

IL DOLORE ONCOLOGICO NEL CANE E NEL GATTO

Giorgia della Rocca

Presentato al Congresso Oncologia Comparata AIVPA, Genova, 15-16 ottobre 2010

La parola cancro significa "granchio", ed è stata associata alla patologia neoplastica a causa della sua tenacia, ovvero della sua caratteristica di aggrapparsi alla sua vittima come le chele di un granchio alla sua preda. Una delle principali conseguenze del cancro è ben testimoniata in un libro di John Steinbeck, *The Grapes of Wrath* (I frutti dell'ira), in cui il personaggio principale, Mrs. Wilson, che sta morendo di cancro, afferma: "Sono solo dolore ricoperto di pelle"...

Classificazione del dolore da cancro

Allo stato attuale non esiste nessuno schema diagnostico univoco in grado di distinguere il dolore da cancro dal dolore cronico dovuto ad altre cause non maligne di dolore.

La classificazione del dolore da cancro può essere fatta sulla base a) dei meccanismi fisiopatologici che lo producono (e che distinguono il dolore nocicettivo – somatico e viscerale – , quello neuropatico e quello misto), b) della localizzazione della neoplasia dolorosa (testa e collo, petto, vertebre e radici nervose, distretto addominale o pelvico, estremità), c) della sua severità (lieve, moderato, intenso), d) della tempistica con cui si presenta (dolore acuto, cronico o *breakthrough pain*) e e) della sua eziopatogenesi.

a) Una stimolazione a carico delle strutture afferenti nocicettive presenti a livello di tessuto somatico o viscerale rende ragione del dolore nocicettivo. Il dolore neuropatico è invece causato da una disfunzione o da una lesione a carico del SNP o del SNC. Riconoscere se il dolore è nocicettivo o neuropatico influenza la scelta della terapia analgesica da approntare. Il dolore da cancro nocicettivo somatico origina da strutture che non hanno origine nervosa o viscerale, come pelle, muscoli, ossa, articolazioni, e di solito è correlato all'estensione del danno tissutale dovuto all'infiltrazione diretta da parte della massa tumorale o al rilascio di mediatori infiammatori (e alla corrispondente stimolazione dei nocicettori locali). Il dolore nocicettivo viscerale origina dal coinvolgimento di strutture profonde (addome, torace o pelvi), ed è solitamente difficile da localizzare. L'ostruzione di organi cavi, la distensione delle pareti, lo stiramento della capsula del pancreas o del fegato o l'estensione delle eventuali metastasi nel mesentere possono essere causa di dolore nocicettivo viscerale (anche in questo caso dovuto a stimolazione dei nocicettori presenti in tali strutture). Il dolore neuropatico dipende dal coinvolgimento diretto del tessuto nervoso e può essere dovuto a cause eziologiche multiple, quali compressione, demielinizzazione o deafferentazione delle fibre nervose nonché al coinvolgimento del sistema simpatico (*sympathetically maintained pain*). La compressione nervosa è stata identificata quale la più frequente causa di dolore neuropatico nell'uomo con patologie neoplastiche (79%), seguita da danno nervoso (16%) e dalla *sympathetically maintained pain* (5%). In particolar modo dolore e deficit neurologico risultano dall'infiltrazione o dalla compressione del SNP da parte della massa tumorale, come nel caso dell'infiltrazione delle radici dei nervi spinali, che esita in sintomi radicolari, e dell'invasione dei plessi nervosi. Tale invasione o compressione può causare una reazione infiammatoria perineurale che accentua il dolore nervoso. Solitamente fenomeni degenerativi e deafferentazione sono la conseguenza di infiltrazioni o compressioni prolungate. Il dolore da cancro mediato dal sistema adrenergico può originare dal coinvolgimento diretto o indiretto del sistema simpatico. Tale dolore è percepito in linea con l'innervazione vascolare simpatica più che in relazione alla distribuzione metamERICA della fibra simpatica coinvolta dal danno.

Il dolore misto prevede sia la componente nocicettiva che quella neuropatica (molti tumori sono caratterizzati dalla presenza di dolore misto).

b) La classificazione anatomica del dolore da cancro ha applicazioni cliniche limitate in quanto manca di specificità relativamente ai meccanismi patogenetici che lo producono; tuttavia fornisce un'utile guida nei confronti di alcune terapie invasive quali radioterapia, blocchi neurolitici, stimolazione elettrica e, in alcuni casi, somministrazione mirata di farmaci.

c) La classificazione del dolore da cancro basata sulla sua severità riflette l'entità della distruzione dei tessuti coinvolti dal processo patologico, la dimensione del tumore o la sua localizzazione. Nei pazienti umani, i tumori o le lesioni metastatiche a carico dell'osso o coinvolgenti il tessuto nervoso sono solitamente più dolorosi rispetto ai tumori che coinvolgono

i tessuti molli. La gravità del dolore da cancro è dinamica, cioè riflette il decorso della patologia e l'effetto delle terapie somministrate, pertanto è opportuno valutare la severità del dolore nel corso del tempo.

