

Diagnosi e trattamento del dolore neuropatico nel malato oncologico

Guglielmo Fumi

SC di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera di Terni

Definizione e dimensioni del problema

Il "dolore neuropatico" (neuropathic pain, NP) nasce come entità nosologica nel 1994, quando viene incluso nella lista della "pain terminology" della IASP (International Association for the Study of Pain). Parliamo di una realtà di frequente riscontro nel paziente affetto da cancro (neuropathic cancer pain, NCP), stimandosi che almeno 1/3 dei casi di dolore neoplastico presenti una componente neuropatica^{1,2}.

Il NP è stato definito inizialmente come conseguenza di una lesione e/o disfunzione del sistema nervoso; tale definizione è stata ampiamente dibattuta, specie riguardo al termine "disfunzione", considerato troppo vago. Una più recente e ampiamente condivisa definizione parla di "dolore che origina da una diretta conseguenza di una lesione o malattia che colpisce il sistema somatosensoriale" (IASP)^{3,4}.

Pur se distinto concettualmente dal dolore neuropatico cosiddetto "benigno", la pratica clinica consolidata ed i pochi studi condotti nel NCP hanno portato a considerare sovrapponibile il trattamento di queste due entità, arricchendo di empirismo un capitolo già di per sé complesso. Il controllo di questo sintomo infatti risulta ad oggi difficile da ottenere, costituendo gran parte dei casi del cosiddetto "dolore intrattabile", vera sfida per gli algologi; facile intuire le conseguenze sulla qualità di vita dei malati oncologici, spesso già provati pesantemente.

Fisiopatologia

È dato acquisito che il dolore cancro relato sia la risultante di più meccanismi, con componenti somatica, viscerale e neuropatica in varia misura, sostenuto da eventi infiammatori, ischemici, compressivi, infiltrativi, ecc., spesso con più localizzazioni e ad eziologia varia. Ne deriva che un adeguato trattamento debba poter prevedere l'individuazione fisiopatologica delle varie componenti e l'utilizzo di strategie (farmacologiche e non) ad azione complementare⁵.

Il NCP (tabella I) può originare da un danno a carico dei neuroni centrali (central NCP, successivo a eventi ictali, infiltrazione del midollo spinale) o periferici (peripheral NCP, infiltrazione/compressione di strutture nervose, danni da raggi, chirurgia o chemioterapia). I meccanismi in gioco vanno oltre il danno diretto, derivando anche dalla risposta

infiammatoria con produzione di citochine in grado di sensibilizzare le afferenze nocicettive periferiche. In particolare, gli agenti antineoplastici agirebbero sui canali ionici (sodio, potassio, calcio) e recettori NMDA di membrana delle radici gangliari e/o dei neuroni delle corna dorsali midollari, alterando i livelli di calcio intracellulare e promuovendo percorsi che attivano lo stimolo algogeno neuropatico⁶.

Una quota rilevante di casi di NCP risulta correlato ai trattamenti antineoplastici stessi, con sindromi associate alla chemioterapia (tabella II), alla radioterapia, a manovre chirurgiche diagnostiche o terapeutiche. L'incidenza di questi quadri risulta in crescita, legata anche alla più lunga sopravvivenza e ad un numero maggiore di trattamenti applicati. Vanno considerate anche le varie comorbilità quali la coesistenza di diabete mellito o neuropatie preesistenti (es. sciatalgie), che si aggiungono a rendere più complessa l'interpretazione ed il trattamento delle sindromi dolorose.

Diagnosi

Clinicamente si riscontrano molte similitudini in termini di espressione clinica fra le varie sindromi neuropatiche; in pratica, con poche eccezioni (es. s. trigeminale), una stessa combinazione di sintomi può essere osservata in varie condizioni, non necessariamente responsive agli stessi tratta-

Tabella I. Sindromi neuropatiche più comuni nel malato oncologico.

