breve durata, giorni), persistente (settimane) e cronico (lunga durata, mesi e più).

Dal punto di vista patogenetico si distingue il dolore nocicettivo da quello neuropatico; spesso le due componenti si sovrappongono generando quadri clinici di tipo misto.

Il dolore nella regione orofacciale, essendo essa costituita da una varietà di tessuti (cute, denti, parodonto, lingua, muscoli, ossa, atm, ghiandole salivari) può essere definito somatico, viscerale e neuropatico.

Le algie dentali sono principalmente dovute a ipersensibilità dentinale, pulpiti e fratture dentali, mentre gengiviti, parodontiti e stomatiti rappresentano altre patologie algiche delle mucose.

Anche i quadri patologici che interessano l'articolazione temporomandibolare e i muscoli masticatori possono essere causa di estrema dolorabilità del distretto craniofacciale. Tali disturbi coinvolgono i tessuti profondi e si manifestano come un dolore diffuso, difficile da localizzare e spesso descritto come ardente e paralizzante.

Strettamente correlata con problematiche occlusali è una sindrome nota come disestesia occlusale o “phantom bite”: è un disturbo che insorge, non frequentemente, dopo cure odontoiatriche. Il paziente, nonostante le cure odontoiatriche siano state eseguite correttamente, riferisce per lunghi periodi un discomfort occlusale in grado di generare, anche per una sensibilizzazione dei recettori parodontali, dolori del distretto orofacciale.

Di interesse odontoiatrico è la sindrome della bocca urente (Burning Mouth Syndrome-BMS). In questo caso, i pazienti lamentano sintomatologie orali ed extra orali che si rifanno principalmente a un dolore urente, con caratteristiche di cronicità. Sembra esserci una grossa componente causale nei deficit neurologici sottocorticali e alterazioni nelle complesse modulazioni emotive e comportamentali da parte del sistema limbico. Dunque, una possibile causa organica centrale e/o periferica, alla base della sintomatologia urente, con associata una componente preponderante nella dimensione emozionale e interpretativa del dolore stesso. Tutto questo comporta difficoltà interpretative della sintomatologia riferita ma, soprattutto, nella valutazione degli approcci terapeutico-farmacologici.

*eziocampagna@studicampagna.it*

# LE TECNICHE INTERVENTISTICHE NELLE ALGIE CRANIOFACCIALI

**Carmelo Costa**

*Humanitas Istituto Clinico Catanese*

Il dolore orofacciale (DOF) è spesso difficile da diagnosticare correttamente e di conseguenza da trattare efficacemente. Quando il trattamento conservativo (farmacologico, riabilitativo e cognitivo-comportamentale) si rivela poco utile o scarsamente applicabile, è ragionevole ricorrere alle tecniche interventistiche antalgiche. Queste devono però essere realizzate non tanto sulla scorta dell'intensità del dolore, quanto in base ai meccanismi fisiopatologici interessati nella sua genesi. Per tale motivo, le abbiamo divise, riferendoci ai target anatomofisiologici coinvolti, in: interventi sul sistema trigemino cervicale, interventi sul ganglio sfenopalatino e interventi sul nervo glossofaringeo.

## **Interventi sul sistema trigemino cervicale**

Sono le tecniche con le indicazioni più numerose (nevralgia trigeminale classica, secondaria e idiopatica, neuropatie trigeminali dolorose post-traumatiche, nevralgie posterpetetiche, dolori facciali di origine neoplastica nel territorio trigeminale, e altre più rare). Possono essere eseguite sui nervi periferici, sul ganglio di Gasser, sulla radice retrogasseriana, sul nucleo troncale (grazie alla connessione funzionale con le prime radici cervicali) e sui nervi occipitali.