d) La classificazione basata sul pattern temporale del dolore da cancro distingue il dolore acuto (quello che compare improvvisamente, è in genere piuttosto intenso ed ha un'estensione temporale limitata), quello cronico (in genere più sordo ma perdurante) e quello definito *breakthrough pain*, ovvero il transitorio aumento del dolore ad un livello di intensità severa-massimale su un dolore continuo di fondo di intensità lieve-moderata o in un paziente senza dolore.

e) Sicuramente la classificazione più valida del dolore da cancro in ragione delle importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche che possono scaturirne è quella basata sulla sua eziopatogenesi. Dal punto di vista eziopatogenetico il dolore da cancro può essere classificato in 4 differenti gruppi eziologici:

- dolore direttamente prodotto dal tumore;
- dolore dovuto alle varie modalità di trattamento;
- dolore dovuto ad uno stato di debilitazione cronica che fa seguito alla patologia neoplastica;
- dolore dovuto a processi patologici concomitanti non necessariamente correlati alla patologia neoplastica.

L'identificazione di tali cause eziologiche è importante in quanto queste riflettono distinte opzioni di trattamento e prognosi.

Dolore direttamente prodotto dal tumore si ha quando questo comporta l'invasione di tessuti somatici, viscerali o nervosi. L'invasione tumorale della pelle, dei muscoli, delle ossa e delle articolazioni può comportarne la compressione o l'infiltrazione di tali strutture con sostituzione del tessuto normale con quello patologico, assieme ad una reazione infiammatoria che può essere causa, oltre che di dolore, anche di febbre e astenia. L'origine del dolore da cancro viscerale può essere dovuta a stiramento meccanico acuto delle strutture viscerali ad opera della massa tumorale, ad ischemia di una porzione del viscere, a stimoli chimici che derivano dal tumore infiltrante o alla reazione infiammatoria dell'organismo all'infiltrazione. L'invasione tumorale dei visceri può far sì che, oltre alla reazione infiammatoria, nel caso dei visceri cavi vi possa essere anche la compressione di un canale che trasporta un liquido organico, come le vie biliari o gli ureteri, per cui il liquido ristagna sopra l'ostruzione, distendendo il canale. L'eccessiva distensione delle vie biliari o dell'uretere provoca la contrazione della muscolatura delle loro pareti, responsabile di dolori "colici". Nel caso di visceri pieni (come il fegato), l'invasione tumorale può comportare l'aumento di volume del viscere con dolore da distensione della capsula di rivestimento. Molti tumori che coinvolgono gli organi interni sono silenti fino a quando ischemia, compressione o ostruzione non raggiungono livelli tali da rendersi responsabili della comparsa di dolore viscerale. La crescita di un tumore in prossimità dei nervi può causare, a seguito dell'invasione diretta delle strutture nervose, la compressione di fibre nervose che innervano i tessuti somatici o i visceri, determinando la comparsa di un dolore da infiammazione o da distruzione del nervo. Quest'ultimo dolore, che viene definito neuropatico, è uno dei più difficili da curare. Il sollievo dal dolore a seguito della rimozione della massa tumorale suggerisce che la distorsione meccanica di un nervo è una componente del dolore da cancro. La compressione di un nervo periferico può causare demielinizzazione locale, degenerazione walleriana del nervo, gemmazione secondaria dell'assone e formazione di neuromi. Studi fisiologici hanno dimostrato che la compressione del ganglio della radice dorsale può iniziare un input afferente continuo che si autoalimenta. Tumori primari che affliggono l'area paravertebrale (es. tumori a carico del midollo spinale, che possono essere sia intramidollari che extramidollari) possono diffondersi e comprimere il midollo, soprattutto a livello dei foramina intervertebrali, determinando dolore. Anche l'aumento di volume di un linfonodo coinvolto dal processo tumorale può comprimere il midollo, così come la formazione di metastasi a livello di vertebre o di tessuti circostanti.

Dolore diretto da cancro può anche essere dovuto alla liberazione, da parte della massa neoplastica o dei tessuti circostanti coinvolti dall'invasione tumorale o delle metastasi, di mediatori chimici, che si rendono responsabili della perpetuazione del processo algico.