Correlate al cancro

- Neuropatie intracraniche dolorose (metastasi meningee; neuralgia glossofaringea e trigeminale)
- Radiocolopatie dolorose maligne
- Plessopatie (cervicale, brachiale, lombosacrale, sacrale, coccigea)
- Radiocolopatie dolorose maligne
- Mononeuropatie periferiche dolorose
- Neuropatie sensitive paraneoplastiche

Correlate ai trattamenti

- Neuropatia periferica da chemioterapici (CIPN)
- Neuropatie da radioterapia
- Plessopatie
- Fibrosi tessutale
- Mucositi
- Neuropatie post chirurgiche
- Arto fantasma
- Sindrome post-mastectomia
- Sindrome post-toracotomia

menti. Clinicamente andranno ricercati i segni indicativi di una neuropatia, una distribuzione del dolore neuro-anatomicamente correlata, anormalità sensoriali nell'area del dolore, con segni positivi (iperalgisia, allodinia, disestesie) e/o negativi (ipoestesia).

Sul versante strumentale i test diagnostici più affidabili sono i "potenziali evocati laser" e la biopsia cutanea, in grado di rilevare con certezza i danni delle fibre. Nella pratica solo eccezionalmente si ricorre a tali metodiche, affidandosi per lo più ad elementi clinici.

Negli ultimi 40 anni sono state validate almeno 5 scale di valutazione, nel tentativo di offrire al clinico riferimenti comuni per orientare la diagnosi di NP, anche per uniformare i criteri di inclusione in trial clinici. Caratteristica comune di questi sistemi valutativi è l'importanza assunta dai riferimenti verbali del paziente (descrizione soggettiva del sintomo), in contrasto apparente con la più tradizionale ricerca di segni neurologici della semeiotica classica. A scopo esemplificativo segnaliamo la Scheda valutativa DN4 (*Doleur Neuropathique en 4 questions*⁷). Vengono proposte 7 domande con risposta binaria (sì/no) relative alla presenza di sintomi nell'area dolente (*bruciore, freddo, scossa elettrica, formicolii, punture di spillo, intorpidimento, prurito*); inoltre viene ricercata la presenza/assenza di 3 elementi clinici (*ipoestesia al tocco, ipoestesia alla puntura, dolore indotto o accentuato dallo strofinamento*). Ogni item vale 1 punto; il cut-off per la diagnosi di NP è 4.

Trattamento farmacologico

Abbiamo detto di come ci si trovi più spesso davanti a sindromi dolorose ad eziopatogenesi "mista", dovendosi quindi ricercare le varie componenti per individuare gli opportuni trattamenti ed aumentare le probabilità di successo⁸. Contrariamente ai luoghi comuni gli oppiacei non risultano inefficaci nel NP, ma sono spesso necessari dosaggi elevati e gravati quindi di maggiori effetti indesiderati. Ai comuni analgesici vengono affiancati i farmaci cosiddetti "adiuvanti", non appartenenti alle categorie di analgesici

propriamente detti ma in grado di esercitare un'azione analgesica in particolari circostanze:

- *effetto analgesico indipendente additivo* (antidepressivi, anticonvulsivanti, bifosfonati, steroidi);
- *controllo degli effetti indesiderati* (antiemetici, lassativi, psicostimolanti, miorilassanti);
- *contrastare la tolleranza agli oppioidi* (NMDA antagonisti, clonidina, Ca antagonisti, destrometorfano).

Gli adiuvanti trovano collocazione in ciascuno dei gradini della scala analgesica WHO, da soli od in associazione. Nella pratica comune è frequente osservare un utilizzo totalmente empirico dei farmaci adiuvanti, spesso a dosaggi e per indicazioni non documentate in letteratura. Va ancora rimarcato come, data la scarsità di RCTs nel NCP, i dati facciano riferimento al trattamento di altri modelli di dolore neuropatico (es. neuropatia diabetica, post-herpetica), con valore quindi solo indicativo nei pazienti oncologici.

Nel 2000 viene pubblicato il primo algoritmo di trattamenti nel NP, non essendoci fino ad allora alcun consenso in materia. Le più recenti linee guida sono state pubblicate nel 2011⁹, persistendo però più dubbi che certezze, e con indicazioni per lo più scaturite dal confronto di pareri che non da evidenze di letteratura. Riguardo al NCP le poche evidenze suggeriscono l'utilizzo di oppioidi, associati ad adiuvanti (steroidi, antiemetici, triciclici)¹⁰.