## **Interventi sul ganglio sfenopalatino**

Le principali indicazioni sono le cefalee autonome trigeminali (TACs) e tra esse la più frequente è la cefalea a grappolo. Anche il dolore persistente idiopatico facciale (PIFP), pur essendo un'indicazione meno certa, può essere trattato con successo grazie a queste tecniche. Il target è sempre il ganglio sfenopalatino, che può essere raggiunto per via transnasale o con approccio infrazigomatico nella fossa pterigopalatina (FPP). Infine, può essere stimolato al bisogno attraverso un elettrocattetero di piccole dimensioni posizionato chirurgicamente dentro la FPP.

## **Interventi sul nervo glossofaringeo**

Le indicazioni sono la rara nevralgia essenziale o le più frequenti neuropatie secondarie. Il target può essere raggiunto a livello del forame giugulare sul ganglio di Andersch o appena dietro e medialmente al processo stiloideo sul nervo periferico.

*carmeloattilio.costa@gmail.com*

**PATHOS**

volume 29 - numero 2/speciale - maggio 2022

# LE TECNICHE DI DECOMPRESSIONE DISCALE PERCUTANEA

**Pasquale Enea**

*Responsabile UOSD Terapia del dolore  
Ospedale Civico, Palermo*

In un'ernia del disco contenuta il nucleo polposo e l'anulus compongono un sistema idraulico chiuso, dove una piccola riduzione del volume centrale del nucleo polposo provoca grande riduzione della pressione intradiscale in grado di determinare una decompressione efficace della radice del nervo offesa.

La compressione non è l'unico meccanismo attraverso il quale si genera il dolore radicolare: oltre il 70 per cento dei pazienti con dischi prolassati che prendono contatto con la radice nervosa corrispondente, sono asintomatici.

Il dolore radicolare riconosce anche un'origine infiammatoria chimica, da sensibilizzazione radicolare indotta dai mediatori dell'infiammazione prodotti dal gemizio del materiale nucleare attraverso lacerazioni dell'anulus in presenza di piccole ernie o bulging discali.

Un'erniazione conclamata, dunque, provoca flogosi sia perché costituita da materiale flogogeno sia per compressione da effetto massa.

Le indicazioni a una tecnica di PDD (percutaneous disk decompression) sono date da un dolore radicolare (trunk pain) ricorrente da protrusione, o piccola ernia, non responsivo alla terapia medica o ai blocchi peridurali selettivi con corticosteroidi. Le indicazioni sono dunque erniazioni minori di 6 mm, o minori di 1/3 del canale spinale, in assenza di deficit motori, stenosi laterali severe, listesi, tumori, disciti con un'altezza del disco conservata almeno del 75 per cento.

Le complicanze, poco comuni, dovute alle diverse tecniche restano ematoma, ascesso, puntura della radice, spondilodiscite.

Nonostante vi sia un grado di evidenza 2B+ dalla letteratura scientifica, relativa all'efficacia delle tecniche descritte, sono necessari altri studi per definire il ruolo delle PDD.

*eneapasquale68@gmail.com*

**PATHOS**

volume 29 - numero 2/speciale - maggio 2022



# L'IDENTIKIT DEL PAZIENTE LOMBALGICO DA OPERARE. IL RUOLO DEL NEUROCHIRURGO

**M. Passanisi, M. Fricia, F. Inserra, N. Alberio, G. Di Stefano,  
S. Chiriatti, A. Spitaleri, G. Umana, S. Cicero**  
*U.O.C. Neurochirurgia, AO "Cannizzaro" Catania*

Si calcola che circa l'80 per cento della popolazione generale soffra di dolore lombare almeno una volta nella vita e che esso colpisca 45 individui su 1000 ogni anno. Inoltre, la lombalgia è la causa più frequente di disabilità nella fascia di età tra 30 e 60 anni. Le cause del dolore lombare sono in genere dovute a:

- Atteggiamenti posturali non corretti protratti per lungo tempo, movimenti del corpo ed esercizi eseguiti in maniera non corretta;
- Eccessiva tensione muscolare derivante da stress fisico e psicologico;
- Scadente tono muscolare (addominale, lombare e dorsale);
- Sovrappeso.

