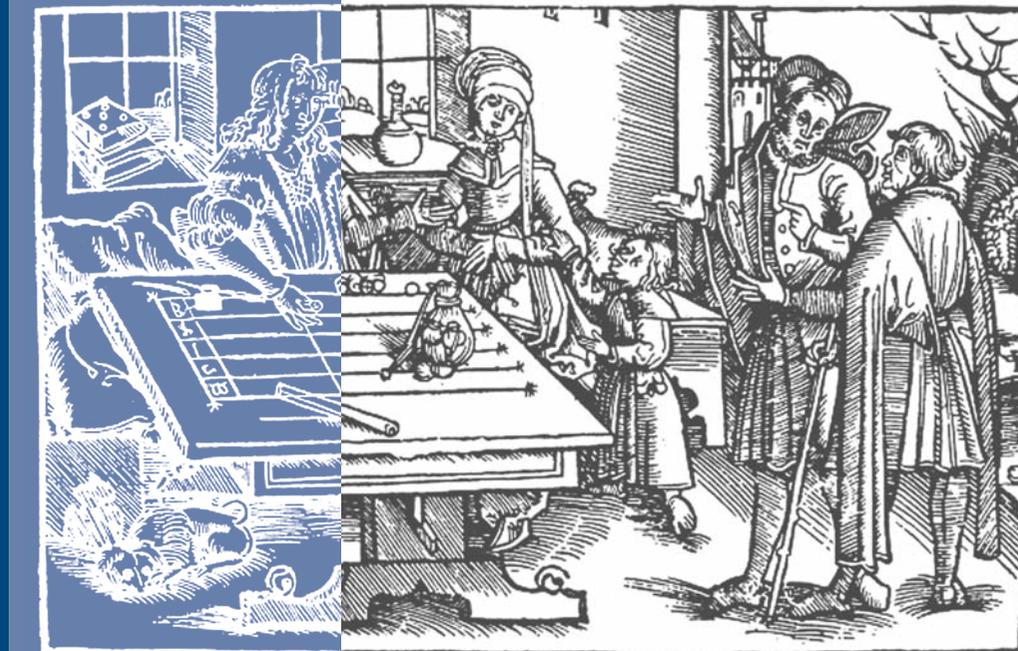




MISURARE IL DOLORE NEL PAZIENTE CON CANCRO NELLA RICERCA E NELLA CLINICA

Corli, Brunelli, Montanari, Apolone



Oscar Corli
Cinzia Brunelli
Mauro Montanari
Giovanni Apolone

MISURARE IL DOLORE NEL PAZIENTE CON CANCRO NELLA RICERCA E NELLA CLINICA



CIC Edizioni Internazionali

**Oscar Corli
Cinzia Brunelli
Mauro Montanari
Giovanni Apolone**



**MISURARE IL DOLORE
NEL PAZIENTE CON CANCRO
NELLA RICERCA
E NELLA CLINICA**



CIC Edizioni Internazionali - Roma, 2010

Il contenuto del volume rispecchia esclusivamente l'esperienza degli Autori.

La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.

Coordinamento editoriale: Arianna Ribichesu

Copertina di Grazia Mannoni

© Copyright 2010



CIC Edizioni Internazionali

Corso Trieste, 42 - 00198 Roma

www.gruppocic.com

ISBN 978-88-7141-905-3

Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte.

Finito di stampare nel mese di agosto 2010

Stampa: LITOGRAFTODI srl - Todi (PG)

INDICE

Prefazione	pag.	5
Presentazione	"	7
Bruno Andreoni		
Presentazione	"	9
Augusto Caraceni		
Misurazione del dolore oncologico	"	11
Cinzia Brunelli		
La ricerca condotta dal C.E.R.P.: validità, coerenza e utilità di diverse misure del dolore	"	25
Oscar Corli, Mauro Montanari		
Come valutare un'azione analgesica efficace o inefficace nella terapia antalgica	"	41
Oscar Corli, Mauro Montanari		
La Consensus Conference di Milano	"	55
Giovanni Apolone		

AUTORI

Oscar Corli (MD)

C.E.R.P. (Center for the Evaluation and Research on Pain)
Istituto di Ricerche Farmacologiche MARIO NEGRI
Via La Masa 19, Milano

Coordinatore Scientifico Centro Universitario di Ricerca
"Cure palliative nelle malattie avanzate inguaribili e/o terminali"
Università degli Studi di Milano

Cinzia Brunelli (ScD)

S.C. Cure Palliative (Terapia del dolore-Riabilitazione)
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori
Via Venezian 1, Milano

Mauro Montanari (ScD)

C.E.R.P. (Center for the Evaluation and Research on Pain)
Istituto di Ricerche Farmacologiche MARIO NEGRI
Via La Masa 19, Milano

Giovanni Apolone (MD)

C.E.R.P. (Center for the Evaluation and Research on Pain)
Istituto di Ricerche Farmacologiche MARIO NEGRI
Via La Masa 19, Milano

PREFAZIONE

Ci sono stati diversi ragionevoli motivi che hanno mosso a scrivere questo libro. Il maggior contributo all'opera, come il lettore può constatare, viene dal C.E.R.P., acronimo di "*Center for the Evaluation and Research on Pain*", che nasce nel 2008 presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche MARIO NEGRI di Milano, per lavorare su progetti inerenti il dolore, e in particolare il dolore da cancro, in termini di ricerca, di formazione e, più in generale, di cultura in questo contesto clinico-sociale. Il C.E.R.P. è un "sistema" dedicato al dolore, che ha la *mission* di creare progetti, realizzarli e proporre i risultati ottenuti, coinvolgendo un esteso network di realtà italiane che si occupano, in termini clinici e assistenziali, di malati con dolore. Un'opera come questa rientra in pieno negli obiettivi del C.E.R.P., a cavallo tra ricerca, obiettivi formativi e miglioramento della pratica clinica.

Quando è nata l'idea di un'opera centrata sull'assessment del dolore nel malato oncologico, il C.E.R.P. ha trovato una forte risonanza in due altre realtà milanesi, il Centro Universitario di ricerca per le Cure Palliative nelle malattie inguaribili, avanzate e terminali e la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale Tumori che, pur avendo differenti attività istituzionali, hanno identificato una convergenza d'interessi e di esperienze scientifiche maturate sul tema proposto. I rapporti collaborativi tra gli Enti sono stati formalizzati e un importante contributo di risorse umane, intellettuali ed economiche è stato investito insieme per realizzare il progetto.

Da ultimo, c'è il progetto in sé e i suoi contenuti. Siamo sempre più numerosi ad occuparci di dolore e, nello specifico, di dolore correlato alla malattia neoplastica. Punto di partenza incontestabile di qualunque processo decisionale è la valutazione e la misurazione del dolore. Al momento attuale esiste una pleora di suggerimenti metodologici descritti in letteratura, tali da creare forse più confusione che aiuto. Da queste premesse nasce il lavoro presentato in quest'opera, orientato innanzi tutto a scegliere lo strumento di misurazione, che sia di uso semplice e che sia per lo più già noto agli operatori sanitari. Il punto focale, però, consiste nel razionalizzarne l'uso, suggerendo modalità e tempi per un impiego ottimale. Da queste basi nascono gli aspetti applicativi, che si focalizzano su due passaggi: mi-

surare correttamente per decidere in merito alla terapia; rimisurare, ripetutamente nel tempo, per valutare l'impatto, positivo o negativo, della terapia sul malato. Ci si propone di diffondere questo breve libro in modo capillare, possibilmente a tutti gli operatori che trattano il dolore di origine neoplastica: obiettivo, dichiaratamente ambizioso, è che i contenuti qui espressi vengano considerati ragionevoli e utili nella pratica clinica al punto da ottenere un favorevole riscontro applicativo. Se così accadesse, la direzione futura sarebbe quella di un metodo condiviso, di un linguaggio comune e di una confrontabilità delle esperienze.

Oscar Corli

PRESENTAZIONE

Negli ultimi decenni le Cure palliative per i Pazienti con malattie avanzate inguaribili e/o terminali sono notevolmente migliorate, anche se le risorse economiche previste per le attività assistenziali nel Territorio rimangono inadeguate a soddisfare i bisogni socio-sanitari. I Servizi pubblici delle Istituzioni e quelli privati (profit e non profit) costituiscono una Rete assistenziale non sempre capace di riconoscere e di trattare le problematiche complesse di tutti i cittadini gravemente e cronicamente malati. L'Assistenza è disomogenea nelle diverse Regioni e in alcuni casi si verificano ancora situazioni di evidente "abbandono".

Il dolore fisico, psico-sociale ed esistenziale rappresenta il problema principale da affrontare in particolare per coloro che vivono la fase finale della loro vita.

Pertanto è importante che gli Operatori socio-sanitari sappiano utilizzare nella loro pratica assistenziale strumenti adeguati per riconoscere e misurare l'intensità del dolore. Durante il trattamento (non solo farmacologico) è necessario continuare a monitorizzare l'efficacia della terapia per modularla in base al risultato osservato. Il testo "Misurare il dolore nel paziente con cancro nella ricerca e nella clinica" rappresenta pertanto un manuale di grande utilità per gli Operatori socio-sanitari dell'équipe di Cure palliative.

Il testo è il risultato di uno Studio realizzato da alcuni Ricercatori di grande esperienza afferenti all'Istituto MARIO NEGRI e alla Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Perché la Ricerca si traduca in un reale miglioramento nell'Assistenza per i Pazienti con dolore nella fase avanzata di malattie inguaribili e/o terminali, sono necessari adeguati percorsi formativi sia pre-laurea (per i futuri Medici, Infermieri, Fisioterapisti, Psicologi, Assistenti sociali, ecc.) che post-laurea (per gli Operatori socio-sanitari delle équipes di Cure palliative con attività a domicilio e in Hospice).

Il manuale "Misurare il dolore nel paziente con cancro" è già stato adottato dal Master interprofessionale "Cure palliative al termine della vita" (alla sua 10ª edizione presso l'Università degli Studi di Milano) e verrà utilizzato dagli Studenti e dai Docenti di diversi altri Master e Corsi post-laurea.

Una migliore **Assistenza** nelle Cure palliative (e in particolare nel trattamento del dolore) sarà possibile solo se i risultati della **Ricerca** verranno trasferiti, mediante una adeguata **Formazione**, nella pratica clinica.

Grazie ad una Convenzione tra l'Istituto MARIO NEGRI (con il suo Centro "C.E.R.P.") e l'Università degli Studi di Milano (con il suo "Centro Interdipartimentale di Ricerca" e con il suo Master "Cure palliative al termine della vita") è stato creato il presupposto istituzionale perché i Medici e gli Infermieri dei Servizi pubblici e privati di Cure palliative sappiano meglio gestire la sofferenza dei Pazienti con malattie avanzate inguaribili e/o terminali.