Tutti gli adiuvanti hanno un NNT (numero di pazienti da trattare per ottenere 1 risposta significativa) di circa 3. La mancata conoscenza delle caratteristiche dei farmaci può portare ad una errata valutazione di inefficacia. Ad esempio, una titolazione troppo veloce può favorire la comparsa di effetti indesiderati; per contro, una titolazione troppo lenta, ritardando il possibile controllo del dolore, può portare a considerare inefficace prematuramente il farmaco. In tutti e due i casi il paziente sarà portato a sospendere il trattamento. La percentuale di pazienti che non risponde ad uno dei farmaci di I scelta, e che poi risponderà ad altri farmaci magari della

Tabella II. Neuropatie associate a trattamenti chemioterapici.

Chemioterapico	Tipo di neuropatia (incidenza)	Tempo di comparsa	Durata e recupero
Alcaloidi della Vinca	Cronica (30%) dolore severo alle estremità; crampi e disestesie alle estremità	2-3 settimane	1-3 mesi fino a 2 anni
Cisplatino, Carboplatino	Cronica	Da 1 a 6 mesi	Recupero di vario grado in mesi o anni
Oxaliplatino	Scatenata dal freddo Acuta (90%) e cronica	Acuta: ore Cronica: 1 mese	Cronica: come cisplatino
Taxani	Cronica; più frequente con schedula settimanale	Giorni	6-24 mesi: recupero completo (19%) esiti permanenti (25%)
Bortezomide	Cronica (35%)	In qualunque momento	Recupero parziale a 2 anni nel 71% dei casi
Talidomide	Cronica	In qualunque momento	Recupero improbabile

stessa classe, non è nota. La scelta dipenderà quindi dalla "esperienza" del clinico e dalle esigenze del paziente rispetto ai possibili effetti indesiderati. In caso di risposta parziale, dopo adeguata titolazione, si potrà considerare una terapia di combinazione, pratica ancora pressoché empirica, in carenza di adeguati dati dalla ricerca¹¹. Analizziamo adesso le varie categorie di farmaci.

Antidepressivi

Comunemente utilizzati nel dolore neuropatico, possiedono un potenziale effetto positivo sul tono dell'umore e qualità del sonno; l'effetto analgesico non sembra direttamente correlato all'azione antidepressiva, descrivendosi per lo più a dosaggi inferiori, e con più rapida comparsa. Tra gli effetti collaterali troviamo: xerostomia, sedazione, vertigini, nausea, turbe dell'accomodazione, ritenzione urinaria, stipsi; descritto anche incremento del rischio di infarto del miocardio; tali eventi sono più frequenti con i triciclici (TCAs) rispetto ai più recenti inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), noradrenalina (SNRIs), dopamina (NDRIs). Una revisione sistematica¹² prende in considerazione 61 RCTs condotti con 20 farmaci, per un totale di 3293 pazienti adulti con dolore neuropatico (no cefalea); 31 studi confrontano TCAs vs placebo (1 su pazienti oncologici), evidenziando efficacia con NNT di 3,6. I dati più consistenti riguardano l'amitriptilina (dosaggio iniziale 10-25 mg in dose unica serale, con incrementi ogni 3-7 giorni fino ad un limite teorico di 150 mg). Meglio tollerati la venlafaxina (3 studi positivi sulla neuropatia diabetica e post-herpetica, per dosaggi tra 150 e 375 mg/die), la duloxetina (SNRI; approvata nella neuropatia diabetica a dosi fra 60 e 120 mg/die), il bupropione (NDRI; efficace nel NP di origine centrale e periferica, da 150 a 300 mg/die; più noto per l'efficacia nella disassuefazione dal fumo). Resta aperto il quesito sul possibile ruolo dei nuovi antidepressivi nella profilassi delle sindromi neuropatiche.