Il dolore lombare, comunque, solo nel 20 per cento dei casi deriva da vere e proprie patologie vertebrali, tra le quali si rilevano patologie degenerative, dovute all'invecchiamento, ma anche patologie traumatiche o fratture patologiche da osteoporosi o, più raramente, tumorali.

I disturbi della colonna vertebrale su base degenerativa rappresentano un gruppo di condizioni che comportano la perdita della normale struttura e funzione della colonna vertebrale. Questi disturbi sono comuni e associati agli effetti dell'invecchiamento. La degenerazione del disco insorge generalmente nella terza decade di vita.

La degenerazione discale è caratterizzata dalla riduzione nella concentrazione dei proteoglicani, con conseguente perdita d'idratazione, diminuzione del numero di cellule vitali. Nella patologia degenerativa discale (DDD, degenerative disk disease), l'entità della fibrosi dell'anulus esterno resta costante, ma gli strati fibrocartilaginei interni dell'anulus si espandono. Con la progressione della DDD, l'altezza del disco si riduce portando a un'alterazione della biomeccanica del segmento della colonna. Nelle prime fasi della degenerazione, aumentano sia il metabolismo anabolico sia quello catabolico. La matrice mostra una degenerazione netta quando il tasso catabolico supera quello anabolico.

Le cause (o la causa) precise della degenerazione discale non sono chiare, potendo contribuire diversi fattori. Comorbilità quali il diabete mellito, l'insufficienza vascolare e il fumo risultano potenzialmente associati alla degenerazione discale.

Si è pensato a una componente genetica per la degenerazione del disco, ma il gene preciso (o i geni) e la fisiopatologia associata devono ancora essere chiariti. L4-5 e L5-S1 sono i dischi che vanno solitamente incontro a degenerazione per primi. La cascata degenerativa di Kirkaldy-Willis descrive tre stadi generali di degenerazione del disco, in seguito a un trauma torsionale:

Fase I (stadio disfunzionale): disfunzione significativa causata da dolore lombare acuto, in seguito al trauma.

Fase II (stadio instabile): lunga fase di relativa instabilità a livello di un particolare segmento vertebrale, che rende il paziente soggetto a esacerbazioni dolorose intermittenti.

Fase III (stadio di stabilizzazione): si verifica una ristabilizzazione del segmento, con riduzione degli episodi di lombalgia

Sintomi principali dei disturbi su base degenerativa della colonna vertebrale sono il dolore acuto e/o cronico alla schiena e debolezza, limitazione nei movimenti, e perdita di sensibilità alle gambe (deficit sensitivo-motori). Si possono verificare anche la perdita della funzione della vescica e dell'intestino e problemi della funzione sessuale man mano che il problema peggiora (turbe sfinteriche). La specificità dei sintomi dipende spesso dalla localizzazione strutturale del problema a livello della colonna vertebrale. La patologia discoartrosica del rachide, secondaria a processi degenerativi delle vertebre, dei dischi intervertebrali e dei legamenti della colonna, è assai frequente nella pratica clinica.

Le patologie che causano il dolore lombare e i sintomi correlati sono diretta causa della cascata degenerativa; le più diffuse sono le ernie discali, le discopatie degenerative, le stenosi lombari, le spondilolistesi e instabilità vertebrali, le scoliosi e le deformità degenerative, ma possono anche essere, più raramente, le fratture patologiche da osteoporosi o tumorali.

Il trattamento chirurgico va effettuato in base a criteri clinici e neuroradiologici e alla congruità e corrispondenza degli stessi e soprattutto quando fallisce il trattamento conservativo. Nella nostra serie chirurgica i pazienti sono stati trattati con approcci prevalentemente mininvasivi; è stato utilizzato un sistema di monitoraggio neurologico intraoperatorio.