La collaborazione di Esperti Universitari e non Universitari potrebbe facilitare la nascita di un *Dipartimento per le Cure palliative nelle malattie inguaribili e/o terminali* con lo sviluppo di una nuova Disciplina che in futuro consentirà la nascita anche in Italia di una *Scuola di Specializzazione di Medicina palliativa* che rilasci un titolo non solo professionalizzante, ma anche abilitante.

Ricerca + Formazione = migliore Assistenza

Riconoscere e misurare il dolore in modo efficace

Una **nuova Medicina** per le fasce più fragili della popolazione (non solo "evidence based", ma soprattutto "problem solving")

Prof. Bruno Andreoni

Direttore scientifico Centro Universitario di ricerca
"Cure palliative nelle malattie avanzate inguaribili e/o terminali"
Coordinatore Master Universitario inter-professionale
"Cure palliative al termine della vita"
Università degli Studi di Milano

PRESENTAZIONE

L'utilizzo di scale adeguate per la misurazione del dolore oncologico nelle cure palliative e nella terapia del dolore è ormai considerato indispensabile in tutte le attività cliniche e scientifiche in questo campo. Per questo motivo il testo di Corli e collaboratori è di grande utilità e costituisce uno strumento importante per la didattica nella formazione in cure palliative e in terapia del dolore.

Il testo si basa sull'esperienza di due centri dedicati diversamente alla ricerca clinica e di base nel dolore oncologico, la SC di Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione e della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e il *Center for Evaluation and Research on Pain* (C.E.R.P.) dell'Istituto MARIO NEGRI di Milano.

Molto deve essere ancora fatto per rendere omogenea e diffusa la cultura sulla valutazione, la misurazione e la classificazione del dolore da cancro così come si deve fare ancora molto per sviluppare una professionalità specialistica nelle cure palliative che sia in grado di dare il contenuto necessario allo sviluppo ancora poco coordinato dei servizi di cure palliative in Italia. Nonostante le luci ed ombre che caratterizzano, come sempre, lo sviluppo delle cure palliative in Italia, il nostro paese è certamente inserito nel più vasto panorama dello sviluppo delle cure palliative in Europa e questo ci consente di confrontarci con orizzonti più vasti e non condizionati da provinciali diatribe. A livello internazionale infatti si lavora ormai per un corpus di conoscenze e per una attività di ricerca che sia specifica delle cure palliative e delle cure palliative in oncologia in particolare. Tra i punti centrali di questa agenda europea di ricerca e di strategia comune per lo sviluppo dei servizi clinici di cure palliative è all'ordine del giorno la standardizzazione della valutazione, misurazione e classificazione del dolore nel paziente oncologico palliativo. Ancora oggi, infatti, non abbiamo un sistema omogeneo per la classificazione di questo tipo di paziente. Questo processo è in corso e ha già fatto passi importanti che hanno visto il costituirsi di consorzi di ricerca Europei come l'European Palliative Care Collaborative EPCRC, PRISMA e OPCARE. Con l'EPCRC e in partnership con la European Association of Palliative Care (EAPC), hanno lavorato il nostro centro e il C.E.R.P.

del MARIO NEGRI sul tema della valutazione e classificazione del dolore oncologico sia conducendo analisi, su dati come quelli presentati in questo testo, che progettando nuove ricerche in comune (1, 2). Da questa collaborazione sono nate riflessioni (3) che hanno segnato il punto della nostra conoscenza in tema di valutazione e classificazione del dolore oncologico (4, 5) e una consensus conference internazionale (Milano 9-10 settembre 2009) che proporrà a breve un sistema di valutazione e classificazione internazionale programmaticamente standard e omogeneo per la clinica e la ricerca in cure palliative. Questo sistema di classificazione e valutazione verrà presto proposto dal nuovo ente di ricerca della EAPC lo European Palliative Care Research Center (www.ntnu.no/pcr) in protocolli e raccolte di dati a network europei di centri che vogliono far progredire le cure palliative. È un invito a tutti coloro che condividono la visione delle cure palliative come una meravigliosa avventura della medicina moderna che guarda al futuro di un mondo migliore educato nella nostra esperienza al confronto e all'interesse per storie e culture diverse dalla nostra. Un testo quindi su metodi di misurazione e valutazione che nella loro valenza scientifica avvicinano le cure palliative alle scienze sperimentali e cliniche ma che sono contemporaneamente il riflesso, e lo specchio stesso, dell'interesse per la sofferenza, e della vicinanza attenta a chi soffre e quindi delle fondamenta stesse delle cure palliative come le pensava Cicely Saunders quando scriveva "l'hospice è per l'assistenza, la formazione e la ricerca".

1. Apolone G, Corli O, Caraceni A, Negri E, Deandrea S, Montanari M, et al. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Study Group. *Br J Cancer* 2009;100:1566-74.
2. Caraceni A, Brunelli C, Greco M, Montanari M, Apolone G, Knudsen A, et al. Predictive validity of an abbreviated version of the Edmonton Classification System for cancer pain. *European Journal of Palliative Care 11th Congress of the European Association for Palliative Care Proceedings* 2009:186.
3. Kaasa S, Loge JH, Fayers P, Caraceni A, Strasser F, Hjermstad M, et al. Symptom assessment in palliative care. A need for international collaboration. *J Clin Oncol* 2008;26(23):3867-73.
4. Hjermstad M, Gibbins J, Haugen D, Caraceni A, Loge J, Kaasa S, et al. Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus. *Palliat Med.* 2008;[Epub ahead of print].
5. Knudsen A, Aass N, Fainsinger R, Caraceni A, Klepstad P, Jordhøy M, et al. Classification of pain in cancer patients – a systematic literature review. *Palliat Med* 2009;23(4):295-308.

Dott. Augusto Caraceni

Direttore SC Cure palliative, terapia del dolore e riabilitazione
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei tumori, Milano
Vicepresidente European Association for Palliative Care
Vicedirettore European Palliative Care Research Center

Misurazione del dolore oncologico

Cinzia Brunelli

Scopi della misurazione del dolore nel paziente con cancro nella clinica e nella ricerca

Un'adeguata valutazione del dolore da cancro rappresenta parte integrante della strategia di trattamento del sintomo nella pratica clinica, ma costituisce anche un passo essenziale del processo di ricerca che, secondo il principio dell'evidence based medicine, è finalizzato a fornire indicazioni su quale sia l'approccio terapeutico ottimale per il paziente.

È quindi per questa sostanziale omogeneità di intenti della routine clinica e della ricerca che la metodologia di misurazione del dolore dovrebbe essere quanto più possibile simile nei due ambiti, anche in considerazione del fatto che strumenti comunemente utilizzati in clinica sono più facilmente utilizzabili nella ricerca e spesso forniscono risultati di migliore qualità (basso tasso di dati mancanti, risultati più chiaramente interpretabili) (1).

In entrambi gli ambiti gli scopi della misurazione possono essere classificati essenzialmente in due categorie (2):

- Descrizione del problema dolore in termini di tipo, caratteristiche temporali ed intensità; nell'ambito della routine clinica il riferimento è il singolo paziente, mentre in ambito di ricerca, gli studi descrittivi hanno l'obiettivo di studiare la prevalenza, la variabilità clinica, le modificazioni e la prognosi del dolore così come la qualità delle cure e dei servizi forniti, in diverse popolazioni di pazienti con dolore oncologico.
- Valutazione della risposta al trattamento antalgico. Lo scopo delle terapie analgesiche è costituito dalla riduzione del dolore al minimo possibile compatibile con effetti collaterali sopportabili, e quindi la risposta clinica viene misurata in termini di riduzione dell'intensità del dolore pre-post trattamento. In ambito di ricerca gli studi di intervento sono finalizzati a stimare l'effetto analgesico di terapie di tipo farmacologico, psico-sociale, chirurgico e anche oncologico-curativo.

L'oggetto e le modalità della misurazione

Al fine di indirizzare la comunità scientifica internazionale ad un uso standardizzato delle metodologie di valutazione del dolore, negli ultimi anni sono state pubblicate revisioni sistematiche della letteratura (3, 4) consensus conferences di esperti (1, 2, 5) e linee guida (6) focalizzate sui contenuti e sulle modalità della misurazione del dolore.

Esiste consenso riguardo alle più rilevanti dimensioni da indagare per una misurazione esaustiva del dolore (1, 3, 4):

1. Intensità del dolore.
2. Sollievo dal dolore.
3. Caratteristiche temporali: fluttuazioni temporali in intensità e frequenza.
4. Localizzazione del dolore.
5. Giudizio di soddisfazione del paziente sul trattamento antalgico e sui suoi effetti collaterali.

Altre aree giudicate di minore rilevanza sono: interferenza con la qualità di vita, componenti emotive dell'esperienza dolorosa, qualità del dolore in termini di sensazione fisica associata all'esperienza dolorosa, attitudini, stili di coping e credenze relative all'esperienza dolorosa, durata dell'esperienza dolorosa (3).

Sebbene la scelta di quali dimensioni indagare dipenda strettamente dallo scopo della misurazione, l'intensità del dolore è da considerarsi una dimensione essenziale non rinunciabile (1, 6).

Poiché il dolore è una sensazione soggettiva, la misurazione dell'intensità e delle altre dimensioni del dolore non può prescindere dalla percezione espressa dal paziente; è infatti dimostrata una discrepanza di valutazione dell'intensità del dolore da parte del paziente e da parte del medico o dell'infermiere (7). Tuttavia, nei casi in cui le condizioni fisico-cognitive siano talmente gravi da essere incompatibili anche con una compilazione assistita, si propone l'etero-valutazione, e cioè la valutazione del dolore da parte dell'operatore basata sull'osservazione del paziente; questo tipo di compilazione permette di recuperare una valutazione la cui assenza, soprattutto nell'ambito di ricerche longitudinali, costituirebbe una grave distorsione in termini di generalizzabilità dei risultati poiché risulterebbero mancanti i dati relativi ai pazienti nelle peggiori condizioni fisico-cognitive (7).

Quella dolorosa è un'esperienza intrinsecamente longitudinale e pertanto la misurazione deve sempre fare riferimento ad un preciso intervallo temporale: "in questo momento", "nelle ultime 24 ore" "nelle ultime 8 ore" o "nell'ultima settimana"

e le cadenze di rilevazione devono essere definite di conseguenza; in ogni caso è sempre necessario effettuare una rilevazione basale pre-trattamento (pre-randomizzazione negli studi clinici controllati), indispensabile nell'interpretazione dei risultati delle valutazioni successive. È stato mostrato che una stima valida dell'intensità del dolore nel tempo si ottiene mediante misure ripetute del dolore puntuale (relativo cioè al momento in cui si fa la misurazione) (8) e si ritiene che 3 misurazioni giornaliere per 4 giorni consecutivi siano affidabili per pazienti con dolore cronico (9). Ancora una volta la scelta del riferimento temporale e delle cadenze di valutazione deve essere compatibile con l'obiettivo delle misurazioni, tenendo in considerazione che riferimenti temporali superiori ai 7 gg sono soggetti ad errori di memoria.