Nel caso in cui i tumori vengano identificati come corpi estranei, essi possono determinare neuropatie paraneoplastiche. È stato postulato che l'espressione di antigeni onconeuronali da parte delle cellule tumorali possa risultare in fenomeni di auto-immunità. Quando il tumore si sviluppa, l'organismo produce anticorpi per combatterlo, legandosi ad esso e favorendo la

distruzione delle cellule tumorali. Tali anticorpi possono reagire in maniera crociata con epitomi presenti nel normale tessuto nervoso, risultando in un attacco nei confronti di quest'ultimo. Dolore da cancro può anche risultare dal danno nervoso che fa seguito ad un intervento chirurgico o all'applicazione di agenti chemioterapici o di radioterapia. Tale dolore dunque origina non tanto dalla causa primaria, cioè dalla massa neoplastica, ma dalle modalità di trattamento del tumore stesso. Paradossalmente infatti, varie terapie contro il cancro possono determinare dolore. Svitati agenti chemioterapici sono stati associati a neuropatie periferiche e dolore acuto negli uomini, e la radioterapia può lesionare i tessuti molli o le strutture nervose. Inoltre, le terapie immunosoppressive possono rendere alcuni pazienti a maggior rischio di infezioni secondarie e di complicazioni di vario genere. Sintomi di una neuropatia periferica chemioterapia-indotta possono presentarsi come disturbi motori o sensori puri o come neuropatie miste sensorio-motorie. Neuropatie dei nervi craniali sono state descritte in uomini trattati con alcuni agenti antineoplastici, e la presenza di dolore muscolare occasionalmente riconducibile a spasmi muscolari è stata descritta in soggetti con neuropatie periferiche chemioterapia-indotte (pur se non è chiaro se i crampi rappresentino un effetto diretto dell'agente antitumorale sulla fibra muscolare o se siano una conseguenza della neuropatia). Sono molti gli agenti chemioterapici antineoplastici che possono indurre neuropatie. Il tassolo presenta attività citotossica attraverso la sua abilità di interferire con la funzione dei microtubuli inducendo polimerizzazione della tubulina, e determinando una neuropatia periferica dose-dipendente. Anche i composti del platino (es. cisplatino e carboplatino) si rendono responsabili di neuropatie periferiche dose-dipendente negli uomini, e apparentemente il cisplatino sembra essere più neurotossico del carboplatino. La capacità della vincristina di indurre nell'uomo neuropatie periferiche si attesta tra il 50 e il 100%. Queste sono solo alcune delle molecole utilizzate per trattare animali con cancro, le cui potenziali caratteristiche neurotossiche sono state descritte nell'uomo. Le manifestazioni cliniche di tali farmaci nei pazienti veterinari possono essere più sottili o meno severe poiché gli animali sottostanno a terapie antineoplastiche per periodi di tempo più brevi rispetto agli uomini. Tuttavia la possibile insorgenza di neuropatie iatrogene deve essere considerata, ricordando anche che l'associazione di più agenti chemioterapici, pratica comune, può aggravare o accelerare l'induzione delle manifestazioni neuropatiche. Un altro effetto di molti agenti antineoplastici è rappresentato dalla comparsa di disturbi gastroenterici (es. mucositi), anch'essi fonti di dolore.

Anche la radioterapia può rendersi responsabile, oltre che di dolore acuto a seguito degli effetti a breve termine delle radiazioni a carico delle cellule a rapido turn-over (che esitano in enteriti, esofagiti, mucositi, dermatiti), dello sviluppo di neuropatie periferiche e quindi di dolore neuropatico. Gli effetti tardivi delle radiazioni sono infatti rivolti ai tessuti non proliferativi o a lenta proliferazione, come l'oligodendrogliia, le cellule di Schwann, i tubuli renali e l'endotelio vascolare, rendendosi responsabili dell'insorgenza di neuropatie periferiche radiazioni-indotte. In genere l'assone dei neuroni periferici non risulta particolarmente coinvolto dal danno, mentre le cellule di sostegno, come le cellule di Schwann, risultano particolarmente vulnerabili alle radiazioni ionizzanti. Le radiazioni possono anche coinvolgere i tessuti che circondano i nervi periferici determinando lo sviluppo di fibrosi attorno a tronchi nervosi. Tale fibrosi e la conseguente compressione delle fibre nervose sembra rappresentare la principale causa eziologica delle neuropatie periferiche da radiazioni.

Non va infine dimenticato che dolore può essere provocato anche da procedure diagnostiche (biopsia del midollo osseo, puntato midollare o linfonodale, paracentesi, toracocentesi, ecc.) e da interventi chirurgici volti alla rimozione della massa tumorale.

Fisiopatologia del dolore da cancro

Molti studi volti a definire la fisiopatologia del dolore da cancro sono stati condotti in modelli animali. Recentemente è stato sviluppato un modello murino per lo studio del dolore da cancro osseo, che ha consentito di chiarire come il dolore da tumore osseo venga generato e in quale maniera le informazioni sensoriali vengano processate una volta che l'architettura dell'osso si sia modificata a seguito del progredire della patologia.