La maggior parte dei pazienti, affetti da lombalgia, che hanno raggiunto i criteri per il trattamento chirurgico sono stati trattati con approcci mini-invasivi e percutanei; il sistema di monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio si è dimostrato utile nell'evitare deficit neurologici intraoperatori o deficit aggiuntivi nei pazienti con deficit preoperatori, permettendo di modulare le procedure e inducendo il neurochirurgo a modificare alcuni "step" dell'intervento. Nel follow-up sono state eseguite valutazioni cliniche, anche con test clinici (VAS) e radiologici (Rx standard del rachide) in prima giornata postoperatoria, a un mese, a tre, a sei, a dodici mesi e a due anni. Secondo la nostra esperienza e i dati di letteratura, possiamo affermare che il trattamento chirurgico mininvasivo delle patologie lombari causa di lombalgia nei limiti e nelle indicazioni previste dalle recenti classificazioni e linee guida è un trattamento sicuro e l'outcome migliora anche in base al timing, alla scelta del trattamento e allo stato neurologico preoperatorio.

*mpassanisi@tiscali.it*

# RIABILITAZIONE DEL PAZIENTE LOMBALGICO: RUOLO DEL FISIATRA

**Vincenzo Giulio Bombace, MD, PHD**

*UOC Medicina Fisica e Riabilitazione, Ospedali Riuniti Vittoria-Comiso*

Una ricerca Cochrane con le parole 'low back pain rehabilitation' evidenzia 7138 studi o review pubblicati dai primi anni Novanta a oggi, da quando cioè si è cominciato a parlare di EBM (medicina basata sull'evidenza) applicata alla riabilitazione.

Ciò significa che la presa in carico riabilitativa da parte di fisiatra e fisioterapista (team di riabilitazione), non è una pratica di recente istituzione.

I nostri pazienti possono essere distinti in 4 tipologie:

La prima è quella del paziente che, dopo aver consultato il medico di famiglia, in seguito a un dolore lombare che non recede con la terapia antidolorifica di base e dopo aver eseguito un primo esame radiologico, si reca nel nostro studio. La seconda è il paziente con lombalgia cronica (generalmente over 65, donna) abituato ogni anno a recarsi dal fisiatra per la prescrizione della terapia fisica (magnetoterapia, TENS, laserterapia).

La terza tipologia di paziente è il postchirurgico, post stabilizzazione di colonna, post posizionamento di stimolatori, post ablazioni, eccetera.

Una quarta tipologia di paziente (peraltro una quota parte importante) comprende quei soggetti che, dopo aver girato fisioterapisti, ortopedici, neurochirurghi, neurologi, raggiunge l'ultima possibile spiaggia: il fisiatra.

Lo specialista in medicina fisica e riabilitazione non è uno specialista d'organo, come può essere un cardiologo, un ginecologo o dermatologo, ma è un medico che prende in carico la persona nella sua interezza.

La diagnosi del fisiatra è "funzionale", ma i giovani fisiatra oggi sono anche medici interventisti, esperti in ossigeno-ozono terapia, infiltrazioni perifaccettarie ecoguidate, manipolazioni, vertebrali; alcuni seguono le scuole di agopuntura, mesoterapia sui punti di agopuntura, eccetera. Nell'équipe riabilitativa oggi sono presenti anche il nutrizionista, lo psicologo e, ovviamente, il fisioterapista.

La nostra società scientifica, SIMFER, (Società di medicina fisica e riabilitazione) nel 2006 ha esitato i "Percorsi diagnostico-terapeutici per l'assistenza ai pazienti con mal di schiena concludendo con vere e proprie flow chart che consentono di fornire risposte alle singole tipologie di pazienti.

Per esempio, l'efficacia delle "Scuole della schiena o Back school", nate circa 50 anni fa per insegnare ai pazienti come prevenire il mal di schiena attraverso indicazioni posturali, è stata verificata con risultati benefici a breve termine (fino a 6 mesi) e non soddisfacenti a lungo termine.

