



# Metastasi ossee

## IL CONTROLLO DEL DOLORE

***Donatella Zollino***

**Struttura Dipartimentale Terapia Antalgica**

**Ospedale SS. Annunziata ASL/TA**

# ***“Dimensioni” del problema***

*alcune premesse...*



**Ottimizzazione terapie oncologiche**

**Aumento aspettativa di vita**



**Incremento tempi di sopravvivenza**

**Aumento incidenza metastasi**

**L'osso è una delle più frequenti sedi di metastatizzazione**

## ***“Dimensioni” del problema***

Questi pazienti possono vivere per molti anni dopo l'esordio della metastasi, per questo è **importante** **la strategia terapeutica** da adottare al fine di ridurre le complicanze

# ***METASTASI OSSEE-COMPLICANZE***

**Dolore osseo severo**

**Impotenza funzionale**

**Fratture patologiche**

**Compressione midollo spinale o radici  
nervose**

**Alterazione ematopoiesi da  
infiltrazione midollo osseo**

**Ipercalcemia**

# Come e perchè si forma una metastasi

Ultime evidenze sperimentali hanno dimostrato che le metastasi preferiscono colonizzare nelle zone di rimaneggiamento o dove è presente osteoporosi, in aree cioè povere in cui vengono liberate una serie di sostanze, i mediatori, che richiamano le cellule neoplastiche

A differenza di quanto si crede, **non è la metastasi che erode l'osso**: solitamente la metastasi stimola le cellule ossee deputate all'assorbimento, erodendo e mangiando l'osso, creandosi in questo modo lo spazio per iniziare la colonizzazione

**E' probabile che**

le cellule neoplastiche producano una grande varietà di sostanze quali paratormone, PGE e citochine, che determinano un incremento dell'attività degli osteoclasti, con conseguente aumento del riassorbimento del tessuto osseo

# **Teorie - Meccanismi**

## **Dolore causato dalle metastasi ossee**

***Attività osteoclastica erode l'osso  
e può quindi favorire l'insorgenza  
di fratture patologiche***

***Gli osteoclasti rilasciano fattori biochimici  
attivi quali PGE2, bradichinine, interleuchine...,  
che si ritiene siano responsabili  
dell'insorgenza del dolore***

# Teorie - Meccanismi

## Dolore causato dalle metastasi ossee

**Stiramento del periostio da parte  
dei tumori cresciuti sulla superficie  
dell'osso**

**Espansione del tumore nei nervi e  
tessuti circostanti**

**Nello sviluppo del dolore cronico e della neuroplasticità, un ruolo di primo piano sembrerebbe essere svolto dall' ossido nitrico (NO)**

***Produzione tumorale di ossido nitrico(NO), responsabile di***

**IPERALGESIA**

# METASTASI OSSEE

Attivazione gliare a livello delle corna posteriori del MS.

Fenomeno: NEUROINFIAMMAZIONE

Le M.O. non danno solo dolore nocicettivo ma anche neuropatico !!!

*(Studi di Luger, Sabino e Swei su Pain, 2002)*

COMPLICANZE - **Dolore**

**Complicanza frequente,  
sintomo d'esordio**

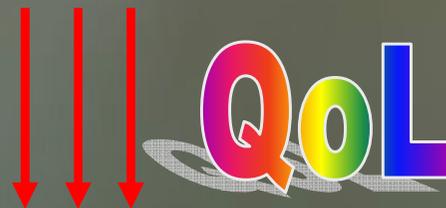
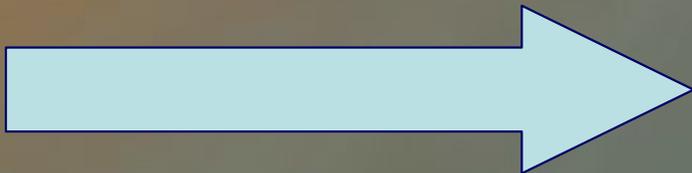
**EZIOPATOGENESI:**

