

Scheda di approfondimento

La terapia del dolore nel percorso del paziente oncologico e gli usi terapeutici del farmaco Fentanyl

Quanto è comune il dolore nei pazienti affetti da cancro?

Il dolore, sia acuto che cronico, è un disturbo che accompagna molte patologie oncologiche, causando un peggioramento significativo della qualità di vita dei pazienti, sul piano fisico e psicoemotivo.

Una recente metanalisi (Cancers, 2023) ha evidenziato che il **44%** dei pazienti oncologici soffre di dolore, di cui il **31%** che sperimenta un'intensità da moderata a severa. Dati in linea con gli studi precedenti che stimano una prevalenza del dolore oncologico tra il 30-50% nei pazienti con tumore in fase iniziale e fino al 70-90% nei pazienti in fase avanzata.

Il dolore cronico è inoltre presente in circa la metà (**47%**) delle **persone sopravvissute al cancro**, oggi sempre più numerose grazie alla diagnosi precoce e ai progressi delle terapie oncologiche. Di queste, il **28%** lamenta un dolore d'intensità moderata-severa che interferisce con la qualità della vita.

In circa il **70%** dei pazienti oncologici (secondo alcuni studi fino al 95%) il dolore si manifesta anche con delle riacutizzazioni che si sovrappongono al dolore di fondo associato al cancro, adeguatamente controllato con la terapia farmacologica, che prendono il nome di **Dolore Episodico Intenso**, o **Breakthrough Cancer Pain (BTcP)**. Si tratta di crisi di dolore acute e transitorie - in genere da 1 a 4 nel corso della giornata - caratterizzate da inizio rapido (picco in pochi minuti), durata breve (si risolvono al massimo nell'arco di un'ora e mezza) e alta intensità, inficiando significativamente la qualità di vita dei pazienti.

In considerazione del crescente peso epidemiologico delle malattie oncologiche (oltre 390mila nuove diagnosi di tumore l'anno in Italia) e dell'impatto del dolore sulla qualità di vita dei pazienti e sulla loro sopravvivenza, il suo trattamento rappresenta una priorità clinica ed etica per il nostro servizio sanitario, anche perché nella maggioranza dei casi è possibile controllare il dolore attraverso farmaci mirati.

Da cosa è causato il dolore, quando si manifesta e con quali conseguenze per il paziente?

Le **cause di dolore neoplastico** sono riconducibili sia al **tumore (70%)** – che invadendo i tessuti e le strutture nervose, può determinare processi infiammatori, occupare spazi vitali e comprimere altre strutture, generando così dolore di diversa natura – sia ai **trattamenti oncologici somministrati (20%)** (dolore post-operatorio, da chemioterapia, da radioterapia, da posizionamento di protesi, ecc.).

Il dolore può presentarsi nei **diversi stadi della malattia oncologica**:

- **prima della manifestazione clinica** della neoplasia (si calcola che il 40% dei pazienti scopre di avere il cancro perché ha dolore)
- in diversi momenti **dopo la diagnosi** di tumore (talvolta il dolore rappresenta un sintomo di ripresa o di progressione)
- nel **corso dei trattamenti antineoplastici**, inclusa la radioterapia
- nelle **fasi avanzate della malattia** (in presenza di metastasi ad esempio)
- in fase **post-operatoria** di un intervento chirurgico.

Le conseguenze del dolore sono significative: influenzano la qualità della vita e gli aspetti sociali e relazionali del paziente, **limitando la capacità di svolgere attività quotidiane, lavorare e mantenere contatti sociali**. Inoltre, il dolore cronico è spesso associato a disturbi psicologici come **depressione, ansia e stress**, e può **compromettere l'aderenza alle terapie** oncologiche poiché rende più difficile sopportarne gli effetti collaterali. È quindi essenziale che i pazienti siano presi in carico dai centri di terapia del dolore per gestire la loro condizione dolorosa.

L'Italia è stata uno dei primi Paesi in Europa a sancire concretamente il diritto per ogni cittadino ad aver accesso alla terapia del dolore, tramite l'istituzione della **legge n. 38 del 15 marzo 2010**. Si tratta di una legge quadro che garantisce l'accesso alla terapia del dolore e alle cure palliative da parte del malato in **tutti gli ambiti assistenziali**, in **ogni fase della vita** e per **qualsiasi patologia** ad andamento cronico ed evolutivo per cui non esistono terapie o, se esistono, risultano inadeguate ai fini della stabilizzazione della malattia. La sua finalità è quella di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Cosa indicano le linee guida per il trattamento del dolore?