Tre studi controllati e randomizzati hanno confrontato i risultati su pazienti che avevano frequentato le scuole della schiena con pazienti sottoposti a trattamenti attivi (manipolazioni, FANS, fisioterapia, esercizi) e riportano risultati contrastanti.

Altro grande capitolo è quello della Terapia comportamentale; in una review sistematica che include 20 studi controllati randomizzati e uno pubblicato successivamente, non si evidenziano differenze tra i diversi tipi di terapia comportamentale.

Infine, la review mostra che la terapia comportamentale è più efficace, nel breve termine, sulle assenze dal lavoro rispetto alla terapia tradizionale (riposo, analgesici), ma non evidenzia differenze a lungo termine sul dolore e la depressione. Recenti linee guida della North American Spine Society (2020) hanno elaborato le seguenti raccomandazioni.

La Back School è raccomandata per migliorare il dolore e la funzionalità nella lombalgia cronica di grado A rispetto alle cure mediche generali o all'automedicazione.

Per la lombalgia acuta (grado B) si suggerisce l'uso del calore per lenire il dolore a breve termine. Vi sono prove contrastanti che la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) si traduca in un miglioramento del dolore o della funzione, al follow-up a breve e medio termine. Si suggerisce inoltre che la combinazione della terapia laser (di basso o alto livello) con l'esercizio fisico fornisca un migliore sollievo dal dolore a breve termine rispetto all'esercizio o alla sola terapia laser. L'esercizio aerobico è raccomandato per migliorare il dolore, la disabilità e la salute mentale nei pazienti con lombalgia aspecifica al follow-up a breve termine (grado A).

Nel Piano Nazionale della riabilitazione 2014 si faceva riferimento a un'interessante attività extra-sanitaria, in cui hanno trovato una loro collocazione i laureati in scienze motorie, che seguono i pazienti cronici con attività fisiche specifiche "adattate" alle diminuite capacità funzionali conseguenti a condizioni croniche come l'artrosi del rachide, delle anche e delle ginocchia, gli esiti stabilizzati dell'ictus cerebrale e la malattia di Parkinson. Queste persone devono essere orientate verso il movimento continuativo e costante.

*vincenzo.bombace@asp.rg.it*

# IL DOLORE COMPLESSO NELLE CURE PALLIATIVE

**Giovanni Paolo Alario**

*Direttore UO Hospice Gela, PO Terapia Dolore Gela, ASP Caltanissetta*

L'evolversi della scienza applicata alla medicina ha portato a una notevole espansione delle procedure diagnostiche, terapeutiche e palliative per la prevenzione e il trattamento di molte patologie. La medicina ha raggiunto progressi straordinari nel controllo del dolore.

La conoscenza delle basi fisiopatologiche del dolore costituisce la base per un approccio corretto per la gestione dello stesso e rappresenta una componente fondamentale per la cura del dolore complesso.

Nella modulazione del dolore intervengono diversi fattori. Nel caso dei neuroni la trasmissione avviene attraverso sostanze chimiche, definite neurotrasmettitori, che vengono rilasciate a livello presinaptico, attraversano l'intervallo sinaptico e giungono su specifici recettori collocati sulla membrana cellulare postsinaptica.

I neurotrasmettitori del dolore possono essere classificati come:

1. infiammatori
2. eccitatori del dolore
3. inibitori del dolore

Nella percezione del dolore è presente il punto in cui uno stimolo inizia a essere percepito come dolore dall'individuo; questo punto è definito "soglia del dolore" e non varia significativamente tra persone diverse o nella stessa persona con il passare del tempo.

Un dolore intenso può, tuttavia, innalzare la soglia del dolore in un altro punto e questo fenomeno viene definito "dominanza percettiva".

Il dolore ha origine dal tessuto cutaneo e dal tessuto somatico profondo oppure dai visceri e può essere classificato in somatico (superficiale o profondo) e viscerale.