**Biologica: citochine ed altri mediatori chimici**

**Meccanica: compressione, invasione**

**Localizzato, riflesso, drug-resistant, notturno,**

**Associato ad ansia e depressione**



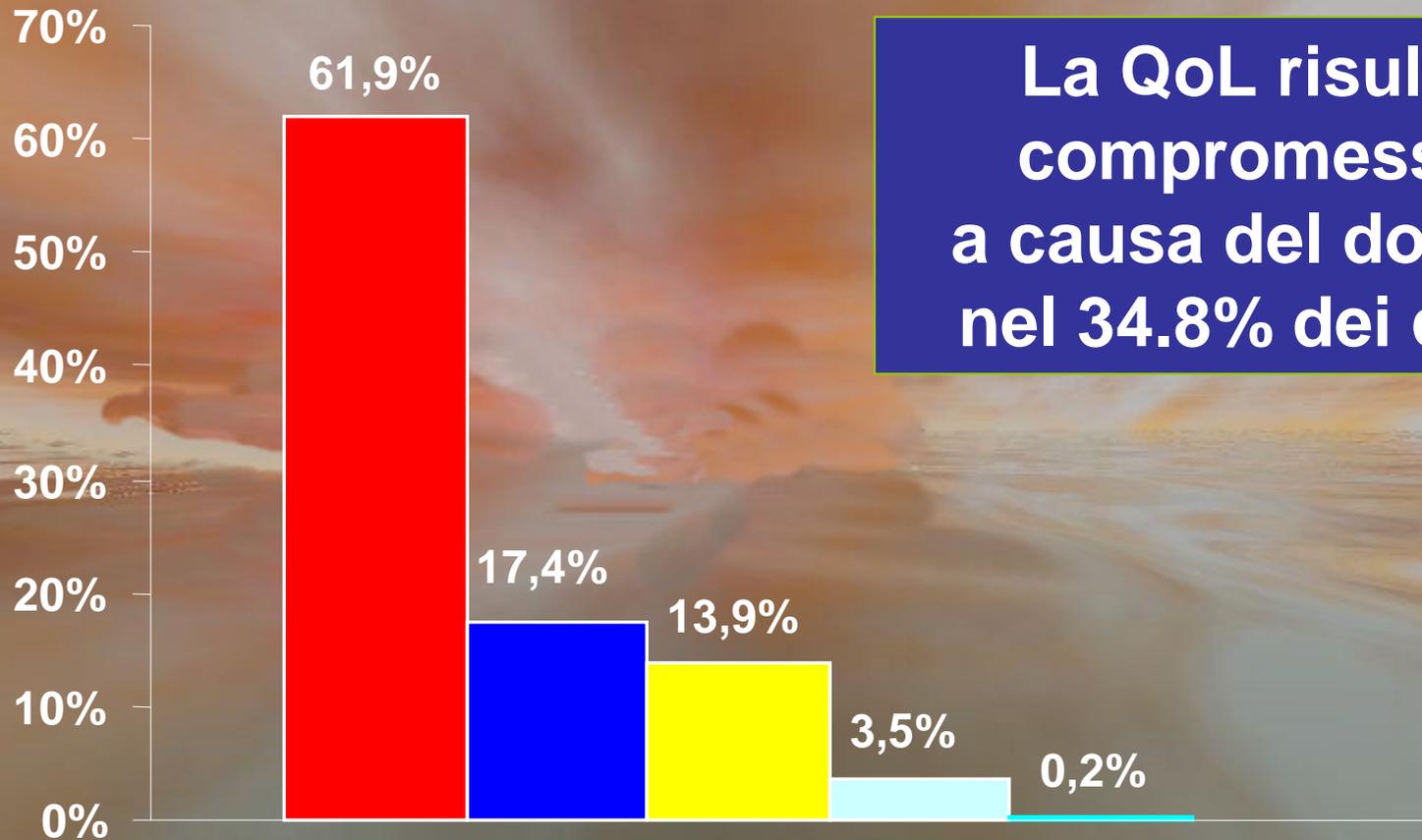
**Dolore osseo severo**

**QUALITÀ DI VITA**

# QUALITÀ DI VITA

Con il termine "qualità di vita"  
ci si riferisce ad un complesso  
di stati oggettivi e di percezioni soggettive  
della salute, che sono pertinenti al dominio  
fisico, psicologico e sociale (inteso come  
attività di vita quotidiana) di ciascuno

# Impatto del dolore sulla Q.o.L.



La QoL risulta compromessa a causa del dolore nel 34.8% dei casi

- In grado di svolgere attività normale
- Non in grado di svolgere attività normale
- Necessita di aiuto da parte di altre persone

- Necessita di presidi ortopedici
- Altro

# **Quality of Life and pain among prostate cancer patients with bone metastases**

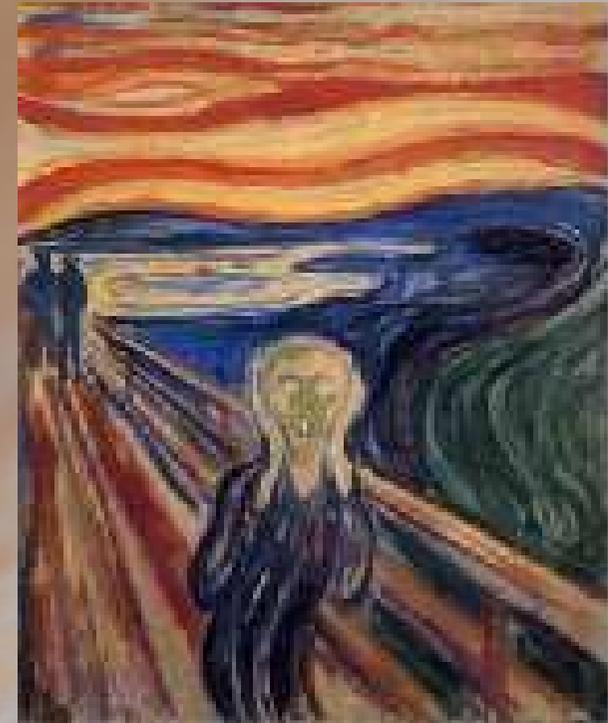
**264 pazienti**

- ✓ **Età mediana 76 anni**
- ✓ **48% con M+ ossee**
- ✓ **Valutazione**
  - **QoL (questionari SF-8 e FACT-P)**
  - **Dolore**
  - **Eventi scheletrici**