Nella misurazione dell'intensità del dolore al paziente possono essere richieste diverse sintesi temporali dell'esperienza dolorosa: il dolore medio, il dolore peggiore o il dolore più lieve riferiti ad un dato intervallo temporale; mentre il dolore più lieve sembra essere di scarsa rilevanza clinica e non mostra buone potenzialità in fase di analisi dei dati, il dolore medio ed il dolore peggiore sono ritenuti clinicamente più importanti e rivelano una maggiore potenza nel cogliere differenze sull'intensità del dolore pre-post trattamento (si veda in proposito il capitolo "La ricerca condotta dal C.E.R.P. : validità, coerenza e utilità di diverse misure del dolore").

Nel dolore cronico da cancro l'aspetto temporale più rilevante risulta essere la presenza di episodi di dolore più intenso, il cosiddetto "Breakthrough pain" (BTP). Nonostante questo sia una peculiarità ampiamente riconosciuta del dolore da cancro, a tutt'oggi manca consenso non solo nella misurazione ma anche nella definizione del BTP (10-12). Attualmente esistono 2 strumenti per la valutazione del BTP, il Breakthrough Pain Questionnaire (13) e l'Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool (11), entrambi in lingua inglese e purtroppo non ancora validati nemmeno nella versione originale. Per la valutazione delle esacerbazioni si raccomanda quindi di misurare la presenza di picchi di dolore più intenso nelle 24 ore precedenti la rilevazione ed in caso di risposta affermativa approfondire la valutazione al fine di arrivare ad una diagnosi di presenza o assenza di dolore episodico intenso secondo una definizione prestabilita (6).

Infine, data la loro potenziale correlazione con l'esperienza dolorosa, viene segnalata (2) una lista di variabili che possono completare il quadro descrittivo dei pazienti esaminati: età, genere, diagnosi oncologica, meccanismo del dolore (neuropatico, nocicettivo (viscerale o somatico), idiopatico), stato funzionale, funzione cognitiva, terapia analgesica attuale, stadio della malattia oncologica, presenza e loca-

lizzazione di metastasi, setting di cura, classificazione della sindrome dolorosa, terapie oncologiche primarie, presenza di distress psicologico.

Strumenti di valutazione del dolore oncologico

Le scale per la misurazione del dolore in oncologia sono molteplici (2-4), spesso di provate proprietà psicometriche (7) e facilmente applicabili nella clinica. Si possono distinguere in tre categorie principali: scale unidimensionali di intensità, di sollievo e questionari di valutazione multidimensionale.

Scale unidimensionali di intensità

Le scale unidimensionali di intensità più comunemente utilizzate nella misurazione del dolore oncologico sono le scale analogiche visive (Visual Analogue Scales, VAS), le scale numeriche (Numerical Rating scales, NRS) e le scale verbali (Verbal Rating Scales, VRS).

Queste scale risultano equivalenti all'analisi fattoriale (14, 15) e spesso mostrano analoghe proprietà psicometriche, anche se in differenti situazioni cliniche possono evidenziare diversi gradi di appropriatezza (16).

Il VAS è costituito da un segmento orizzontale di 100 mm con gli estremi definiti da due espressioni verbali che definiscono la variabilità completa del parametro in esame quali ad esempio: "Nessun dolore" e "Il dolore più forte che si possa immaginare" (Figura 1).

Al paziente viene chiesto di segnare sul segmento il punto che egli valuta corrispondere all'intensità del proprio dolore. Il punteggio, che può variare da 0 a 100, viene misurato in millimetri dall'estremo che corrisponde all'intensità minima al punto segnato dal paziente. Le caratteristiche psicometriche del VAS lo rendono particolarmente adatto per gli studi dei farmaci analgesici in acuto, in quanto è una

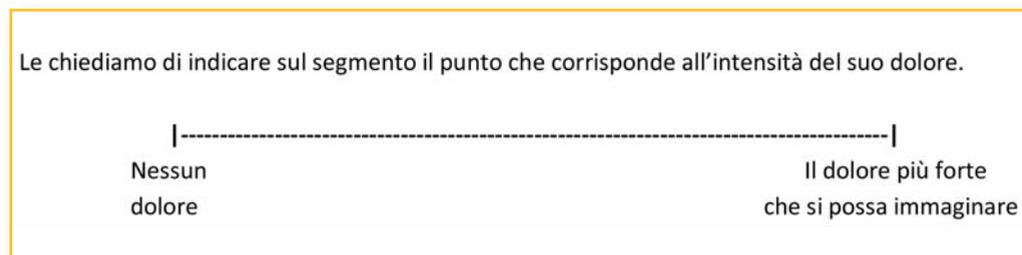


Figura 1 - Analogo visivo (VAS).

scala particolarmente precisa, ma richiede una grande attenzione nella somministrazione e un'istruzione adeguata del paziente (17); inoltre il VAS può risultare di difficile compilazione per i pazienti con minore livello di istruzione, per gli anziani e per pazienti con deficit cognitivi.

La NRS è una scala costituita da 11 livelli numerici che vanno da 0, "Nessun dolore", a 10 "Il dolore più forte che si possa immaginare" (Figura 2) il cui punteggio è dato dal valore che il paziente indica corrispondere all'intensità del proprio dolore.

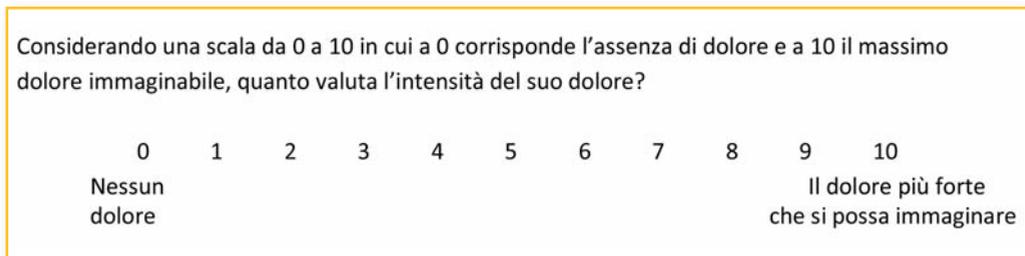


Figura 2 - Scala numerica (NRS) a 11 livelli.

La scala può essere presentata al paziente sia in formato cartaceo, che come una semplice domanda ed è quindi svincolata dall'uso di carta, penna e centimetro che è necessario per il VAS.

La NRS da 0 a 10 mantiene un significato comune anche in culture diverse (18) e presenta caratteristiche psicometriche desiderabili se confrontata con il VAS. Un dolore compreso tra 7 e 10 è da considerarsi severo e richiede un intervento urgente, un dolore compreso tra 5 e 6 è definito moderato e un dolore tra 1 e 4 è un dolore lieve (18).

Le VRS sono strumenti che impiegano degli aggettivi per descrivere il livello di intensità del dolore. Le proprietà psicometriche di queste scale sono simili a NRS e VAS solo in caso di utilizzo di un numero adeguato di livelli; si ritiene che almeno 6 livelli siano necessari, il che rende ad esempio le più comuni scale a 4 livelli, NO - UN PO' - MOLTO - MOLTISSIMO non sufficientemente sensibili. La diversità del numero di livelli adottati e le diversità linguistiche implicite nell'uso di vocaboli che devono essere tradotti per un uso internazionale suggeriscono di riferirsi per la scelta all'unica scala validata in 17 diverse traduzioni (2) che riportata nell'esempio (Figura 3).

Come valuta l'intensità del suo dolore?

- NESSUN DOLORE
- DOLORE MOLTO LIEVE
- DOLORE LIEVE
- DOLORE MODERATO
- DOLORE FORTE
- DOLORE MOLTO FORTE

Figura 3 - Scala verbale (VRS) a 6 livelli.

Scale unidimensionali di sollievo

È stato mostrato che il sollievo dal dolore costituisce un aspetto distinto dalla differenza aritmetica fra le misurazioni di intensità pre- e post- trattamento (7, 19) ed è quindi raccomandabile effettuare una misurazione indipendente.

Riguardo alla scala di misura da utilizzare per il sollievo, non sono emerse differenze rilevanti riguardo alle proprietà psicometriche di analoghi visivi, scale numeriche e scale verbali. Considerazioni pratiche suggeriscono di utilizzare scale verbali (ad esempio, nessun sollievo, sollievo leggero, sollievo moderato, sollievo elevato, sollievo completo) al fine di limitare la possibilità che il paziente confonda il sollievo con l'intensità del dolore (7).

Bisogna sottolineare che mentre nel breve periodo (≤ 24 ore) la rilevazione del sollievo risulta valida ed affidabile (20), su periodi di tempo più lunghi ha mostrato essere solo parzialmente associata con misurazioni dell'intensità del dolore e sembra invece associarsi maggiormente con il tono dell'umore e con il distress psicologico (21).

Nelle ultime 24 ore quanto sollievo ha ricevuto dalle terapie assunte?

- NESSUN SOLLIEVO
- SOLLIEVO LEGGERO
- SOLLIEVO MODERATO
- SOLLIEVO ELEVATO
- SOLLIEVO COMPLETO

Figura 4 - Scala verbale di rilevazione del sollievo a 5 livelli.

Questionari di valutazione multidimensionale

Essendo il dolore, un'esperienza multidimensionale non sempre l'intensità è sufficiente a valutare l'efficacia del trattamento; può essere infatti importante sapere quanto il dolore interferisce con la qualità della vita, quale livello di dolore il paziente considera tollerabile, oppure quale sia il rapporto finale fra efficacia ed effetti collaterali accettabile per il paziente. In letteratura sono stati presentati diversi modelli per la misurazione del dolore che prevedono la valutazione di due o più dimensioni; un modello prevede ad esempio che le principali dimensioni del dolore siano costituite dall'intensità e dalla sua interferenza con altre funzioni, mentre in altri considerano tre fattori qualitativamente diversi: sensoriale-discriminativo, motivazionale-affettivo, e cognitivo-valutativo.

Fra i numerosi questionari disponibili per una valutazione multidimensionale del dolore da cancro i più utilizzati sono il McGill Pain Questionnaire (MPQ) ed il Brief Pain Inventory (BPI).

Il McGill Pain Questionnaire, ideato da Melzack nel 1975 (22) è uno strumento complesso, basato sull'uso di 78 descrittori del dolore che indagano tre dimensioni (sensoriale, affettiva e valutativa) distinte in venti sottoclassi, ciascuna contenente da due a sei aggettivi in ordine crescente di intensità. Alla dimensione sensoriale appartengono 13 sottoclassi, a quella affettiva 5 e a quella valutativa 2 ed al paziente viene chiesto di scegliere una parola per sottogruppo; lo strumento prevede anche la rilevazione dell'intensità del dolore attuale. Data la complessità della somministrazione del questionario esiste anche una versione ridotta contenente solamente 15 aggettivazioni (23). Lo strumento è disponibile anche in italiano in due versioni validate (24, 25).