Anticonvulsivanti

Un primo studio venne pubblicato nel 1942, in cui si testa la fenitoina nella nevralgia trigeminale; successivamente la carbamazepina si dimostrerà efficace in tale particolare situazione ed altri quadri (200-600 mg/die, NNT 1,7-3,4), al costo di effetti indesiderati disturbanti quali sedazione, vertigini, confusione, turbe dell'umore, tremori, cefalea, irritabilità, astenia. Maggiormente utilizzati e con minori effetti collaterali sono i gabapentinoidi (gabapentina e pregabalin). La gabapentina (1200-3600 mg/die) è caratterizzata da proprietà antiiperalgistiche, esercitando la sua azione stimolando vie discendenti inibitorie. Può essere particolarmente utile nei casi di dolore neuropatico "bruciante" o nell'allodinia. Studi di confronto documentano efficacia simile ad amitriptilina; l'associazione con morfina o venlafaxina sembra produrre effetto additivo o sinergico. In uno dei pochi studi condotti su pazienti oncologici, l'aggiunta di gabapentina 1800 mg/die migliorava il dolore neuropatico già parzialmente controllato con oppiacei¹³. Secondo una recente revisione sistematica¹⁴, sembrerebbe che l'aggiunta di adiuvanti

(gabapentina) agli oppioidi possa migliorare il controllo del NCP. Una revisione sistematica del 2010¹⁵ non sembra comunque supportare l'utilizzo ad ampio raggio degli anti-convulsivanti; la gabapentina sembra egualmente efficace rispetto alla carbamazepina. Il pregabalin¹⁶ è risultato efficace (300-600 mg/die), con NNT di 3,9, e nel complesso ben tollerato (sonnolenza e vertigini quali maggiori effetti indesiderati). Gli anticonvulsivanti di seconda generazione (es. levetiracetam, topiramato) hanno per ora fornito dati discrepanti e non dovrebbero essere utilizzati nel NP.

Oppioidi maggiori

Come detto in precedenza, gli oppioidi sono efficaci nel dolore neuropatico (come suggerito da studi controllati), ma più spesso sono necessari elevati dosaggi, con conseguente scarsa tollerabilità. In questo contesto andrebbe "recuperato" un farmaco quale il metadone, che fra gli oppiacei vanta una consistente documentazione di efficacia nel NCP, probabilmente grazie all'antagonismo sui recettori NMDA^{17,18}.

Secondo le linee guida AIOM del 2009, nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica, "il trattamento con soli adiuvanti non dovrebbe essere effettuato; in caso di scarsa risposta analgica al trattamento con oppioidi di prima linea l'aggiunta dell'adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione". In particolare, i dati con prove di evidenza moderata riguardano solo il gabapentin, mentre per tutti gli altri farmaci le evidenze sono di qualità inferiore. In un recente studio prospettico¹⁹, 818 pazienti oncologici con dolore neuropatico sono stati gestiti secondo scala WHO per sei mesi, utilizzando oppiacei (tramadolo, codeina, morfina) ed adiuvanti (amitriptilina 29,9%; gabapentina 29,9%; gabapentina + desametasone 19,9%; solo desametasone 20,2%). A sei mesi il dolore risultava controllato in oltre il 50% dei casi, persistendo dolore lieve o moderato nel 42% e 5% dei restanti casi.

Corticosteroidi

Ampiamente usati in cure palliative, con effetti favorevoli su anoressia, astenia, nausea, cenestesi. Viene descritta efficacia sul dolore oncologico, per lo più osseo; non sono presenti in letteratura revisioni sistematiche di studi comparativi tra diversi steroidi, né sull'efficacia analgesica, né sulla presenza di un rapporto diretto tra dose e risposta. Il loro utilizzo nel NCP risulta indicato, attendendosi un effetto antalgico secondario all'azione antiflogistica ed antiedemigena¹⁰.

Anestetici locali

La lidocaina, in gel o patch al 5%, si è dimostrata utile (25% dei casi) nei casi di dolore neuropatico focale.

Fans

Hanno un ruolo limitato nel NCP, tuttavia alcuni pazienti riferiscono beneficio dal loro utilizzo, forse in virtù del controllo della componente nocicettiva del dolore.