## ***I pazienti affetti da M+ ossee presentavano***

- ✓ **Peggior qualità di vita sia valutata con il SF-8 ( $p < 0.05$ ) che il FAC-P ( $p < 0.05$ )**
- ✓ **Maggiore incidenza di dolore (50% vs 29%;  $p < 0.001$ ).**

# Dolore



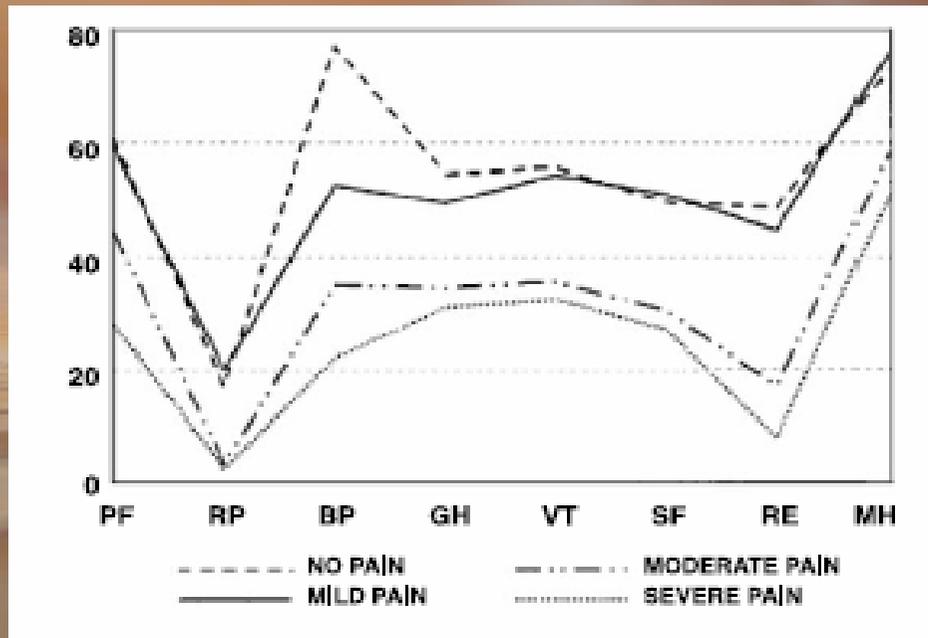
Il dolore ha un notevole **impatto psico-sociale** in quanto:

- ✓ rendendolo dipendente, **priva** il paziente della propria **autonomia, dignità** e del proprio **ruolo** all'interno del nucleo familiare
- ✓ può determinare un **danno economico** personale, per l'impossibilità a lavorare
- ✓ rappresenta un **costo per la società** per i ripetuti accessi ospedalieri

## COMPLICANZE - **Dolore**

La correlazione con la funzione non è lineare

SF-36



Mean SF-36-C (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, Chinese translation) subscale scores are shown by pain severity level.

- PF = physical functioning;**
- RP = role limitations caused by physical problems,**
- BP = bodily pain;**
- GH = general health perceptions;**
- VT = vitality; SF = social functioning;**
- RE = role limitations caused by emotional problems;**
- MH = mental health.**

from Wang XS et al, Cancer 86:1848-1855,1999.)

**TABLE 1. Instruments for Measuring Patient Status, Pain, and Quality of Life\***

Instrument	Year
<b>Performance status</b>	
Karnofsky scale	1949
ECOG performance status	1982
<b>Pain index</b>	
McGill Pain Questionnaire (MPQ)	1980
Brief Pain Inventory (BPI)	1983
Memorial Pain Assessment Card (MPAC)	1986
<b>Functional outcomes</b>	
ISOLS-MSTS score	1993
Toronto Extremity Salvage Score (TESS)	1999
<b>QoL instruments</b>	
<b>General</b>	
Spitzer QoL index	1981
SF-36	1993
<b>Cancer specific</b>	
Functional Living Index-Cancer (FLIC)	1984
Rotterdam Symptom Checklist (RSCL)	1987
Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)	1993
EORTC QLQ-C30	1993
Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument (PROSQOLI)	1995
EORTC QLQ-MY24 (Myeloma)	1998

\*ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISOLS: International Society of Limb Salvage; MSTS = Musculoskeletal Tumor Society; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