La strategia terapeutica che rimane tuttora una pietra miliare nel trattamento del dolore da cancro è la cosiddetta **Analgesic Ladder** (Scala analgesica) introdotta nel 1986 dall'**Organizzazione Mondiale della Sanità** (OMS), alla quale fanno riferimento le linee guida prodotte dalle Società Scientifiche e altri organismi internazionali. Le indicazioni dell'OMS prevedono l'utilizzo di:

- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo nel dolore lieve (c.d. farmaci del **primo gradino**)
- "oppioidi deboli" per il dolore lieve-moderato (c.d. farmaci del **secondo gradino**), associati o meno a farmaci del primo
- "oppioidi forti" per il dolore moderato-severo (c.d. farmaci del **terzo gradino**), associati o meno a farmaci del primo.

Al terzo gradino appartengono gli oppioidi forti come fentanyl, morfina, buprenorfina, ossicodone, metadone ed idromorfone. Si tratta di una classe eterogenea di molecole, che si differenziano per struttura chimica, farmacocinetica e formulazione farmaceutica, ma accomunate dalla capacità di modulare il dolore attraverso l'interazione con i recettori oppioidi nel sistema nervoso centrale.

Le **linee guida AIOM** (Associazione Italiana Oncologia Medica) raccomandano l'utilizzo degli **oppioidi del terzo gradino** come **prima opzione** per il trattamento del **dolore da cancro da moderato a severo**. In particolare, AIOM raccomanda l'utilizzo di Fentanyl in formulazione transdermica al posto della formulazione orale nei pazienti con difficoltà a deglutire e di **Fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso (BTcP)**.

Anche le **linee guida ESMO** (European Society Medical Oncology) asseriscono che le formulazioni transmucosali di Fentanyl (orale, buccale, sublinguale e intranasale) hanno un **ruolo nel BTcP** imprevedibile e a rapida insorgenza. Altresì indicano il Fentanyl come uno dei due oppioidi tra i **più sicuri nei pazienti affetti da danno renale cronico**.

Quali sono le caratteristiche farmacologiche e le indicazioni terapeutiche di Fentanyl?

Il Fentanyl è un potente oppioide sintetico che stimola il recettore mu, dall'importanza clinica riconosciuta come farmaco analgesico e anestetico.

È indicato nel trattamento del dolore moderato-grave di natura oncologica e non. Ha una potenza analgesica circa cento volte superiore alla morfina. La potenza si riferisce alla quantità di farmaco necessaria per produrre un effetto, come il sollievo dal dolore. La potenza analgesica è intesa come la concentrazione di farmaco in grado di occupare il 50% dei recettori specifici. Tanto minore è questa concentrazione di farmaco, quanto maggiore è la potenza di un farmaco. Pertanto, maggiore è la potenza analgesica, minore sarà la dose di farmaco necessaria per ottenere l'effetto terapeutico (correlazione inversamente proporzionale).

Il Fentanyl è stato utilizzato per la prima volta negli anni Sessanta, in Europa e negli Stati Uniti, come farmaco analgesico per via endovenosa e da allora è diventato uno degli **analgesici oppioidi più importanti e utilizzati al mondo** per trattare il **dolore in forma grave**, specialmente in oncologia. Ne è la conferma l'inserimento, da parte dell'OMS, nella **lista dei farmaci essenziali per il dolore** nei pazienti con tumore in stadio avanzato.

È disponibile in molteplici forme farmaceutiche che possono essere utilizzate in ambiente extraospedaliero, indicate per diverse finalità terapeutiche: **cerotti a rilascio transdermico**, utilizzati per il controllo del dolore cronico moderato-severo che richiede somministrazione continua a lungo termine di oppioidi, e **formulazioni transmucosali** (spray nasale, compresse sublinguali o buccali) indicate per il trattamento del BTcP in pazienti oncologici già in terapia di mantenimento con altri oppioidi per il dolore di fondo. L'elevata **liposolubilità** della molecola, infatti, permette di attraversare rapidamente le membrane biologiche, rendendola ideale per formulazioni a rapida azione.

Bibliografia

- Snijders R.A.H., Brom L. et al, *Cancers* 2023, 15, 591
- De Groef A., Evenepoel M., et al: *Support. Care Cancer* 2023, 31, 119
- Glare P., Aubrey K. et al: *Drugs* 2022, 82, 275-291
- Marinangeli F, Saetta A, Lugini A. Current management of cancer pain in Italy: Expert opinion paper. *Open Medicine*.2021 doi.org/10.1515/med-2021-0393
- AIOM, I numeri del cancro in Italia, 2025
- AIOM, Linee guida Terapia del dolore in oncologia Edizione 2021
- Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191.
- Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain*. 2014 Dec;15(12):1215-26. doi: 10.1016/j.jpain.2014.08.010. PMID: 25441689.
- Meriggi F, Zaniboni A. Fentanyl for breakthrough cancer pain: where are we? *Rev Recent Clin Trials*. 2013 Mar;8(1):42-7.
- Cuomo A. Fentanyl in cancer pain management: avoiding hasty judgments and discerning its potential benefits. *Drugs Context*. 2023 Dec 14;12:2023-10-2.