Tramadolo

Farmaco oppioide “debole” ad azione analgesica centrale, unita all’inibizione del reuptake della serotonina e noradrenalina; si è dimostrato utile nel dolore da cancro e nel dolore neuropatico “benigno”, in assenza di evidenze di attività nel NCP. Da segnalare la possibilità di sindrome serotoninergica quando utilizzato in associazione con SSRI (es. fluoxetina).

Tapentadolo

Di recente approvazione, possiede attività sul dolore nocicettivo ed anche nel NP da complicanze diabetiche. Non ci sono studi condotti nel dolore oncologico.

Miscellanea

NMDA antagonisti (ketamina, destrometorfano), bifenonati, capsaicina topica, clonidina, nitroderivati, baclofene, benzodiazepine, octreotide, amfetamine, caffeina, cannabinoidi (approvati in Canada nel NP da sclerosi multipla; in corso studi di fase III nel dolore intrattabile da cancro), approccio psicosociale (ipnosi, tecniche di rilassamento e training autogeno, interventi cognitivo-comportamentali), agopuntura.

Tecniche invasive

Nonostante il corretto utilizzo dei presidi disponibili, un piccolo ma significativo numero di pazienti (<5%) non ottiene un sufficiente controllo del dolore e/o presenta effetti indesiderati intollerabili. In questi casi andranno considerate le tecniche invasive. Tra queste va segnalata la somministrazione per via intratecale di ziconotide (conotossina capostipite di una nuova famiglia di analgesici) da solo o associato a morfina.

Scrambler Therapy

Recenti esperienze documentano la potenziale utilità di un innovativo sistema di elettrostimolazione cutanea. In uno studio di fase II randomizzato²⁰ su 52 pazienti con NP cronico, la *scrambler therapy* ha ridotto di oltre il 90% il dolore, contro il 50% circa nei controlli trattati secondo le linee guida WHO. Siamo in attesa di ulteriori studi a conferma.

Conclusioni

Ad oggi, il controllo del dolore nel paziente oncologico rimane problematico, nonostante la crescente disponibilità di opzioni terapeutiche e le nuove disposizioni di legge orientate a semplificare la prescrizione di analgesici. È innegabile e a tratti imbarazzante il gap culturale del mondo oncologico in tal senso. Il controllo del dolore neuropatico rappresenta una sfida ancor più impegnativa, se si considera la scarsità di dati di letteratura e l’empirismo che ne consegue, con risultati incerti anche in mani esperte. Risulta irrinunciabile una svolta culturale, che spinga l’operatore on-

cologico (medico e infermiere) ad adeguare le conoscenze tecniche e a sviluppare un atteggiamento multidisciplinare, sfruttando le conoscenze anestesiolgiche, chirurgiche, neurobiologiche, radioterapiche, per poter offrire finalmente al paziente competenze a 360 gradi. •

Bibliografia

1. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-64.
2. Caraceni A, Portenoy RK, IASP task force. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999 82: 263-74.
3. Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 153-62.
4. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.
5. Urch CE, Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1091-96.
6. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291: 1-9.
7. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain* 2011; 152: 74-83.
8. Vadalouca A, Raptis E, Moka E, et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Pract* 2012; 12: 219-51.
9. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS Guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-23.
10. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2236-47.
11. Smith EM, Bakitas MA, Homel P, et al. Preliminary assessment of a neuropathic pain treatment and referral algorithm for patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 822-38.
12. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4. Art. No.: CD005454
13. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-17.
14. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 553-9.
15. Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, et al. WITHDRAWN. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20; (1):CD001133.
16. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD007076
17. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-32.
18. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003971.
19. Mishra S, Bhatnagar S, Gupta D, et al. Management of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: a prospective study. *Am J Hosp Palliat Care* 2008-2009; 25: 447-51.
20. Marineo G, Iorno V, Gandin C, et al. Scrambler therapy may relieve chronic neuropathic pain more effectively than guideline-based drug management: result of a pilot, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 87-95.