***News del 12 aprile 2006***

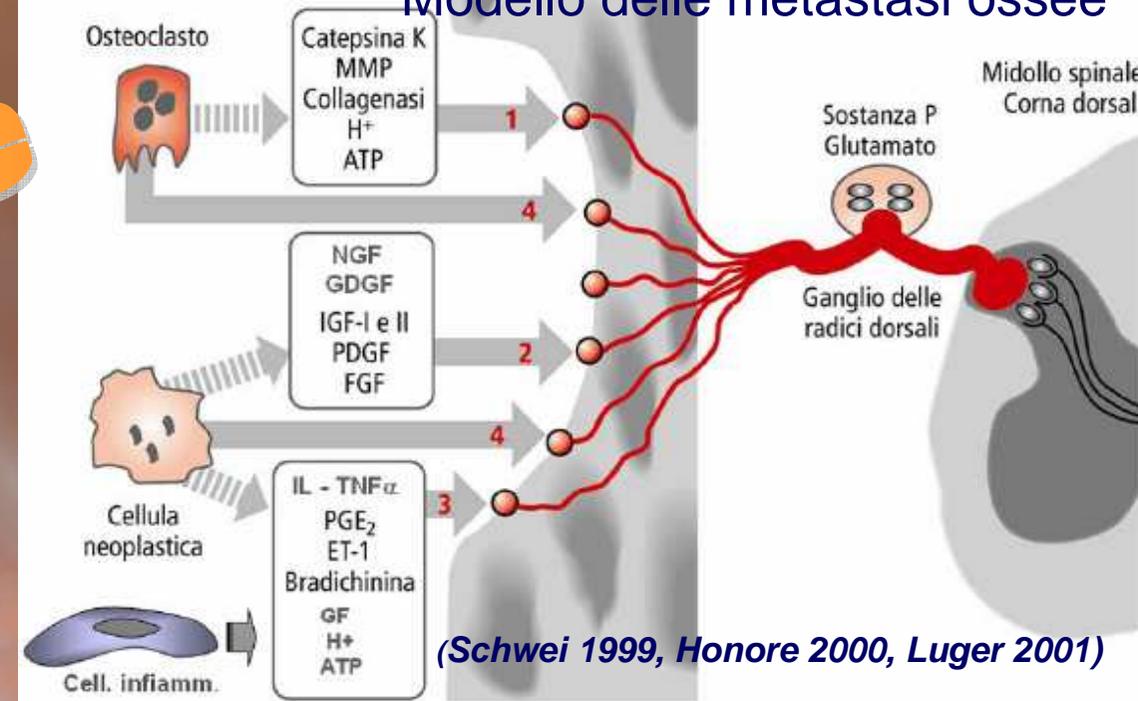
**Identificata proteina chiave per le  
metastasi ossee, farmaco la "blocca"**

***AIOM News - Anno IV - numero 108 - 4 Aprile 2006***

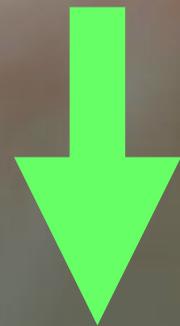
**E' una proteina, RANKL,  
prodotta in elevata quantità nel midollo osseo  
che comunica, attraverso  
un recettore specifico,  
con le cellule tumorali del seno,  
della prostata e della pelle,  
"ordina" loro di migrare.**