Sia perchè questo strumento (nella sua versione italiana) non ha mostrato di essere superiore alle scale unidimensionali nella valutazione dell'effetto analgesico dei trattamenti (26), sia a causa della sua complessità, se ne suggerisce un uso limitato alla ricerca.

Il Brief Pain Inventory (Short form) (18) è probabilmente uno degli strumenti multidimensionali per la valutazione del dolore da cancro più diffusi. È costituito da 15 items che indagano la presenza di dolore nelle 24 ore precedenti, la sua localizzazione, l'intensità, il sollievo e l'interferenza dell'esperienza dolorosa con la qualità di vita (7 aree di attività psicosociali e fisiche). Utilizza principalmente scale di valutazione numeriche da 0 a 10. È stato tradotto e validato in numerose lingue, fra cui anche l'italiano (27).

Nella successiva immagine il BPI in versione italiana viene integralmente rappresentato.

QUESTIONARIO BREVE PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE (BPI)

Versione IRFMN

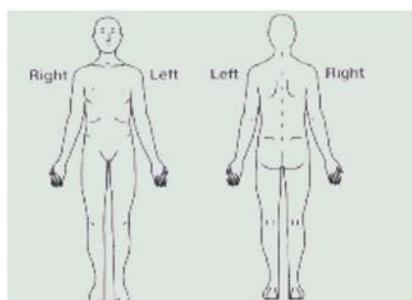
da: Pain Research Group, Department of Neurology, Prof Charles S. Cleeland, PhD
Versione Italiana a cura di Augusto Caraceni e Luigi Grassi

1) Nel corso della vita, la maggior parte di noi ha avuto di tanto in tanto qualche dolore (come un mal di testa, uno strappo muscolare, un mal di denti)

Oggi ha avuto un dolore diverso da questi dolori di tutti i giorni ?

1. si 2. no

2) Tratteggi sul disegno le parti dove sente dolore. Metta una X sulla parte che fa più male



3) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo **peggiore** dolore nelle ultime 24 ore

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più forte che possa immaginare

4) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore **più lieve** nelle ultime 24 ore

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più forte che possa immaginare

5) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore **in media** nelle ultime 24 ore

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più forte che possa immaginare

6) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore **in questo momento**

nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Il dolore più forte che possa immaginare

7) Che terapie o medicine sta ricevendo per il suo dolore?

8) Nelle ultime 24 ore, quanto sollievo ha ricevuto dalle terapie o medicine ? Faccia un cerchio intorno alla percentuale che meglio descrive quanto sollievo ha ottenuto

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

9) Faccia un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto nelle ultime 24 ore il dolore ha interferito con:

A. La sua attività in generale

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferisce completamente

B. Il suo umore

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferisce completamente

C. La sua capacità di camminare

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferisce completamente

D. La sua normale capacità lavorativa (include il lavoro sia dentro che fuori casa)

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferisce completamente

E. La sua relazione con altre persone

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferisce completamente

F. Il sonno

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferisce completamente

G. Il suo gusto di vivere

non interferisce 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 interferisce completamente

Caraceni A. e Coll. Pain 1996; 65: 87-92)

Altre misure di risultato in terapia antalgica: percezione di efficacia e soddisfazione del trattamento.

La misurazione di dimensioni quali l'intensità del dolore, il sollievo, l'interferenza del dolore con la qualità di vita, potrebbero non riflettere pienamente le aspettative del paziente riguardo al trattamento e la significatività che egli attribuisce al sollievo dal dolore ottenuto grazie alla terapia. Per questo motivo consensus di esperti (1, 6, 28, 29) raccomandano di rilevare almeno una valutazione globale della percezione di efficacia e/o di soddisfazione del trattamento da parte del paziente, poiché tale valutazione è in grado di riflettere non solo l'entità del cambiamento ma anche l'importanza che l'individuo attribuisce agli effetti del trattamento. Ciò è giustificato anche dal fatto che le percezioni dei pazienti si sono mostrate spesso diverse da quelle degli operatori sanitari (30), e sebbene il loro uso come misure di risultato negli studi clinici randomizzati sia attualmente controverso, esistono studi che mostrano la validità di misure di questo tipo (31-34).

Benché anche in questo caso possa essere utilizzato uno qualsiasi dei tre formati di scala di valutazione descritti per la rilevazione unidimensionale dell'intensità (VAS, NRS o VRS), il formato più comunemente utilizzato per la misurazione della soddisfazione del trattamento è quello verbale, di cui viene riportato un esempio in Figura 5.

Volendo valutare la soddisfazione come un costrutto multidimensionale è recentemente stato sviluppato uno strumento di 39 items, la Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS) (35), che indaga aree specifiche della soddisfazione come: efficacia, caratteristiche, impatto ed effetti collaterali del trattamento, modalità dell'informazione e qualità delle cure ricevute.

In generale, qual è il suo livello di soddisfazione nei riguardi della terapia che sta assumendo per il dolore?

- DECISAMENTE SODDISFATTO
- MOLTO SODDISFATTO
- ABBASTANZA SODDISFATTO
- NÉ SODDISFATTO NÉ INSODDISFATTO
- ABBASTANZA INSODDISFATTO
- DECISAMENTE INSODDISFATTO

Figura 5 - Scala verbale di rilevazione della soddisfazione del trattamento.

Conclusioni e suggerimenti

- La dimensione del dolore più comunemente misurata in ambito clinico e della ricerca è l'intensità del dolore.
- A tale fine possono essere utilizzate scale unidimensionali tra le quali quella attualmente utilizzata con più frequenza è la NRS da 0 a 10.
- In specifici casi può essere utile misurare altre dimensioni del dolore, come le caratteristiche temporali, l'interferenza con l'attività fisica, gli stati d'animo, il sonno, la qualità di vita... e altre ancora.
- In queste situazioni possono essere usati strumenti di misurazione specifici o questionari di valutazione multidimensionali.
- Tra questi ultimi strumenti quello attualmente più utilizzato è il Brief Pain Inventory (BPI).
- La valutazione della percezione di efficacia e della soddisfazione del paziente per i trattamenti analgici ricevuti può apportare un aiuto complementare alle informazioni ottenute con gli strumenti indicati in precedenza.

Bibliografia

1. Kaasa S. et al: Consensus expert conference on cancer pain assessment and classification: the need for international standards. IN PREPARAZIONE.
2. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, De Conno F: Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002, 23(3):239-255.
3. Holen JC, Hjermstad MJ, Loge JH, Fayers PM, Caraceni A, De Conno F, Forbes K, Furst CJ, Radbruch L, Kaasa S: Pain assessment tools: is the content appropriate for use in palliative care? *J Pain Symptom Manage* 2006, 32(6):567-580.
4. Hjermstad MJ, Gibbins J, Haugen DF, Caraceni A, Loge JH, Kaasa S, EPCRC, European Palliative Care Research Collaborative: Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus. *Palliat Med* 2008, 22(8):895-903.
5. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J, IMMPACT: Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005, 113(1-2):9-19.
6. (<http://www.aiom.it>)
7. Jensen MP: The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003, 4(1):2-21.
8. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Brunelli C, Pigni A, Gorni G, Galbiati A, Ibazeta M, Hjermstad M, Kaasa S: The validity of average 8-h pain intensity assessment in cancer patients. *Eur J Pain* 2009.

9. Jensen MP, McFarland CA: Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain* 1993, 55(2):195-203.
10. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, De Conno F, Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network: Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002, 94(3):832-839.
11. Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C, Biondo P, Carlson LE, Fisher K, Fainsinger R: The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: a validation study using a delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008, 35(2):136-152.
12. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S: Assessment and classification of cancer breakthrough pain. A systematic literature review. ACCEPTED FOR PUBLICATION. *Pain* .
13. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P: Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999, 81(1-2):129-134.
14. Jensen MP, Karoly P, Braver S: The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986, 27(1):117-126.
15. De Conno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, La Mura A, Ventafridda V: Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994, 57(2):161-166.
16. Brunelli C, Zecca E, Martini C, Campa T, Fagnoni E, Bagnasco M, Lanata L, Caraceni A: Comparison of numerical and verbal rating scales to measure pain exacerbations in patients with chronic cancer pain. INVIATO PER PUBBLICAZIONE. HQLO 2010, .
17. Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW: A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994, 56(2):217-226.
18. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS: When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995, 61(2):277-284.
19. Jensen MP, Chen C, Brugger AM: Postsurgical pain outcome assessment. *Pain* 2002, 99(1-2):101-109.
20. Houde RW, Wallenstein SL, Beaver WT: Clinical measurement of pain. In *Analgesics*. Edited by de Stevens G. New York: Academic Press; 1965:75-122.
21. Feine JS, Lavigne GJ, Dao TT, Morin C, Lund JP: Memories of chronic pain and perceptions of relief. *Pain* 1998, 77(2):137-141.
22. Melzack R: The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975, 1(3):277-299.
23. Melzack R: The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987, 30(2):191-197.
24. Maiani G, Sanavio E: Semantics of pain in Italy: the Italian version of the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1985, 22(4):399-405.
25. De Benedittis G, Massei R, Nobili R, Pieri A: The Italian Pain Questionnaire. *Pain* 1988, 33(1):53-62.
26. De Conno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, La Mura A, Ventafridda V: Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994, 57(2):161-166.
27. Caraceni A, Mendoza TR, Mencaglia E, Baratella C, Edwards K, Forjaz MJ, Martini C, Serlin RC, de Conno F, Cleeland CS: A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain* 1996, 65(1):87-92.
28. Anonymous Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. American Pain Society Quality of Care Committee. *JAMA* 1995, 274(23):1874-1880.
29. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB, Cleeland C, Dionne R, Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Witter J: Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003, 106(3):337-345.
30. Lipton R, Stewart W: Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine

- want from therapy? *Headache* 1999, 39(Suppl.2):S20-6.
31. Fischer D, Stewart AL, Bloch DA, Lorig K, Laurent D, Holman H: Capturing the patient's view of change as a clinical outcome measure. *JAMA* 1999, 282(12):1157-1162.
 32. Collins SL, Edwards J, Moore RA, Smith LA, McQuay HJ: Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain* 2001, 91(1-2):189-194.
 33. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL: Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 2000, 88(3):287-294.
 34. Farrar JT, Young JP, Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM: Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001, 94(2):149-158.
 35. Evans CJ, Trudeau E, Mertzanis P, Marquis P, Pena BM, Wong J, Mayne T: Development and validation of the Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS): a patient satisfaction questionnaire for use in patients with chronic or acute pain. *Pain* 2004, 112(3):254-266.