In particolar modo, è stato evidenziato come alla genesi del dolore da cancro concorrano:

- il rilascio di mediatori pro-algici, quali citochine, prostaglandine, endoteline e fattori di crescita da parte delle cellule ematopoietiche, immunitarie e tumorali, che attivando le vie pro-algiche determinano sensibilizzazione periferica e centrale; a questa possono far

seguito modificazioni plastiche a carico dei gangli delle radici del corno dorsale e del midollo spinale;

- l'instaurarsi di fenomeni apoptotici e l'aumento dell'attività degli osteoclasti, che comportano un abbassamento del pH e la conseguente attivazione di recettori ASICs (*acid-sensing ion channels*) e TPRV1 (*transient potential vanilloid 1 receptor*);
- l'erosione dell'osso, a cui fa seguito il rilascio di fattori di crescita come il NGF;
- la crescita tumorale, che determina la compressione di terminali afferenti.

Il tumore e le cellule ad esso associate quali macrofagi, neutrofilo e T-linfociti, secernono una gran quantità di fattori pro-algici quali prostaglandine (è stato appurato che nel corso di alcuni tumori l'espressione di COX-2 è particolarmente elevata), endoteline, IL-1 e IL-6, bradichinina, EGF, NGF, TGF e PDGF, in grado di attivare direttamente i neuroni afferenti primari, ovvero le fibre A δ e C (particolarmente abbondanti a livello di periostio, porzione mineralizzata dell'osso e midollo osseo). Tali fibre, anche definite nocicettori in quanto trasducono stimoli nocivi, esprimono infatti una vasta gamma di recettori (in grado di legare i mediatori infiammatori liberati dal tessuto danneggiato nonché di rispondere alle variazioni di pH, di temperatura e di pressione), i quali, a seguito della continua stimolazione, vanno incontro ad un abbassamento della soglia di attivazione, che si traduce in una sensibilizzazione periferica. In topi con tumori ossei, la palpazione del femore coinvolto dalla neoplasia, che in condizioni normali non induce dolore, provoca pertanto forte dolorabilità a causa della più facile attivazione dei nocicettori periferici sensibilizzati. I nocicettori periferici attivati, a loro volta rilasciano mediatori, quali glutammato, sostanza P e neurochinina A, i quali si legano e attivano recettori espressi a livello di neuroni di 2° ordine, causando una serie di eventi (*wind-up*) responsabili dell'instaurarsi di sensibilizzazione centrale. Va ricordato che i neuroni sensitivi sono altamente plastici, possono cioè modificare il loro fenotipo in risposta ad un insulto periferico sostanziale. Può verificarsi infatti un aumento dell'espressione di geni che codificano per recettori e canali ionici voltaggio-dipendenti, il che comporta l'abbassamento della soglia di attivazione dei neuroni (e possibile comparsa di foci ectopici di attività elettrica) con conseguente aumento della risposta agli stimoli. Un danno a carico di un tessuto periferico causa anche un ampliamento dei campi recettoriali coinvolti nonché il reclutamento di recettori silenziosi, fattori che contribuiscono a determinare uno stato di iperalgesia ed allodinia. Inoltre il modello murino ha anche permesso di rilevare una sostanziale riorganizzazione neurochimica a livello dei segmenti di midollo spinale che ricevono input dai neuroni afferenti primari provenienti dall'osso colpito dal processo tumorale: l'*up-regulation* di peptidi pro-algici e l'ipertrofia degli astrociti contribuiscono allo sviluppo di uno stato di sensibilizzazione centrale.

Qualora la massa tumorale cresca a tal punto da superare l'apporto vascolare, essa va incontro ad ischemia e conseguente apoptosi. Conseguentemente si verifica il rilascio locale di ioni intracellulari e di protoni di derivazione infiammatoria, e successivo accumulo di metaboliti acidi e acidosi locale. Ciò costituisce un fattore rilevante nel determinismo del dolore da cancro, in quanto i neuroni sensitivi esprimono numerosi recettori sensibili ai protoni o all'acidosi (ASICs e TPRV1). Tale meccanismo neurobiologico è particolarmente rilevante in corso di cancro osseo dove si verificano proliferazione ed ipertrofia degli osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento dell'osso e al mantenimento di un microambiente extracellulare a pH acido (4.0-5.0), che concorre all'attivazione dei suddetti recettori.

L'invasione dei tessuti da parte della massa tumorale e il conseguente danno tissutale comporta il rilascio da parte dei tessuti lesi di svariati fattori di crescita, quali NGF e GDNF, che contribuiscono all'attivazione delle fibre afferenti primarie.

Il modello di sarcoma murino ha anche dimostrato che la crescita della massa tumorale distrugge sia le cellule ematopoietiche del midollo osseo che le fibre nervose sensitive che normalmente innervano il midollo, condizione quest'ultima responsabile della genesi del dolore neuropatico.