**OSTEOPROTEGERINA  
è il farmaco noto per la sua  
capacità di inibire la proteina Rankl**

**Dolore**



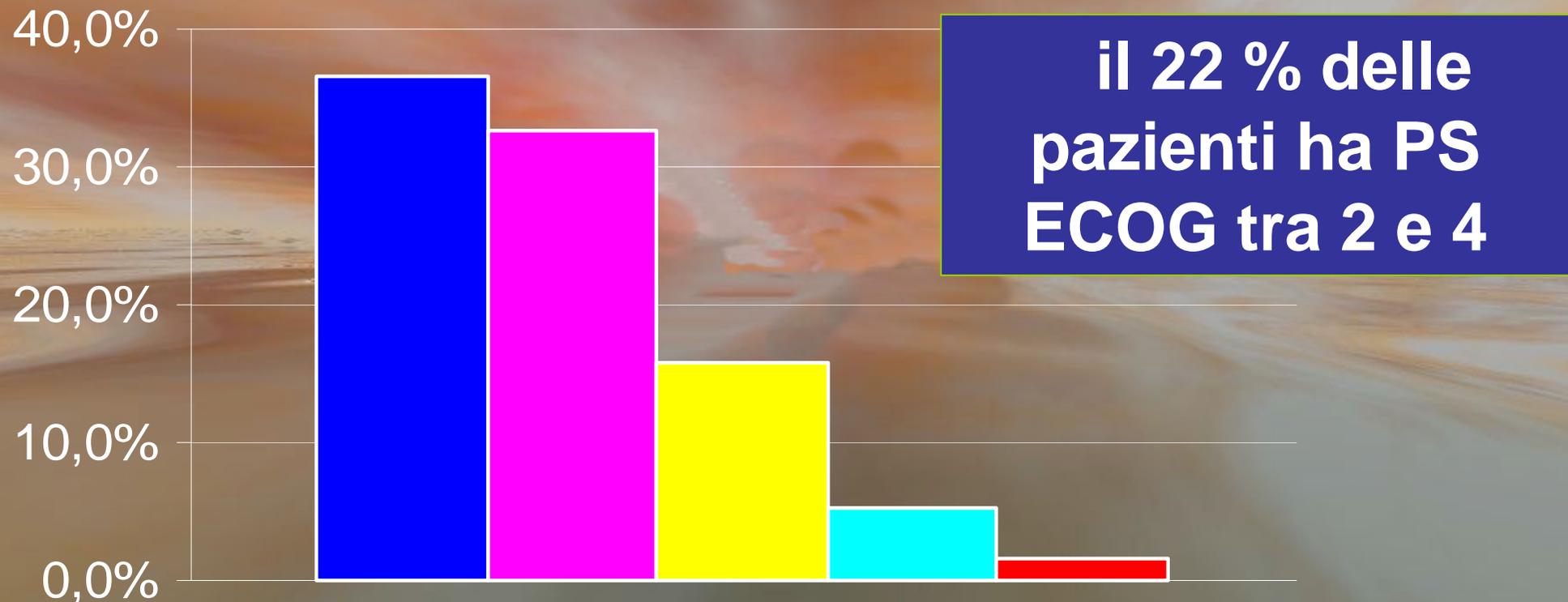
Adeguato trattamento analgesico



Buon controllo del dolore

# Performance Status delle pazienti con metastasi ossee

PS    ■ 0   ■ 1   ■ 2   ■ 3   ■ 4



*Cazzaniga ME. et al. "Uso di analgesici e impatto del dolore sulla vita quotidiana in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee. Risultati dello studio MOON", XII Congresso Nazionale SICP, aprile 2005*

**Valutazione clinica  
paziente oncologico**

***Causa e Fisiopatologia  
del DOLORE***

**Problemi relativi all'inadeguata  
conoscenza della gestione del dolore**

# Ostacoli al trattamento del dolore

- Credere alla descrizione del dolore come riferito dal paziente
- Ricostruire un'anamnesi completa del dolore nell'ambito della storia clinica oncologica
- Valutare per ogni dolore riferito, la sede, la modalità di riferimento ed irradiazione, fattori peggiorativi o migliorativi e l'impatto sull'attività quotidiana
- Individuare gli effetti temporali del sintomo: acuto, subacuto, cronico
- Valutare la risposta a terapie precedenti ed in corso sia analgesiche che antitumorali
- Valutare lo stato psicologico del malato e la presenza o meno di una storia di abuso di alcool o farmaci
- Discutere per tempo con il paziente ed i familiari il piano di cura ed assistenza

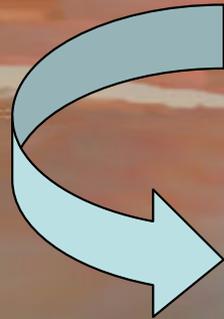
# Il dolore nel malato neoplastico

## trattamento: principi

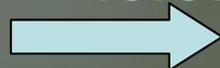
### *Obiettivi principali:*

- riduzione intensità del dolore
- miglioramento della qualità di vita

Grazie a:



- MEZZI CHIMICI
- MEZZI FISICI
- MEZZI MISTI
- MEZZI NE' CHIMICI NE' FISICI



- BLOCCHI NERVOSI
- INTERVENTI CHIRURGICI
- MODIFICAZIONI  
COMPORTAMENTALI
- IPNOSI
- PSICOTERAPIA
- AGOPUNTURA
- FISIOTERAPIA
- RADIOTERAPIA
- CHEMIOTERAPIA
- **IMPIEGO DI FARMACI**

Editoriale

## LA SCALA OMS E IL XXI SECOLO

THE OMS SCALE  
AND THE XXI CENTURY

Donatella Zollino

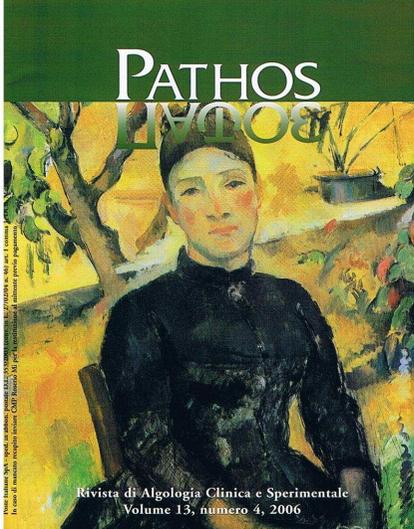
Servizio di Anestesia, Rianimazione e Terapia Analgica  
Ospedale SS Annunziata, Taranto

La scala analgica OMS rappresenta lo strumento di riferimento per il trattamento del dolore cronico nei pazienti oncologici. 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, oppure presentavano un elevato "drop-out" dei pazienti inizialmente arruolati. 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. Da tempo è argomento di dibattito l'opportunità di conservare il cosiddetto

"secondo gradino". Il problema del "secondo gradino" è in stretta relazione con le ragioni che spiegano le differenze tra i vari analgesici e che giustificano l'assegnazione al secondo gradino di alcuni di questi. In altri termini, perché alcuni oppioidi sono stati tradizionalmente classificati come "forti" e altri come "deboli"? Il problema oggi è: "L'utilizzo di una combinazione analgesica è utile e consigliabile in questi anni, soprattutto alla luce delle discussioni sulla reale necessità del "secondo gradino"? Qual è il beneficio che se ne può ricavare, rispetto all'analgesia ottenibile con un solo farmaco? E' un problema ampiamente discusso. Nel passato, il verdetto delle linee guida era molto chiaro: insieme alle altre indicazioni (utilizzo della via orale con assunzione dell'analgesico a ore fisse, eventuale analgesia d'emergenza, individualizzazione della dose, prevenzione e/o trattamento degli effetti collaterali), le linee-guida stabilivano che gli analgesici di combinazione fossero collocati al secondo gradino. D'altra parte, è possibile ottenere prolungate analgesie con diversi oppiacei in combinazione. Questo può modificare la prospettiva di impiego tradizionale delle associazioni analgesiche oppiaceo/non oppiaceo e ampliare le indicazioni, estendendo i limiti temporali del cosiddetto "secondo gradino".