*agiovannipa@gmail.com*

# È ANCORA ATTUALE LA SOMMINISTRAZIONE A SCALETTA DEGLI ANALGESICI?

**Salvatore Farruggia**

*Ospedale San Giovanni Di Dio, ASP Agrigento*

Lo sviluppo a partire dagli anni Settanta e Ottanta di un approccio più integrato al trattamento del dolore oncologico, la formazione dei primi specialisti in terapia del dolore, ebbero un ruolo importante nel successo delle linee guida OMS. Questi furono gli anni in cui si svilupparono alcuni concetti rivoluzionari come la corretta tecnica di somministrazione degli analgesici narcotici e la necessità di individualizzarne la dose in ogni paziente. La scala OMS rappresentò allora la sintesi di questi concetti in divenire, particolarmente sottolineata dalla sua semplicità, eppure non fu mai esente da critiche. Il motivo era soprattutto l'insoddisfacente livello degli studi sui quali la scala era stata costruita. Molti di questi studi erano solo retrospettivi, oppure avevano brevi e variabili "follow-up" e indici di "outcome" imprecisi.

Soprattutto, era evidente la mancanza di studi randomizzati e ben controllati. Tuttavia, la vera importanza storica della scala OMS risiede in un altro aspetto: finalmente erano stabiliti dei principi di trattamento del dolore oncologico. Considerando che non ci sono differenze, in termini farmacologici, tra un oppioide "forte" e uno "debole", ma è solo una questione di dose, la seconda versione definitiva della scala analgesica OMS, risalente al 1986, formalmente ancora una scala con tre gradini discreti, non presenta più la distinzione tra oppioidi "deboli" e "forti" ma "oppioidi per dolore da lieve a moderato" (secondo gradino) e "oppioidi per dolore da moderato a forte" (terzo gradino). Il significato di queste variazioni, nell'ultima versione della scala OMS del dolore, è quello di eliminare ogni differenza tra secondo e terzo gradino, stabilendo un continuum nella scelta dell'oppioide dopo la prima fase di trattamento con analgesici non oppioidi ed eventuali adiuvanti e superando così il concetto della scala a gradini discontinui.

Secondo i principi di questa scala è previsto l'uso di Fans, paracetamolo e adiuvanti da soli nel primo gradino, o in associazione agli oppioidi nel 2 e 3 gradino. Oggi è stato dimostrato che il 5 per cento dei pazienti affetti da dolore neoplastico non è controllato dalle terapie farmacologiche sistemiche e che il 10-20 per cento necessita di switching degli oppioidi e/o della via di somministrazione.

Un'evoluzione successiva della scala a 3 gradini è rappresentata da una scala a 5 gradini, in cui ai 3 gradini precedenti si aggiungono un 4° gradino che comprende la rotazione degli oppiacei sia farmacologico che come via di somministrazione, e un 5° gradino che comprende una terapia invasiva, come i blocchi neurolitici e gli impianti intratecali.

Un trattamento del dolore efficace necessita di un approccio che preveda un'attenta anamnesi che ne permetta di individuare il meccanismo patogenetico (nocicettivo o neuropatico), le caratteristiche temporali, le sedi e le irradiazioni, i fattori che lo peggiorano o lo migliorano, l'interferenza con le normali abitudini di vita, altri bisogni psicosociali, economici e tutti fattori che rappresentano il cosiddetto "dolore globale", che una volta identificato venga immediatamente combattuto con una terapia analgesica efficace.

Un trattamento efficace immediato ha il vantaggio di guadagnarsi la fiducia del paziente e di conseguenza una migliore aderenza terapeutica dello stesso.

Di conseguenza, la scala OMS del XXI secolo va ripensata e dovrebbe comprendere tutte le metodiche, prevedendo:

- un primo gradino farmacologico, in cui vi sia un uso di farmaci oppioidi forti, tritandone le dosi, da soli o in associazione con i cosiddetti farmaci adiuvanti;
- un secondo gradino, che preveda la rotazione dei farmaci oppioidi ed eventualmente la via di somministrazione;
- un terzo gradino, in cui si mettano in atto tutte quelle procedure invasive per tutte le forme di dolore intrattabile.