Valutazione del dolore da cancro negli animali

Non tutte le patologie neoplastiche determinano la comparsa di dolore, la sensibilità al dolore varia da individuo a individuo e il grado di dolore può variare durante il decorso della malattia. Allo stato attuale non esistono stime accurate sul numero di animali che soffrono di dolore da cancro. Nell'uomo è stato stimato che il dolore da cancro affligge il 30-60 % dei pazienti al momento della diagnosi e il 55-95% durante gli stadi avanzati della malattia, e che circa il 28% dei pazienti malati di cancro muore senza aver avuto un adeguato sollievo dal dolore. Alcune

indagini epidemiologiche riguardanti l'uso di farmaci antalgici da parte dei veterinari nel periodo peri-operatorio hanno permesso di rilevare un sotto-utilizzo degli analgesici, ed è conseguentemente ipotizzabile che la terapia del dolore da cancro nei cani e nei gatti sia ancor meno frequente. Le ragioni di questo scarso trattamento possono essere ricondotte a:

- scarsa consapevolezza della frequenza con cui un animale può sperimentare dolore in corso di una patologia tumorale e delle conseguenze cliniche provocate dal dolore in termini di morbilità e mortalità;
- ridotto staff clinico disponibile alla valutazione del dolore durante il decorso della malattia;
- mancanza di metodi validi e validati per determinare la presenza del dolore da cancro negli animali;
- scarsa attenzione agli input provenienti dal proprietario circa l'esternazione di eventuali modificazioni comportamentali notate nel tempo nel proprio animale;
- scarse conoscenze di terapia analgesica e difficoltà ad effettuare eventuali aggiustamenti terapeutici lungo il decorso della patologia.

Se si considera che una media complessiva di circa il 70% di pazienti umani con patologie tumorali avanzate presenta dolore, e che molti sistemi biologici sono in comune tra uomo e animali, facendo una stima conservativa si può ipotizzare che almeno il 30% degli animali affetti da cancro soffra per la presenza di dolore. Solitamente il dolore è più frequentemente associato a tumori che originano in tessuti **noncompliant** (es. osso).

In effetti l'individuazione della presenza di dolore da cancro negli animali rappresenta una sfida piuttosto impegnativa. Numerose scale del dolore, più o meno valide (es. VAS, NRS, SDS, scale multifattoriali e composite), sono state proposte per l'utilizzo in tal senso: tuttavia tali scale possono essere applicate solo in corso di dolore acuto. Variabili fisiologiche quali frequenza cardiaca e respiratoria, livelli di cortisolo, temperatura, diametro pupillare, ecc., rappresentano misure inaffidabili, mentre le modificazioni comportamentali sono oggi considerate gli indicatori più affidabili di dolore negli animali. Il dolore infatti, soprattutto quando diventa cronico, si traduce con la comparsa di comportamenti anomali, fino ad arrivare a modificazioni dello stile di vita del paziente. Qualsiasi variazione dal normale comportamento dell'animale può dunque essere associato alla presenza di dolore, e su questo si basa la necessità di integrare, nell'ambito della valutazione del paziente, le osservazioni del proprietario dell'animale, prevedendo un continuo follow-up. Alcuni studi hanno evidenziato come spesso il proprietario sia più pronto del veterinario nell'identificare la presenza e l'intensità del dolore provato dal proprio animale. Alcuni comportamenti degni di nota associati a dolore sono i seguenti: minor attività, scarsa tendenza al grooming (soprattutto nei gatti), lambimento dell'area dolente (in particolare nei cani), calo dell'appetito, tendenza all'isolamento (soprattutto nei gatti), posture anomale. I cani con dolore tendono a sbadigliare, a stirarsi o a sgrullarsi di meno.

L'impiego di un questionario che permetta di rilevare la qualità della vita dell'animale può contribuire alla valutazione dello stato di un soggetto che soffra di uno stato algico dovuto al cancro, in quanto il punteggio che si ottiene in un soggetto malato sarà sicuramente inferiore di quello ottenuto in un animale sano.

Principi di terapia del dolore da cancro negli animali

Il dolore da cancro può essere dovuto a tutti i meccanismi in grado di produrre dolore: tali meccanismi possono essere variamente combinati nelle diverse situazioni cliniche, conducendo a quadri clinici alquanto complessi. Via via che il cancro progredisce, svariati fattori possono inoltre complicare lo stato algico. Questo ci fa capire come la comune dizione "dolore da cancro" non basti a descrivere l'effettiva entità del problema e che tale dolore costituisca una formidabile sfida diagnostica e terapeutica ed un problema di difficile soluzione per il medico non specialista in algologia.