La ricerca condotta dal C.E.R.P.: validità, coerenza e utilità di diverse misure del dolore

Oscar Corli, Mauro Montanari

Nel capitolo precedente si è visto quanto il mondo scientifico e clinico abbia prodotto un consistente numero di strumenti per misurare il dolore in tutte le sue sfaccettature (1, 2). Molte delle proposte sono nate nel contesto della ricerca e non sono poi state applicate alla clinica; altre ancora, pur emerse nel contesto di studi clinici, sono state applicate solo dagli inventori stessi del metodo, restando in seguito lettera morta, ovvero senza ulteriori seguaci e utilizzatori. Nella sua lettura magistrale tenuta al XIV congresso nazionale della Società Italiana di Cure Palliative a Naxos (novembre 2008), Stein Kaasa rese noto che oltre 90 diversi metodi di misurazione del dolore erano già stati proposti ed erano rintracciabili in letteratura fino a quel momento. È chiaro che ci troviamo davanti a una pletera di alternative le quali, probabilmente, anziché aiutare il clinico a trovare soluzioni idonee nel delicato processo di misurazione del dolore, rischiano di ingenerare dubbi e difficoltà di scelta.

In questi casi conviene fare delle scelte ponderate e, possibilmente, semplificare le procedure. Per tali ragioni questo capitolo si avvarrà sia di quanto la letteratura più recente suggerisce in materia di assessment del dolore da cancro, sia di quanto è emerso da un'analisi selettiva di dati derivanti da uno studio clinico italiano condotto dall'Istituto MARIO NEGRI di Milano. Questi aspetti, combinati insieme, non produrranno nuovi strumenti di misurazione ma, al contrario, indicheranno strumenti ben noti e collaudati, indicando come ottimizzarne l'impiego, in modo tale da fornire sia indicazioni diagnostiche sul modello di dolore in atto nel paziente, sia elementi che possano guidare le decisioni terapeutiche.

Come premessa a quanto seguirà, è utile esplicitare che l'obiettivo di questo capitolo è quello di fornire uno strumento e alcune indicazioni su come misurare **l'intensità del dolore**. L'intensità non è l'unica variabile legata al dolore (si pensi, ad esempio, agli aspetti connessi alla tipologia del dolore, ai pattern temporali, alla capacità di indurre disfunzioni motorie, alterazioni della qualità della vita, del ritmo del sonno, degli stati psicologici e dell'umore), ma l'intensità del dolore rima-

ne, nelle richieste dei malati e nelle intenzioni del medico, il problema principale da affrontare.

Analisi dei dati derivanti dalla ricerca

Quanto qui di seguito esposto nasce da un processo di elaborazione di dati che dovrebbe consentire un nuovo utilizzo degli strumenti già disponibili. Questo processo deriva da un'analisi effettuata dal gruppo di lavoro del C.E.R.P. su un esteso database raccolto in occasione di uno studio clinico recentemente effettuato e concluso. Infatti, tra il 2006 e il 2007, alcuni ricercatori dell'Istituto MARIO NEGRI di Milano pianificarono e organizzarono uno studio clinico centrato su una serie di valutazioni inerenti il dolore in malati tumorali avanzati, o per importante progressione locale o per presenza di metastatizzazione. Lo studio era di tipo osservazionale, prospettico, multicentrico e includeva una fase cross-sectional (trasversale) e una longitudinale, con un follow-up di 4 settimane. Parteciparono alla ricerca 110 centri clinici italiani che normalmente avevano in cura malati con le caratteristiche descritte, di cui il 59,4% erano oncologie mediche e il 40,6% erano centri appartenenti all'area delle cure palliative/hospice/terapia del dolore. Alla fine del reclutamento 1.801 pazienti erano entrati nello studio e di questi 1.461 conclusero la fase di follow-up. Su questi 1.461 malati, di cui si disponeva l'intera serie di dati dal basale al giorno 28, è stata condotta l'analisi descritta in questi capitoli. Tutti i pazienti erano affetti da cancro e i tumori primitivi più frequenti erano le neoplasie polmonari (21.8%), della mammella (15.9 %) e intestinali (13.7%). Nel protocollo originario della ricerca il focus sulla misurazione del dolore non era un obiettivo primario. Lo erano, invece, le caratteristiche del dolore (intensità e tipologia), i trattamenti antalgici messi in opera, la valutazione del grado di under-treatment (sottotrattamento o comunque inadeguatezza della terapia somministrata). Tutti questi aspetti furono misurati tanto nella fase trasversale (basale/baseline) tanto in quella longitudinale, nel corso delle successive 4 settimane. I parametri misurati nella ricerca riguardavano alcune varianti demografiche (età, sesso), la neoplasia primitiva e la presenza di metastasi (in particolare le localizzazioni ossee), i trattamenti in generale (inclusa la eventuale somministrazione di farmaci antitumorali), il livello di performance status, le caratteristiche del dolore (con attenzione alla presenza/assenza di componenti neuropatiche e di breakthrough pain), il trattamento specifico per il dolore, includente il trattamento di base sulle 24 ore o "around the clock" (ATC) e le eventuali terapie adiuvanti e rescue.

Tutti i dati furono inviati dai centri di ricerca all'Istituto Mario Negri per via informatica, ed inseriti in uno specifico database su cui furono intraprese le analisi statistiche attraverso il package di analisi statistica SAS (Statistical Analysis System) versione 9.1.

Il database che ne nacque fu molto esteso e permise di eseguire un elevato numero di analisi, da cui derivarono alcune pubblicazioni (3-6); inoltre, fu eseguita una serie di sottoanalisi, relative a specifiche subpopolazioni di pazienti o a specifici aspetti inerenti il dolore, tra le quali quella relativa all'assessment del dolore e agli strumenti usati a tale scopo.

Si ricorda che ogni paziente reclutato riceveva 5 visite mediche, quella basale e, a seguire, una visita alla settimana fino alla conclusione dei 28 giorni previsti di follow-up. Per quanto riguardava la valutazione del dolore, in ogni visita venivano eseguite 9 diverse misure consistenti in:

5 misure di intensità del dolore, relative a

- il peggior dolore provato (worst pain)
- il dolore più lieve (lightest pain)
- il dolore medio (average pain)
- il dolore "attuale", cioè al momento della visita (actual pain)
- il dolore "complessivo", misura derivata dalla somma delle 4 precedenti (overall pain).

Tutte queste misure erano ottenute applicando una scala numerica (NRS: Numerical Rating Scale) da 0, pari a nessun dolore, a 10, corrispondente al più forte dolore che si possa immaginare. Le prime tre misure erano riferite agli ultimi 7 giorni precedenti la visita in corso.

Una misura di sollevio dal dolore attuata attraverso la

- "pain relief scale" in cui il malato esprimeva, in termini percentuali, quanto il suo dolore era calato dalla precedente visita per effetto della terapia ricevuta (da 0%, pari a nessun sollievo, a 100% in caso di totale sollievo).

Due misure di soddisfazione consistenti in

- Grado di soddisfazione del paziente specificamente riferito ai trattamenti analgesici ricevuti. Tale misura veniva effettuata per mezzo di una scala numerica ordinale variabile da 1 (completamente soddisfatto) a 6 (completamente insoddisfatto).
- Grado di soddisfazione del medico curante relativamente ai risultati, a sua stima ottenuti, con il trattamento analgesico impostato al paziente, misurato con identica scala.

Una misura di qualità di vita riferita al paziente,

- consistente in una valutazione complessiva di tale qualità e, quindi, non solo

riferita al dolore ma alla situazione generale del malato. La misurazione veniva attuata con una scala numerica ordinale variabile da 1 (la massima qualità di vita) a 7 (la peggiore qualità di vita).

A ben osservare, le prime 5 misure (d'intensità del dolore) e la sesta (di sollievo dal dolore) sono tutte inerenti l'entità del dolore provato, ovvero rivolte a misurare "quanto" dolore c'è in un determinato periodo di tempo (misura della quantità del dolore esistente) o non c'è più (quantità di dolore ridotto o annullato per effetto della terapia). Tutte e sei le misure esprimono quindi una quantità di dolore, seppure in modi diversi. Le ultime tre misure, invece, hanno un altro significato facendo riferimento non tanto alla quantità del dolore bensì al livello di soddisfazione per i trattamenti ricevuti (misura, comunque, indiretta del dolore), o una stima del livello della propria qualità di vita, misura ancor più indiretta, se riferita al dolore, in quanto condizionata da una notevole serie di altri variabili (condizioni fisiche, coscienza della propria malattia, stati psicologici, interazione e comunicazione con gli altri, aspettativa di vita e paura di morire). Queste ultime variabili, però, possono essere considerate degli indicatori esterni in qualche modo correlati al dolore e al suo trattamento, in particolare il grado di soddisfazione del paziente per le cure analgesiche ricevute. In tal modo è possibile confrontare l'entità effettiva del dolore provato con il livello di soddisfazione per il trattamento ricevuto, creando le basi per una serie di successive valutazioni tra cui, ad esempio, il livello di dolore a cui corrisponde lo spartiacque tra soddisfazione e insoddisfazione per il trattamento ricevuto.

Come si comportano le nove misure del dolore utilizzate nella ricerca

Come primo passo abbiamo pensato di tabulare le nove misure adottate per valutare direttamente e indirettamente il dolore, descritte prima. La Tabella 1 riporta i dati ottenuti. Come si può vedere, per ogni misura sono stati riportati i valori medi relativi alla popolazione di 1.461 malati che hanno concluso l'intero periodo di follow-up. Oltre alla media aritmetica sono riportati i valori di dispersione dalla media (deviazione standard). Tali dati riguardano esclusivamente i valori riscontrati alla visita basale e al 28° giorno. A seguire viene mostrata la differenza tra il valore di arrivo e quello di partenza e relativi intervalli di confidenza al 95%. In seguito viene espresso il valore di p-value che rappresenta il livello di significatività statistica delle differenze riscontrate (in questo caso tra i valori di arrivo e di partenza delle varie misure del dolore; in sostanza i delta). Si ricorda che, convenzionalmente, la

Tabella 1 - Valori iniziali e finali riguardanti le misure del dolore testate in una ricerca che includeva 1461 pazienti oncologici.

Misure	basale	giorno 28	delta	95%	CI-delta	p-value	Effect size
Dolore peggiore	6.8 (2.3)	4.9 (2.5)	- 1.9	-2.0	-1.7	< 0.0001	0.84
Dolore minore	2.6 (2.0)	1.8 (1.8)	- 0.8	-0.9	-0.7	< 0.0001	0.38
Dolore medio	4.4 (2.0)	3.1 (2.0)	- 1.3	-1.5	-1.2	< 0.0001	0.67
Dolore attuale	3.4 (2.7)	2.2 (2.1)	- 1.2	-1.3	-1.0	< 0.0001	0.43
“Overall pain”	4.3 (1.9)	3.0 (1.8)	- 1.3	-1.4	-1.2	< 0.0001	0.69
Sollievo dal dolore	55 (27)	67 (23)	12	10	14	< 0.0001	0.45
Soddisfazione del medico	3.4 (1.4)	4.2 (1.0)	0.8	0.7	0.9	< 0.0001	0.59
Soddisfazione del paziente	3.5 (1.4)	4.1 (1.1)	0.6	0.5	0.7	< 0.0001	0.44
Qualità di vita	3.8 (1.4)	4.3 (1.4)	0.5	0.4	0.6	< 0.0001	0.35

differenza viene considerata significativa se il p-value è uguale o inferiore a 0.05, valore convenzionale di rischio nel rifiutare l’ipotesi di uguaglianza quando questa invece è vera.