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, formalmente ancora una scala con tre gradini discreti, non presenta più la distinzione tra oppioidi "deboli" e "forti" ma si è parlato di "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

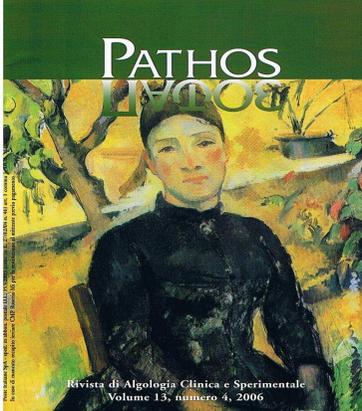
la prima fase di trattamento con analgesici non oppioidi ed eventuali adiuvanti, superando così il concetto della scala a gradini discontinui. Oggi è stato dimostrato che il 5 per cento dei pazienti affetti da dolore neoplastico non è controllato dalle terapie farmacologiche sistemiche e che il 10-20 per cento necessita di switching degli oppioidi e/o della via di somministrazione. La scala OMS del XXI secolo dovrebbe comprendere "tutte le metodiche" che possano liberare il paziente dal dolore, considerando un "quinto gradino" per lo switching degli oppioidi e la via di somministrazione e un "quinto gradino" per le tecniche invasive (neurolytic block - intrathecal pump).



Donatella Zollino  
Servizio di Anestesia, Rianimazione Terapia Antalgica  
Ospedale SS. Annunziata Taranto

## THE OMS SCALE AND THE XXI CENTURY

**Da tempo è argomento di dibattito l'opportunità di conservare il cosiddetto "secondo gradino". Il problema del "secondo gradino" è in stretta relazione con le ragioni che spiegano le differenze tra i vari analgesici e che giustificano l'assegnazione al secondo gradino di alcuni di questi. In altri termini, perché alcuni oppioidi sono stati tradizionalmente classificati come "forti" ed altri come "deboli"?**



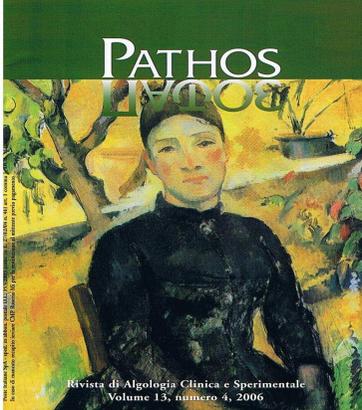
Donatella Zollino  
Servizio di Anestesia, Rianimazione Terapia Antalgica  
Ospedale SS. Annunziata Taranto

## THE OMS SCALE AND THE XXI CENTURY

**Il problema oggi è:**

**L'utilizzo di una combinazione analgesica è utile e consigliabile in questi anni, soprattutto alla luce delle discussioni sulla reale necessità del 'secondo gradino'?**

**Qual è il beneficio che se ne può ricavare, rispetto all'analgesia ottenibile con un solo farmaco?"  
E' un problema ampiamente discusso.**

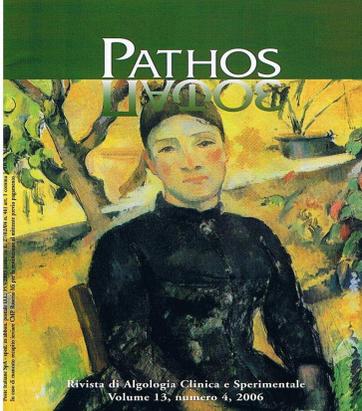


Donatella Zollino

Servizio di Anestesia, Rianimazione Terapia Antalgica  
Ospedale SS. Annunziata Taranto

## THE OMS SCALE AND THE XXI CENTURY

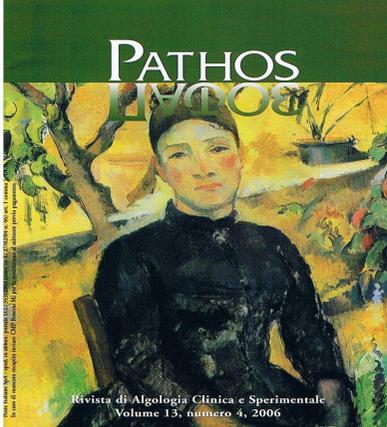
**Nel passato, il verdetto delle linee guida era molto chiaro: insieme alle altre indicazioni (utilizzo della via orale con assunzione dell'analgésico a ore fisse, eventuale analgesia d'emergenza, individualizzazione della dose, prevenzione e/o trattamento degli effetti collaterali), le linee-guida stabilivano che gli analgesici di combinazione fossero collocati al secondo gradino.**