Per un corretto approccio terapeutico, va innanzitutto riconosciuto il meccanismo che produce il dolore. La terapia da mettere in atto deve inoltre considerare la distribuzione del dolore, la fase della malattia, la risposta ad un dato farmaco e le aspettative di vita del paziente.

Nel modello di cancro osseo murino, a mano a mano che le cellule tumorali iniziano a proliferare i comportamenti collegati alla presenza di dolorabilità precedono qualsiasi fenomeno di distruzione ossea visibile. Ciò è attribuibile all'azione dei fattori pro-iperalgesici, come l'attiva risposta nocicettiva nel midollo alle prostaglandine e alle endoteline rilasciate dalle cellule

tumorali in crescita. In questa fase il dolore può essere controllato dalla somministrazione di FANS (in particolar modo dai coxib), di oppioidi e di antagonisti delle endoteline. Con l'aumento della crescita tumorale, i neuroni sensori che innervano il midollo osseo vengono compressi e distrutti, determinando dolore neuropatico, che può rispondere alla gabapentina. Una volta che al tumore si associa un'intensa attività osteoclastica, il dolore può essere combattuto tramite farmaci anti-osteoclastogenici, come i bifosfonati. Quando gli spazi intramidollari risultano invasi dalle cellule neoplastiche apoptotiche, che generano un ambiente acido, gli antagonisti dei recettori TPRV1 e ASIC possono attenuare il dolore. Durante gli stadi tardivi della distruzione ossea, gli antagonisti dei canali voltaggio-dipendenti o dei recettori per l'ATP presenti a livello periostale possono alleviare il dolore *incident* (indotto dal movimento). Questo scenario illustra come la comprensione dei fenomeni fisiopatologici che si succedono durante il decorso della malattia e che sono in grado di influenzare l'attività dei nocicettori e dei neuroni centrali, e il conseguente approccio terapeutico basato sui meccanismi di azione, sia di fondamentale importanza nell'approntamento di una terapia sicura ed efficace, che deve prevedere un uso multimodale e dinamico dei vari farmaci antalgici a disposizione.

Nel 1986 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato una semplice scala a tre gradini rivolta al trattamento del dolore cronico (applicabile pertanto anche nel dolore da cancro, che si affida all'impiego di farmaci disponibili e poco costosi. Pur se tale scala fornisce una linea guida che segue la classificazione del dolore in base alla sua severità e non in base alla sua patogenesi, essa è ampiamente utilizzata in medicina umana data la sua facile applicabilità, e può trovare impiego anche in medicina veterinaria.

Secondo la scala dell'OMS, il dolore da lieve a moderato dovrebbe essere trattato con FANS; via via che il dolore aumenta, al regime posologico dovrebbero essere aggiunti oppioidi deboli (es. codeina) o farmaci-oppioidi-simili (es. tramadolo); quando il dolore diventa intenso si dovrebbe passare ad usare oppioidi forti (es. morfina), e man mano che il dolore aumenta le dosi dei singoli farmaci dovrebbero essere aumentate, e dosi addizionali di analgesici dovrebbero essere somministrate in corso di episodi di *breakthrough pain*. Nell'ambito di tutti e tre i gradini, la somministrazione di farmaci definiti adiuvanti (antiepilettici, antidepressivi, NMDA-antagonisti, tranquillanti, corticosteroidi, nutraceutici, ecc.) deve essere prevista nell'ambito di un protocollo terapeutico multimodale.

La terapia del dolore da cancro non può comunque prescindere dall'uso di FANS (laddove non ci siano controindicazioni assolute) e di oppioidi.

FANS e *paracetamolo* trovano impiego in corso di dolore moderato, soprattutto quello causato da masse intra-toraciche, intra-addominali e da metastasi ossee. Data l'elevata espressione di COX-2 in corso di dolore da cancro, i composti selettivi nei confronti di tale isoforma enzimatica, quali carprofene, meloxicam e firocoxib, sono da preferire a quelli non selettivi.

Se con un dato FANS non si ottiene l'efficacia clinica desiderata, questo dovrebbe essere sospeso e sostituito, dopo 7 giorni (per evitare fenomeni di accumulo e quindi di tossicità), da un altro composto appartenente alla stessa classe. I FANS manifestano un effetto *opioid-sparing*, vale a dire che consentono di ridurre le dosi di oppioidi nel caso in cui la loro somministrazione si renda necessaria. Numerosi recenti esperimenti hanno suggerito che la COX-2 sia coinvolta anche nell'angiogenesi e nella crescita tumorale. I tumori che nel cane maggiormente esprimono COX-2 sono il carcinoma a cellule transizionali, il carcinoma renale, il carcinoma a cellule squamose, il carcinoma prostatico, i polipi rettali, il carcinoma nasale, l'osteosarcoma, il carcinoma mammario, l'adenocarcinoma intestinale e il melanoma orale. In tali casi dunque la somministrazione di FANS potrebbe avere un duplice movente terapeutico. Al contrario, nel gatto si è notata l'assenza di espressione di COX-2 nella maggior parte dei tumori felini.