Si potrà notare in tabella i valori decisamente significativi del p-value, indice di una forte misura dell’effetto che viene sintetizzata dalla colonna *Effect size* (ES), il quale, in quanto valore adimensionale, permette un rapido confronto tra misure anche in presenza di differenti unità di misura. Va inoltre detto che valori di p-value così significativi sono anche dovuti alla elevata numerosità della popolazione studiata. In termini più formali, l’*Effect size* sta ad indicare quante volte la media aritmetica, per una determinata variabile, sta nella sua deviazione standard e quindi esprime l’entità dell’effetto se rapportato alla variabilità della misura stessa. Più alto è il suo valore, più elevata è la dimensione dell’effetto anche in rapporto alla precisione della misura adottata.

Inoltre, dai dati mostrati in tabella, si possono fare altre considerazioni: ogni misura del dolore tende a diminuire nel tempo e, simmetricamente, il sollievo dal dolore tende ad aumentare. La variabile derivata in fase di analisi “overall pain” calcolata come media aritmetica tra i dolori espressi direttamente dal paziente nel questionario, è quasi sovrapponibile al dolore medio in termini di valori assoluti, di deviazione standard, di delta e di ES. Si può quindi dedurre che la valutazione del dolore medio provato nei 7 giorni precedenti dia già una risposta che non necessita di ulteriori elaborazioni matematiche. Sempre dalla tabella si deduce che ogni differenza tra basale e finale riscontrata all’interno delle singole misure è statisticamente significativa con un ES particolarmente elevato (prossimo a 1.0) nel dolore peggiore e nel dolore medio mentre lo è di meno quando si utilizza il “dolore attuale”, ov-

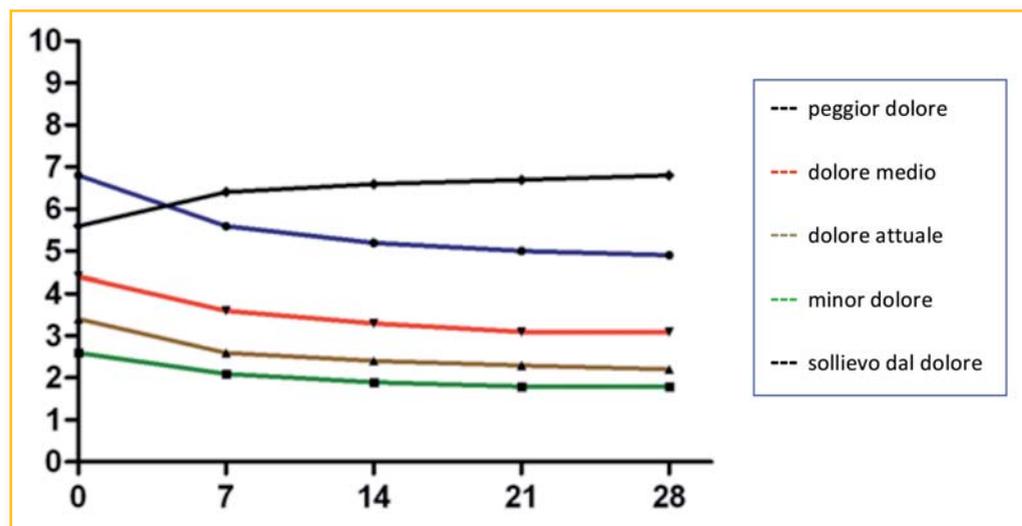


Figura 1 - Andamento delle 4 misure d'intensità del dolore e di quella di sollievo dal dolore relative a 1.461 pazienti oncologici, valutati in 5 tempi successivi.

vero quello misurato al momento della visita. In sostanza il dolore provato da una popolazione di pazienti tende ad avere variazioni simili tra loro anche se valutato con diverse misure del dolore. Tali misure, in sostanza, variano in modo coerente. La Figura 1 mostra tali variazioni.

A differenza di quanto riportato in Tabella 1, nella Figura 1 osserviamo le variazioni temporali dell'entità del dolore in tutti i tempi previsti dal protocollo. La rappresentazione grafica fornisce un'idea molto precisa dell'andamento, pressoché parallelo, delle curve relative alle differenti misure del dolore. Viene evidenziata l'uniformità e la congruenza tra loro delle misure, che differiscono solo in termini quantitativi, esprimendo diverse entità del dolore, con andamenti sovrapponibili a parte il *solievo dal dolore* il quale, coerentemente, tende ad aumentare. La conferma analitica della coerenza risultante dal grafico è stata ottenuta tramite l'indice Cronbach alpha (indicatore di omogeneità inter-item) con valori tutti superiori a 0.78 (7). Una seconda valutazione per indagare la natura di queste variabili riguarda l'entità dell'associazioni tra tutte queste misure, in altre parole osservare quanto esse si muovono in sincronia una con l'altra.

Prendendo il coefficiente di correlazione (che misura la forza di associazione tra due variabili con range variabile da zero, quando le due misure variano in maniera totalmente indipendente una dall'altra, a uno, quando la correlazione è totale) come indice di associazione tra tutte le coppie di variabili, come mostrato nella Tabella 2,

Tabella 2 - Matrice di correlazione tra le misure più rilevanti adottate.

	Dolore peggiore	Dolore minore	Dolore attuale	Dolore medio	Sollievo dolore
Dolore peggiore	1.00000	0.58926	0.57571	0.82177	-0.49823
Dolore minore	0.58926	1.00000	0.70262	0.77935	-0.55725
Dolore medio	0.57571	0.70262	1.00000	0.71639	-0.57046
Dolore attuale	0.82177	0.77935	0.71639	1.00000	-0.59804
Sollievo dolore	-0.49823	-0.55725	-0.57046	-0.59804	1.00000

si può notare a livello generale una forte relazione (con un valore decisamente elevato tra il dolore peggiore ed il dolore medio), dimostrazione che tutti questi indicatori sono tra loro decisamente correlati.

All'opposto, se avessimo trovato una decisa indipendenza di "comportamento", tra i vari fattori, questo non ci avrebbe fornito spunto per poter andare avanti in quello che ci proponevamo: ricerca della linea di confine nella scala di misurazione del dolore che possa fungere da spartiacque tra azione analgesica efficace ed inefficace utilizzando, come strumento di riferimento, il passaggio tra soddisfazione ed insoddisfazione.

Dopo queste iniziali considerazioni, si potrebbe dedurre che ogni misura del dolore correla fortemente con le altre e che le varie misure potrebbero anche essere interscambiabili.

Per quest'ultimo punto la realtà dei fatti, però, non sta del tutto in questi termini. Intanto è evidente che i valori quantitativi delle varie misure sono diversi: ad esempio, come è osservabile nella Tabella 1, il dolore peggiore varia da 6.8 a 4.9 in 28 giorni, mentre il dolore medio da 4.4 a 3.1 e il minor dolore da 2.6 a 1.8. Se si deve prendere una decisione terapeutica relativa a come intraprendere o variare uno schema di trattamento antalgico, o se si deve valutare l'impatto che una terapia già intrapresa sta ottenendo, a quale tra questi valori è più utile fare riferimento?

Tali misure, inoltre, potrebbero esprimere e contenere diversi aspetti clinici insiti nel dolore provato dal paziente?

Ciò che va fatto, a questo punto, è capire che cosa "sta dietro" a ognuna di queste misure e a che cosa possono servire. In termini esemplificativi, che informazioni può dare la misura del dolore più leggero? E ancora, che peso può avere il dolore attuale ai fini della decisione su come impostare uno schema di terapia del dolore? Tra dolore medio e dolore peggiore provato in un periodo precedente alla visita, quali informazioni si possono ottenere dall'una e dall'altra delle due misure? Si cercherà, ora, di dare alcune risposte alle domande sollevate.

La prima riguarda il "**dolore attuale**". Questa misura del dolore consiste nella va-

lutazione fatta da un operatore sanitario a contatto diretto col malato e riferita al dolore provato in quel preciso istante. La situazione appena descritta potrebbe indurre condizionamenti nel giudizio del malato, dovuti alla presenza del medico o dell'infermiere, tra i quali, in particolare, l'effetto tranquillizzante dovuto alla circostanza. Ne potrebbe derivare una tendenza a sotto-stimare il dolore effettivamente provato o la preoccupazione di non drammatizzare la propria situazione agli occhi dell'operatore: reazioni che riflettono la personalità del malato e il livello di comunicazione, interazione e feeling con il curante. Un secondo aspetto, forse ancor più rilevante, è che una misurazione istantanea del dolore esprime la situazione presente in quel momento ma non dà informazioni su possibili variazioni avvenute nel tempo. Solo in caso di dolore estremamente stabile la misurazione del dolore attuale può essere rappresentativo del dolore provato in generale dal malato nel corso di una giornata. Ma tale condizione di stabilità è abbastanza rara; nella maggior parte dei casi è invece presente un dolore variabile, la cui intensità oscilla nel corso della giornata. In più, nel 50% circa dei casi, come riportato in letteratura (8-10), sul dolore di base si sovrappongono episodi dolorosi acuti (breakthrough pain, BTP). È chiaro, allora, che il dolore attuale può fotografare situazioni dolorose momentanee ma non può essere rappresentativo del dolore complessivo giornaliero e non dà, inoltre, informazioni sulle sue variazioni. Per le due ragioni esposte sopra diventa allora difficile formulare un programma di trattamento del dolore di base (ATC) sulla base di una o isolate misurazioni del dolore "attuale". Aneddoticamente, non è insolita la situazione in cui un clinico visita il suo paziente durante la mattina, riscontrando un dolore di bassa intensità presente in quel momento e definendo, di conseguenza, una terapia adeguata alla situazione, per poi essere chiamato durante il pomeriggio in quanto il dolore è diventato assai più consistente.

In sostanza, il dolore attuale lascia aperti alcuni dubbi sia su possibili condizionamenti nel fornire l'informazione da parte del paziente sia sulla scarsa generalizzabilità dell'informazione raccolta al dolore complessivamente provato.

Le considerazioni appena fatte inducono a pensare che per raccogliere informazioni utili e significative al fine di prendere decisioni terapeutiche è più utile fare riferimento ad altre misure del dolore che riguardano non una situazione istantanea ma coprono un determinato periodo di tempo: in tal caso, al momento della visita, verrà chiesto al malato di fare una valutazione di quanto accaduto in termini di dolore nelle ultime 24 ore o negli ultimi 7 giorni. La lunghezza dell'intervallo di tempo su cui porre l'attenzione del malato è stata dibattuta dagli esperti che hanno espresso pareri favorevoli ad entrambe le proposte appena esposte. Recentemente, nella *conference* organizzata a Milano, descritta nel quarto capitolo, tra i maggiori esper-

ti mondiali del settore, è prevalsa l'opzione del riferimento agli ultimi 7 giorni. Questo metodo è rivolto ai malati portatori di dolore da cancro, ma potrebbe essere allargato ad altri tipi di dolore cronico. In più, potrebbe coincidere con la cadenza, almeno settimanale, delle visite programmate. Ciò non toglie che l'intervallo di tempo a cui riferire la valutazione del dolore non è un parametro rigido e può essere elasticamente modulato in base alle circostanze cliniche e organizzative dei singoli casi.