Donatella Zollino  
Servizio di Anestesia, Rianimazione Terapia Antalgica  
Ospedale SS. Annunziata Taranto

## THE OMS SCALE AND THE XXI CENTURY

**D'altra parte, è possibile ottenere prolungate analgesie con diversi oppiacei in combinazione. Questo può modificare la prospettiva di impiego tradizionale delle associazioni analgesiche oppiaceo/non oppiaceo e ampliare le indicazioni, estendendo i limiti temporali del cosiddetto "secondo gradino"**

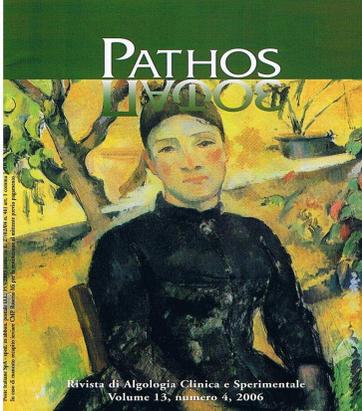


Donatella Zollino

Servizio di Anestesia, Rianimazione Terapia Antalgica  
Ospedale SS. Annunziata Taranto

## THE OMS SCALE AND THE XXI CENTURY

**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, formalmente ancora una scala con tre gradini discreti, non presenta più la distinzione tra oppioidi “deboli” e forti” ma si è parlato di “**oppioidi per dolore da lieve a moderato**” (secondo gradino) e “**oppioidi per dolore da moderato a forte**” (terzo gradino).**

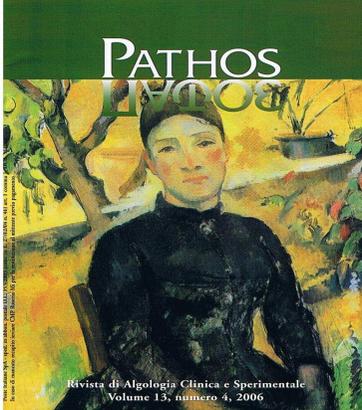


Donatella Zollino

Servizio di Anestesia, Rianimazione Terapia Antalgica  
Ospedale SS. Annunziata Taranto

## THE OMS SCALE AND THE XXI CENTURY

**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, superando così il concetto della scala a gradini discontinui. Oggi è stato dimostrato che il 5% dei pazienti affetti da dolore neoplastico non è controllato dalle terapie farmacologiche sistemiche e che il 10-20% necessita di switching degli oppioidi e/o della via di somministrazione.**