Gli *oppioidi* e il *tramadolo* sono farmaci estremamente efficaci nel trattamento del dolore da cancro, ed utilizzati correttamente presentano scarsi rischi di effetti collaterali gravi. Si utilizzano nel dolore da moderato a severo, e le loro dosi vanno aumentate man mano che il dolore aumenta. Con l'esclusione del metadone (che presenta, oltre all'azione agonista sui recettori oppioidi, anche un'azione antagonista sui recettori NMDA, con effetto di riduzione del *wind-up*), gli oppioidi perdono di efficacia in corso di dolore neuropatico. In questo caso, può essere prevista la somministrazione di farmaci quali *gabapentina* (antagonista dei canali per il Ca⁺⁺) e *amantadina* (NMDA-antagonista), nonché di antidepressivi come *amitriptilina* e *imipramina* (che bloccano il re-uptake di serotonina e noradrenalina nel SNC). L'impiego di tranquillanti fenotiazinici (*acepromazina*), benzodiazepine (*diazepam* e *midazolam*) o α_2 -agonisti (*xilazina*, *medetomidina*), questi ultimi dotati anche di proprietà analgesiche e di

azione sinergica con gli oppioidi, può rendersi utile per calmare pazienti ansiosi o per trattare episodi di disforia da oppioidi.

Va da se che, se al dolore da cancro si dovesse associare anche dolore dovuto a processi patologici concomitanti non necessariamente correlati alla patologia neoplastica, la terapia antalgica dovrà essere adattata alla nuova condizione.

La seguente tabella fornisce le dosi di alcuni dei farmaci utilizzabili per alleviare il dolore cronico da cancro in cani e gatti. Non tutti i farmaci menzionati sono registrati per le specie suddette, e non per tutti sono stati effettuati studi di efficacia, tossicità e cinetica nel cane e nel gatto, ma essi vengono utilizzati su base empirica per estrapolazione dalla medicina umana o per esperienza diretta del prof. B.D.X. Lascelles e colleghi. Dalla ricerca scientifica in corso potranno scaturire nuove informazioni che potranno esitare in una variazione delle dosi raccomandate.

DRUG	DOSE FOR DOGS (mg/kg)	DOSE FOR CATS (mg/kg)
Acetaminophen	10-15mg/kg of the acetaminophen PO q 12 hrs	TOXIC
Acetaminophen + Codeine	10-15mg/kg of the acetaminophen PO q 12 hrs	TOXIC
Amantadine	1.0-4.0 mg/kg PO SID	1.0-4.0 mg/kg PO SID
Amitryptiline	0.5-2.0mg/kg PO SID	0.5-2.0mg/kg PO SID
Aspirin	10mg/kg PO q 12 hr	10mg/kg PO q 48-72 hr
Buprenorphine		0.01-0.03mg/kg into the buccal cavity q 8-12 hr
Butorphanol	Not recommended	0.5-1.0mg/kg PO q 6-8 hr
Carprofen	4mg/kg PO q 24 hr	1.0-2.0mg/kg every 3 days
Deracoxib	3-4mg/kg PO q 24 hr	
Etodolac	5-15mg/kg PO q 24 hr	
Fentanyl, Transdermal	2-5 mcg/kg/hr	25 mcg/kg/hr patch
Gabapentin	3mg/kg PO SID	3mg/kg PO SID
Glucosamine and chondroitin sulfate	15-30mg/kg chondroitin sulfate PO q 24 for 4-6 weeks, then half dose	15-35mg/kg chondroitin sulphate PO q 24 hr for 4-6 weeks, then half dose
Meloxicam	0.2mg/kg PO q 24 hr for 7 days, then 0.1mg/kg q 24 hr	0.2mg/kg PO on day 1 followed by 0.1mg/kg PO daily for 4-6 days then 0.05mg/kg daily for 10 days, then 0.025mg/kg daily for 10 days
Morphine Liquid	0.2-0.5mg/kg PO q 6-8 hr	0.2-0.5mg/kg PO q 6-8 hr, flavor with fish or chicken, may still reject medication
Morphine, regular or Sustained Release	0.5-1.0mg/kg PO q 8-12 hr	(Not available)
Piroxicam	0.3mg/kg PO q 24-48 hr	Controversial; has been used at 0.3mg/kg PO q 24 hr
Polysulfated glycosaminoglycan	5mg/kg IM weekly	No established dose, dog dose used by some
Prednisolone	0.5-1mg/kg PO q 12-24 hr, taper to q 48 hr	2mg/kg PO q 12-24 hr, taper to q 48 hr
Tramadol	1-4mg/kg PO q 6 hr	Probably similar to dog, not evaluated