Fatte queste premesse, le misure a disposizioni più attendibili sono quelle relative al peggior dolore, a quello medio e al minor dolore provato dal paziente.

Si può incominciare considerando quali informazioni derivino dalla misurazione del **“dolore più lieve”** provato da un malato, ad esempio nei 7 giorni precedenti la visita. Apparentemente tale misura del dolore può sembrare poco rilevante. Nessun medico prenderebbe decisioni basandosi solo sul dolore più lieve, in quanto tale misura taglia fuori le situazioni più gravi. Sembrerebbe insomma una misura poco utile mentre, valutando con più attenzione, fornisce un'indicazione importante sotto il profilo clinico. Quando si chiede a un paziente di dare un valore, attraverso la NRS, al dolore più lieve avvertito, la risposta talvolta è 0 (zero): ciò significa che per un certo periodo si è trovato in una situazione di totale assenza di dolore; se la risposta è diversa da 0 ne deriva, invece, che il dolore poco o tanto è sempre presente. Questa non è una differenza irrilevante per il malato. Nel primo caso, poi, si può porre una domanda supplementare relativa al numero di ore, nel corso della giornata, in cui il dolore è pari a zero. Raggiungere una situazione di **“dolore zero”** può diventare, allora, un obiettivo terapeutico importante, così come l'aumento del periodo di tempo in cui sussiste questa condizione.

Oltre a questo aspetto, la valutazione del minor dolore provato può anche essere utile per valutare la distanza tra i valori del peggiore e del minor dolore. Una distanza molto vicina fa supporre un dolore piuttosto stabile e caratterizzato da piccole oscillazioni d'intensità e dalla assenza di episodi di BTP; e viceversa. In altri termini se il dolore minimo è 2 e il massimo è pari a 4, possiamo dedurre che la situazione è abbastanza stabile e sotto controllo. Se il dolore minimo è 5 e il massimo è 7, capiamo che il dolore è abbastanza stabile ma non sotto controllo. Se, poi, il dolore minimo è 2 e il massimo è 8, si deduce che il dolore non è stabile e non è ben controllato.

Ecco allora che diventa importante considerare anche altre misure del dolore. Il **“peggior dolore”** e il **“dolore medio”** provati dal paziente in un periodo antecedente la visita, ad esempio riferiti agli ultimi 7 giorni o alle ultime 24 ore, forniscono le informazioni supplementari di cui si ha bisogno.

Che il valore attribuito dal paziente al **“peggior dolore”** si riferisca alla punta più elevata d'intensità dolorosa esperita è evidente; ma, a livello interpretativo, che cosa indica un worst pain particolarmente elevato? Può segnalare una situazione di dolore complessivamente molto elevato e mal controllato dove tutte le misure del dolore sono di grado ingente (Figura 2). Questo modello di dolore è caratterizzato dalla presenza di un certo grado di variabilità in assenza, però, di un quadro di BTP.

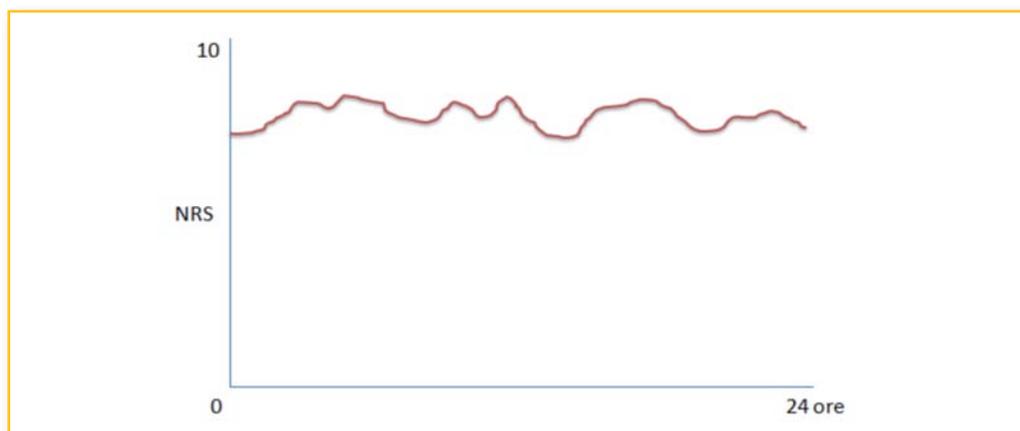


Figura 2 - Modello di dolore “oscillante” spostato, in questo caso, verso valori elevati d'intensità.

Potrebbe, invece, indicare la presenza di punte di dolore molto elevato in un quadro di grande variabilità e instabilità dell'intensità dolorosa, dove sono identificabili episodi dolorosi acuti e intensi, riconducibili a un quadro di BTP (Figura 3).

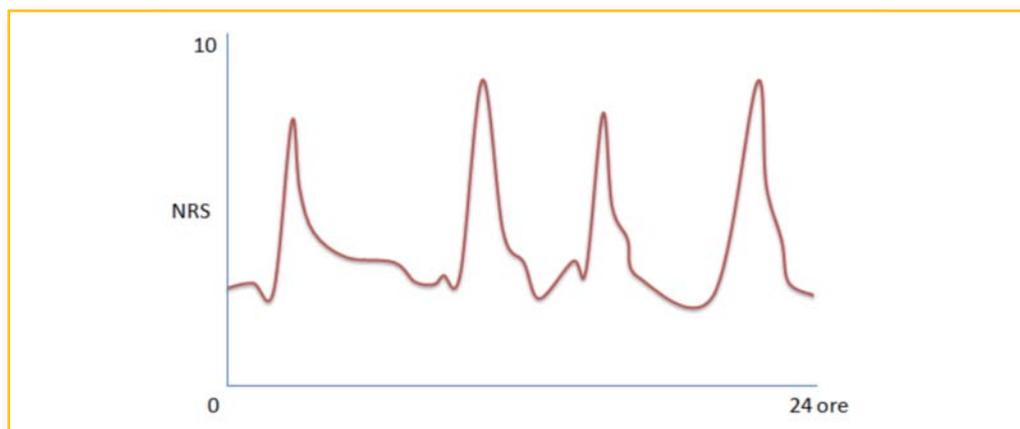


Figura 3 - Modello caratterizzato da un dolore di base moderato con presenza di BTP.

Nei due modelli raffigurati, alla domanda relativa al peggior dolore provato, il paziente risponderà indicando valori intorno a 8-9, ma le due situazioni cliniche sono assai diverse e necessitano di differenti approcci terapeutici.

Ancora una volta emerge l'utilità di confrontare le tre misure di dolore (peggiore, medio e minore), perché in questo modo ci si avvia a comprendere a quale "modello" di dolore ci si trova davanti. Le immagini presentate differiscono soprattutto per la loro morfologia, che permette di differenziare un dolore oscillante da un dolore di base su cui s'innestano episodi di BTP. In ambito clinico, al letto del malato, non vengono disegnati grafici, ma vale la descrizione che fa il paziente della propria esperienza dolorosa e i valori delle misure del dolore che vengono richiesti. Nel primo caso descritto ci saranno, probabilmente modeste differenze d'intensità tra dolore peggiore, medio e minimo; nella seconda situazione tali differenze saranno molto più marcate, con delta nell'ordine di diversi punti. Tutto ciò perché è proprio l'episodio di BTP che raggiunge in genere valori molto elevati distaccandosi in modo netto dal dolore di base presente al di fuori degli episodi.

Nella ricerca che abbiamo condotto emerge in modo chiaro che i soggetti affetti da BTP presentano valori di peggior dolore più elevati rispetto ai soggetti non affetti (Tabella 3).

Tabella 3 - Media e deviazione standard di "peggiore dolore", in pazienti con e senza BTP, al giorno 0 e 28.

PEGGIOR DOLORE NEGLI ULTIMI 7 GIORNI	VISITA BASEALE	VISITA AL GIORNO 28
Pazienti senza BTP	6.3 (2.4)	4.5 (2.4)
Pazienti con BTP	7.3 (2.0)	5.2 (2.4)

Si deduce che all'inizio dell'osservazione i pazienti con BTP presentano mediamente un punto in più di dolore peggiore rispetto ai malati senza BTP: in termini percentuali la differenza è vicina al 15%. Si deduce anche che, dopo 28 giorni di trattamento, i valori del dolore peggiore diminuiscono in entrambe le sottopopolazioni, ma permane una differenza media di 0.7 punti che, percentualmente, si attesta sempre intorno al 15%. Nella sostanza, i soggetti con BTP provano un peggior dolore superiore del 15% rispetto ai pazienti senza, indipendentemente dal fattore tempo, dall'entità del dolore e dai trattamenti ricevuti. La valutazione del peggior dolore è quindi rilevante ma non sufficiente, da sola, a fare diagnosi di BTP. Il medico deve essere preparato a fare questa diagnosi attraverso valutazioni anamnestiche (ad esempio, la presenza di metastasi ossee o di situazioni subocclusive viscerali)

insieme a domande mirate da porre al proprio paziente (riconoscimento del carattere di “episodio acuto”, numerosità giornaliera degli episodi, tempo d’insorgenza, possibili fattori scatenanti, durata degli episodi, ripetitività degli stessi). E, naturalmente, entità del dolore durante gli episodi. Si ritorna sul tema della misurazione dell’intensità dolorosa per sottolineare un aspetto finora non indagato e non presente nei lavori pubblicati: se chiedessimo a un paziente di definire il punteggio del dolore provato nei singoli episodi dolorosi accaduti nel corso di una giornata (annotandoli, ad esempio, su un apposito diario) e, parallelamente, chiedessimo durante la visita settimanale programmata, di fornirci il dato del peggior dolore provato nelle ultime 24 ore arriveremmo ad avere gli stessi valori? Potrebbe anche darsi che una stima complessiva del peggior dolore su un arco di tempo non coincida in pieno con il dolore riferito subito dopo la fine di un episodio. In sostanza, non è possibile al momento sostenere che il valore di peggior dolore riferito dal malato a un determinato periodo pregresso corrisponda all’intensità massima provata dallo stesso durante il più grave degli episodi di BTP accaduti. Quindi, è vero che il “peggior dolore” in strada verso la diagnosi di BTP ma non si può affermare che dia una stima certa dell’intensità dolorosa provata all’apice dell’episodio.

Rimane da valutare l’importanza e il significato della misurazione del “dolore medio” provato dal malato e riferito a un periodo di tempo antecedente la visita. A rigor di logica, tale misura dovrebbe esprimere il valore che si colloca a metà tra il minimo e il massimo dolore percepito nel periodo in esame. Ma il malato non è un computer e, come emerso dall’elaborazione dei dati della ricerca, il collocamento del dolore medio non avviene a metà strada tra i due estremi. La Figura 4 illustra l’aspetto appena descritto.