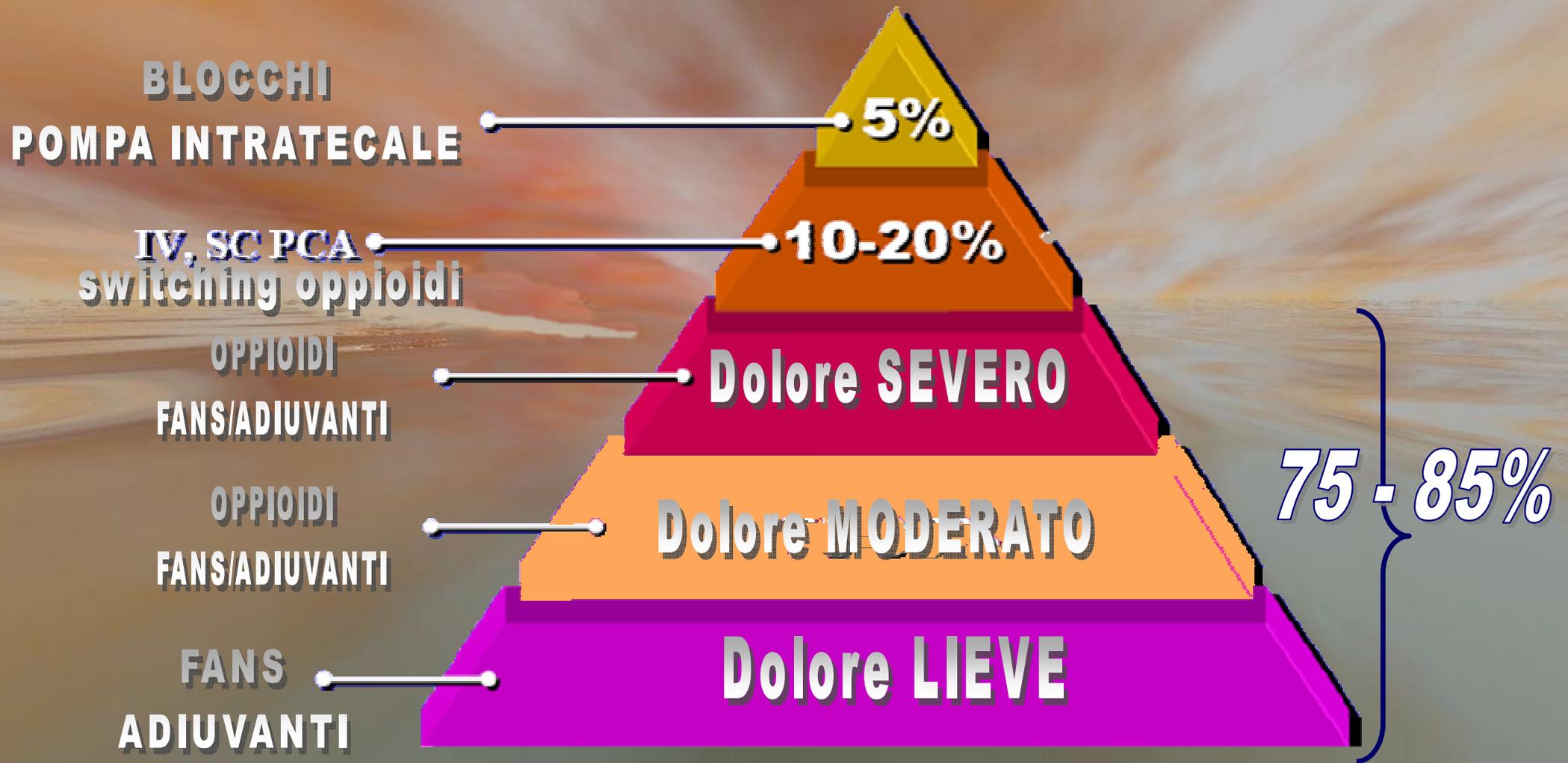


Donatella Zollino  
Servizio di Anestesia, Rianimazione Terapia Antalgica  
Ospedale SS. Annunziata Taranto

## THE OMS SCALE AND THE XXI CENTURY

**La scala OMS del XXI secolo dovrebbe comprendere “tutte le metodiche” che possano liberare il paziente dal dolore, considerando un “quarto gradino” per lo switching degli oppioidi e la via di somministrazione ed un “quinto gradino” per le tecniche invasive (neurolytic block- intrathecal pump).**

# The Ladder into the 21<sup>st</sup> Century



# The Ladder into the 21 Century



**Le ultime novità da:**



**ASCO 2006**

**42° Annual Meeting**

**Atlanta, Georgia**

**2-6 Giugno 2006**

**Sito ufficiale del congresso:**

**<http://www.asco.org/>**

# I dati più recenti sul dolore oncologico



## Le cause:

- direttamente dal tumore nel 49% dei casi
- dai trattamenti antitumorali nel 42% dei casi

## Andamento nel tempo:

- intermittente nel 42%
- cronico nel 35%

Simone CB, Vapiwala N, Hampshire MK, Metz JM "An internet-based survey evaluating attitudes of cancer patients towards pain intervention"

# I dati più recenti sul dolore oncologico



## Il trattamento:

**77% dei malati oncologici con dolore non assume un trattamento analgesico appropriato**

## Le ragioni del "non-trattamento":

- mancata prescrizione e indicazione da parte del curante (86%)
- la paura della dipendenza e dell'assuefazione (80%)
- non disponibilità economica dei pazienti (75%)

**Simone CB, Vapiwala N, Hampshire MK, Metz JM "An internet-based survey evaluating attitudes of cancer patients towards pain intervention"**

# I dati più recenti sul dolore oncologico



## Le modalità di utilizzo dei farmaci oppioidi:

- nel 71% dei pazienti oncologici non si ha un controllo adeguato del dolore
  - nella maggioranza dei pazienti (92%) la via orale risultava percorribile
  - solo nel 36% dei casi veniva utilizzata per la via orale
  - nel 46% dei pazienti veniva utilizzata la morfina
- I lassativi, infine, erano prescritti solo alla metà circa dei pazienti.

El-Foudeh M, Alsirafy S, Hassan A, Hidayetullah M. "Oncologists practice with opioids in cancer pain"

# I dati più recenti sul dolore oncologico



## Il controllo del breakthrough pain:

L'oppioide al bisogno per la gestione del *breakthrough pain* era stato prescritto al 91% dei malati ma la dose era inadeguata nel 44% dei casi oppure la prescrizione non rispecchiava le linee guida (81%)

El-Foudeh M, Alsirafy S, Hassan A, Hidayetullah M. "Oncologists practice with opioids in cancer pain"

**Il dolore oncologico, in particolare il BTP  
e quello legato alle sindromi  
paraneoplastiche, potrebbe essere un  
esempio di dolore neuroimmunomediato**

**Febbre, fatigue e cachessia potrebbero  
avere, nel paziente oncologico, la stessa  
patogenesi?**

# DOLORE ONCOLOGICO

- Aumentato *release* di sostanze proinfiammatorie
- Aumentato *release* di fattori di crescita
- Alterazioni dell'innervazione sensitiva periferica
- Possibile componente neuropatica distale
- Possibili variazioni del pH locale

GENESI MULTIFATTORIALE DEL DOLORE

# OSPEDALE BOZZA DOLORE

## *Le prospettive nel paziente oncologico*

### **Radioterapista**

- Applicazioni radioterapiche

### **Algologo**

- Terapia antalgica
- Blocchi neuroolitici
- Procedure invasive

### **Psicologo**

- Terapia di supporto

**Oncologo medico**



### **Medico nucleare**

- Terapia radiometabolica

### **Neurochirurgo Ortopedico Chirurgo**

- Interventi chirurgici



Pain is  
not  
equal