Conclusioni

La maggior parte degli animali con cancro provano dolore, e questo va trattato non solo per ragioni squisitamente etiche, ma anche per motivi clinici. Il dolore acuto infatti aumenta il rischio di morbilità e mortalità del soggetto, mentre quello cronico ne altera la qualità della vita. La terapia del dolore deve prevedere sempre regimi multimodali, e se uno specifico regime non sortisce l'effetto desiderato si deve procedere all'aumento delle dosi dei singoli farmaci o alla variazione del protocollo terapeutico. Il proprietario dell'animale va sempre coinvolto nell'approntamento e nell'effettuazione della terapia, sia perché può essere di grande aiuto nello stimare il livello di dolore provato dal proprio animale, sia perché la *compliance* è estremamente importante affinché la terapia sia continuativa nell'ottica di mantenere il comfort dell'animale.

Il dott. Gaynor nel suo testo "Handbook of veterinary pain management" suggerisce che il controllo del dolore può essere effettuato seguendo un semplice ABC:

A: Assess pain

B: Believe owner

C: Choose appropriate therapy

D: Deliver therapy in a logical manner

E: Empower clients to participate

F: Facilitate combination therapy

che, tradotto in italiano, prevede di: 1. valutare il dolore chiedendo anche il parere del proprietario in proposito; 2. credere al proprietario che meglio conosce il soggetto potendolo avere sottocchio costantemente; 3. scegliere un'appropriata terapia seguendo la scala dell'OMS o altri paradigmi più specifici; 4. effettuare la terapia in maniera logica e coordinata; 5. combinare programmi e regimi di terapia nell'ottica di migliorare la qualità della vita dell'animale; 6. stimolare il proprietario a partecipare attivamente alla determinazione del benessere del proprio animale.

Bibliografia consultata

1. Cherny N.I. The pharmacological management of cancer pain. *European journal of cancer*, 2001, 37, 265-278
2. Murtag F.E., Higginson I.J. Cancer neuropathic pain. In Bennet M. *Neuropathic pain*, OPML, Oxford, 2007, 67-75
3. De Lorimier *et al.* Understanding and Recognizing Cancer Pain in Dogs and Cats. *Veterinary Medicine*, 2005 100(5):352-362
4. De Lorimier *et al.* Treating Cancer Pain in Dogs and Cats. *Veterinary Medicine*, 2005, 100(5):364-379
5. Feng Y.H, Wang Y.W. Current concepts of pain management for cancer patients. *Oncology Review*, 2008, 2, 154-163
6. Fox S.F. Pathophysiology of cancer pain. In Fox S.M "Chronic pain in small animal medicine", Manson Publishing, London, 2010, pp.97-112
7. Gainor J.S. Cancer pain – More than just another disease. Proceedings of the Pfizer symposium "Pain management in pets: Clinical choices for real-life cases" held at the North American Veterinary Conference, 2002, 27-31
8. Gainor J.S. Control of cancer pain in veterinary patients. *Veterinary Clinics of North America Small Animal practice* 2008, 38, 1429-1448
9. Gaynor J.S. Cancer pain management. In Gaynor J.S. e Muir W.W.: *Handbook of veterinary pain management 2nd edition*, 2009, Mosby Elsevier, St. Louis (MO)
10. Harvey R.C., Pain management in cancer patients. Proceedings of the Western Veterinary Conference, 2004
11. Hwyes A. Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three. *Veterinary and comparative oncology*, 2007, 5, 1-13
12. Laird B., Colvin L., Fallon M. Management of cancer pain: basic principles and neuropathic cancer pain. *European journal of cancer*, 2008, 44, 1078-1082
13. Lascelles B.D.X. Interaction of Pain and Cancer, and Principles of Alleviation of Cancer Pain in Dogs and Cats. Proceedings of the 21st Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum, North Carolina, (USA), 4-8 June 2003

14. Lascelles B.D.X. Case Examples in the Management of Cancer Pain in Dogs and Cats, and the Future of Cancer Pain Alleviation. Proceedings of the 21st Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum, North Carolina, (USA), 4-8 June 2003
15. Orlandini G. Elementi di fisiopatologia del dolore. In Orlandini G: La semeiotica del dolore: i presupposti teorici e la pratica clinica. Delfino A. editore, Roma 2005, pp. 31-149
16. Orlandini G. Il dolore da cancro. <http://www.curadeldolore.it/content/view/32/7/>
17. Portenoy R.K., Lesage P. Management of cancer pain. The Lancet, 1999, 353, 1695-1700
18. Roberts L.J. Palliative care and analgesia in cancer care. Proceedings of the British Small Animal Veterinary Congress, 2008