*totofarruggia@gmail.com*



# GLI OPPIOIDI FORTI SONO EGUALMENTE EFFICACI E SICURI?

**Gaspare Lipari**  
*UOCP ASP Trapani*

La relazione trae spunto da un lavoro scientifico multicentrico e internazionale condotto dall'Istituto Mario Negri di Milano e coordinato dal dr Oscar Corli<sup>1</sup>. A questo lavoro ha contribuito in maniera sostanziale l'équipe di Terapia del Dolore della UOCP dell'ASP di Trapani.

## **Contesto**

Le linee guida tendono a considerare la morfina e gli oppioidi simili alla morfina comparabili e intercambiabili nel trattamento del dolore cronico da cancro, ma le risposte individuali possono variare. Questa relazione nasce da uno studio che ha confrontato l'efficacia analgesica, i cambiamenti della terapia e il profilo di sicurezza nel tempo di quattro potenti oppioidi somministrati per il dolore da cancro.

## **Pazienti e metodi**

In questo studio multicentrico, randomizzato, comparativo, di fase IV a quattro bracci, i pazienti oncologici con dolore da moderato a severo che richiedevano oppioidi di stadio III dell'OMS sono stati assegnati in modo casuale a ricevere morfina orale o ossicodone o fentanyl transdermico o buprenorfina per 28 giorni. A ogni visita sono state registrate l'intensità del dolore, le modifiche della terapia e le reazioni avverse al farmaco (ADR). L'end point primario di efficacia era la proporzione di non responder, ovvero pazienti con intensità media del dolore (API) peggiore o invariata tra la prima e l'ultima visita, misurata su una scala di valutazione numerica da 0 a 10. (NCT01809106).

### **Risultati**

Quarantaquattro centri hanno partecipato allo studio e reclutato 520 pazienti. L'intensità del dolore peggiore e l'API sono diminuite in 4 settimane senza differenze significative tra i farmaci. I non responder variavano dall'11,5% (morfinina) al 14,4% (buprenorfina). Nel tempo sono state apportate apprezzabili modifiche ai programmi di trattamento. Ciascun gruppo ha richiesto aumenti della dose giornaliera, dal 32,7% (morfinina) al 121,2% (fentanyl transdermico). I pazienti che necessitavano di analgesici adiuvanti variavano dal 68,9% (morfinina) all'81,6% (ossicodone); i cambi variavano dal 12% (ossicodone), al 22,1% (morfinina); l'interruzione del trattamento dal 14,5% (fentanyl) al 27% (morfinina). Le reazioni avverse erano simili, fatta eccezione per gli effetti sul sistema nervoso, dove prevalevano significativamente con la morfinina.

### **Conclusioni**

I risultati principali sono stati la somiglianza nel controllo del dolore, i tassi di risposta e le principali reazioni avverse tra gli oppioidi. I cambiamenti nei programmi di terapia sono stati notevoli nel tempo. Una percentuale considerevole di pazienti era non responder o con scarsa risposta.

Nota: a margine sono stati rilevati in maniera osservazionale altri parametri sulla risposta agli oppiacei utilizzati, che non erano contemplati nello studio, ma che saranno utili per ulteriori considerazioni.

*farmalipa16@gmail.com*

### **Bibliografia**

1) O Corli et al. *Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. Annals of Oncology 27: 1107-1115, 2016 doi: 10.1093/annonc/mdw097 Published online 2 March 2016*

















*Si ringraziano: il responsabile scientifico del congresso, dott Carmelo Costa, per i preziosi consigli. Gli autori delle relazioni e degli abstract, veri protagonisti della pubblicazione. La redazione di Pathos, per l'adattamento. I grafici di Immaginate, creativi e disponibili. La segreteria organizzativa Runway Communication, per aver agevolato la pubblicazione e la distribuzione del volume.*