Come si vede, il dolore medio, in tutti i tempi, si colloca più vicino al dolore minimo che a quello massimo in un rapporto di circa 3:2. Il passare del tempo e l’effetto delle terapie applicate non cambiano questo rapporto. Si può dare solo un’opinione a questo fatto, pensando che nel giudizio di una persona affetta da dolore cronico, il dolore massimo si distacchi maggiormente dall’impressione media di dolore proprio perché dovuto a momentanee oscillazioni verso l’alto o a picchi, molto acuti ma di breve durata, tali da non condizionare in modo rilevante il giudizio sul dolore medio provato. I picchi dolorosi hanno meno impatto nella valutazione globale dell’esperienza dolorosa vissuta. Questo sbilanciamento, però, può anche essere utile al fine del giudizio e della decisione terapeutica da parte del medico. Infatti, tornando alla domanda sulle indicazioni che il dolore medio può dare, emerge l’idea che si tratti del valore che dovrebbe meglio indicare la scelta dei farmaci per trattare il dolore di base provato dal malato. Il trattamento in questione, per in-

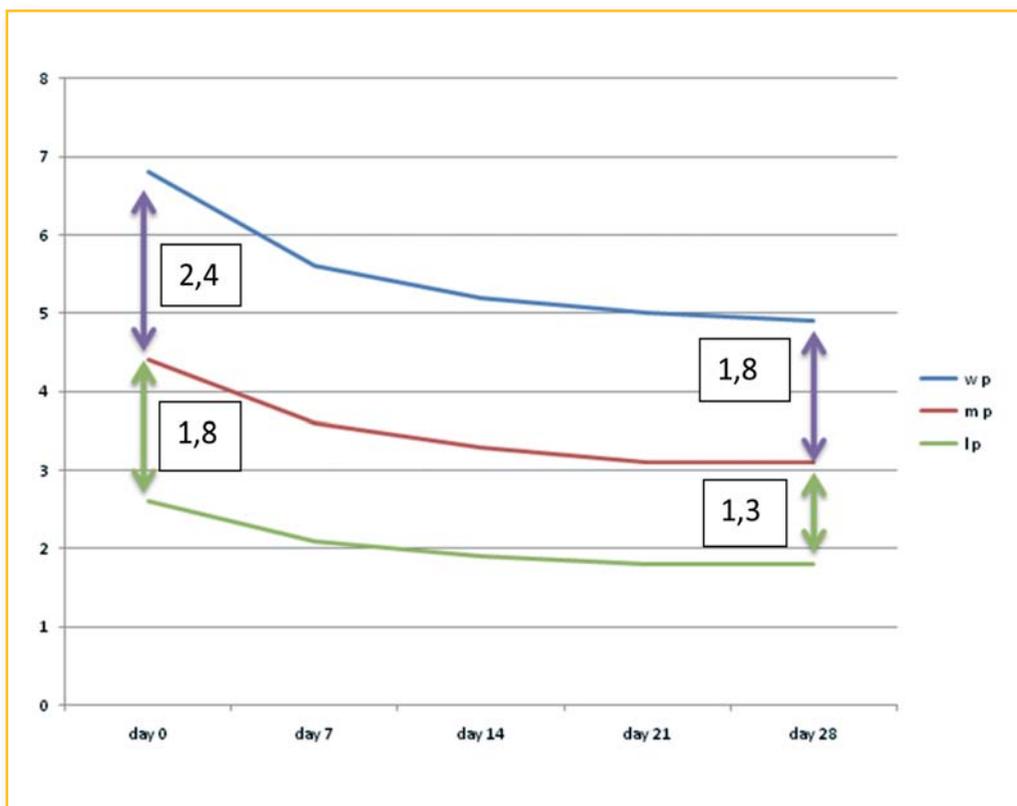


Figura 4 - Andamento del dolore peggiore, medio e minore nei 5 tempi previsti dall'analisi e valore delle "distanze" tra le varie misure riscontrate al tempo basale e finale.

tendersi, è quello definito *"around the clock"* (ATC), cioè che copre il dolore 24 ore su 24, ispirandosi ai dettami della scala analgesica del W.H.O. Attualmente, ad esempio, si ritiene che qualora il dolore medio in un paziente oncologico abbia un valore pari o superiore a 4, sia opportuno iniziare il 3° scalino (oppioidi forti). Tale passaggio può essere immediato se il malato, appena entrato in un sistema di cure palliative, presenta fin dall'inizio valori di dolore medio così elevati, o secondario a un percorso pregresso, che ha già incluso il 1° e 2° scalino, nel momento in cui, dopo un periodo di trattamento di 2° scalino, il dolore aumenta e raggiunge il cut-point appena descritto. Ciò che cambia è solo il dosaggio dell'oppiode maggiore che s'intende usare: nei soggetti che entrano direttamente nel 3° scalino (oppioidi-naïve) la dose giornaliera di partenza è più bassa e va, in genere, titolata.

In ogni caso la misurazione corretta del dolore rappresenta la base per l'impostazione della terapia.

Conclusioni e suggerimenti

Tutto quanto è stato esposto in questo capitolo si riferisce alla misurazione della principale variabile del dolore: l'intensità. In più, l'analisi presentata, derivante dallo studio condotto dal Mario Negri, concerne il dolore nei pazienti oncologici, anche se alcuni dati e considerazioni emersi possono essere esportati anche ad altre tipologie di dolore cronico.

Riassumendo gli aspetti principali e cercando di tradurli, in termini puramente indicativi, nell'esercizio delle attività cliniche, i punti salienti sono:

- Tra i vari strumenti di misurazione disponibili quello prevalentemente suggerito dagli esperti nel settore è la **scala numerica** (NRS) da 0 a 10.
- Per quanto riguarda il periodo di tempo a cui va riferita la valutazione, si ritiene poco influente la misura del dolore attuale mentre appaiono importanti le valutazioni del **dolore medio, peggiore e minore** riferiti agli **ultimi 7 giorni** o, alternativamente, alle **ultime 24 ore**.
- Ne deriva che appare opportuno effettuare, in modo programmato, **almeno una valutazione settimanale** dell'intensità dolorosa, basata sulle tre misure. Naturalmente, le valutazioni possono essere più frequenti e, in tal caso, potrebbe essere sufficiente la misura del dolore medio.
- La valutazione delle tre misure in modo contemporaneo aiuta a **capire il modello di dolore** in atto nel paziente (stabile, o oscillante, o caratterizzato da dolore di base più episodi di BTP). Capire tale modello, non solo per mezzo delle misure ma anche attraverso un dialogo e la valutazione diagnostica con il malato, facilita l'assunzione delle decisioni terapeutiche.
- La misura del **dolore più lieve** va soprattutto associata all'obiettivo terapeutico di ottenere ore giornaliere a dolore zero (non sempre raggiungibile).
- Un'analisi attenta del **dolore peggiore** può aiutare a scoprire la presenza di BTP ma la diagnosi circostanziata va fatta anche attraverso altre valutazioni diagnostiche.
- Il valore del **dolore medio** dovrebbe sia determinare la necessità di cambiare scalino terapeutico (in particolare, di intraprendere i trattamenti di 3° scalino), sia d'impostare in base all'intensità emersa lo schema di terapia ATC.

Bibliografia

1. Hjemstad MJ, Gibbins J, Haugen DF, Caraceni A, Loge JH, Kaasa S. Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus. *Palliat Med.* 2008 Dec;22(8): 895-903.

2. Hølen JC, Hjermsstad MJ, Loge JH, Fayers PM, Caraceni A, De Conno F MD, Forbes K, Fürst CJ, Radbruch L and Kaasa S. Pain Assessment Tools: Is the Content Appropriate for Use in Palliative Care? *J Pain Symptom Manage* 2006; 6: 567-580.
3. Apolone G, Mangano S, Compagnoni A, Negri Emanuele, Mosconi P, Mannino S, Villa M, Zuccaro P, Cancer Pain Outcome Research Study Group. A multidisciplinary project to improve the quality of cancer pain management in Italy. Background, methods and preliminary results. *J Ambul Care Manage* 2006, 29: 332-341.
4. Apolone G, Bertetto O, Caraceni A, Corli O, De Conno F, Labianca R, Maltoni M, Nicora M, Torri V, Zucco F, Cancer Pain Outcome Research Study Group. Pain in cancer. An outcome research project to evaluate the epidemiology, the quality and the effects of pain treatment in cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2006 – www.hqlo.com/content/4/1/7
5. Apolone G, Corli O, Caraceni A, Negri E, Deandrea S, Montanari M, Greco MT, on behalf of the Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG) Investigators. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG). *British Journal of Cancer* 2009, 100, 1566-1574.
6. Apolone G, Corli O, Negri E, Mangano S, Montanari M, Greco MT. Effects of transdermal buprenorphine on analgesic and palliative outcomes in cancer patients. Results from the Cancer Pain Outcomes Research (CPOR) Study Group. *Clinical Journal of Pain* 2009, 25:671-682.
7. Cronbach L.J. Coefficient alpha and internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; Vol. 16, N. 3.
8. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer. An international survey. *Pall Med* 2004; 18: 177-183.
9. Davies AN, Vriens J, Kennet A, McTaggart M. An observational study of oncology patients. Utilization of breakthrough pain medication. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35, n.4: 406-411.
10. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.

Come valutare un'azione analgesica efficace o inefficace nella terapia antalgica

Oscar Corli, Mauro Montanari

L'obiettivo terapeutico del clinico che si occupa di terapia antalgica consiste nella riduzione o eliminazione del dolore percepito dal proprio malato. Per valutare il risultato ottenuto è necessario utilizzare uno strumento di misurazione dell'intensità del dolore (si veda il precedente capitolo), applicare questo strumento almeno all'inizio e alla fine del trattamento, e calcolare la differenza di intensità dolorosa nelle due fasi. Il giudizio sulla efficacia e qualità dell'intervento effettuato dipende dall'entità di tale differenza.

Se la differenza è zero (dolore rimasto immutato) o l'intensità è aumentata (peggioramento del dolore) ci si trova di fronte a un chiaro fallimento terapeutico. Il successo, viceversa, deriva da differenze che comportano una riduzione del dolore ma, come comprensibile, va graduato proprio in base all'entità della differenza. Una riduzione, ad esempio, del 10% è da ritenersi un risultato modesto; una diminuzione del 40% un buon successo terapeutico. Più in generale, è utile considerare a quali condizioni può essere ottenuto il successo terapeutico. In genere, un trattamento antalgico parte dalla somministrazione di almeno un farmaco a una determinata dose. Se questa impostazione riduce il dolore del 30%, e questo risultato permane invariato nel tempo, il successo è da considerarsi raggiunto in pieno. Se, invece, l'analgesia ottenuta è sempre pari al 30% ma per ottenerla e mantenerla si devono aumentare costantemente le dosi, col rischio di un parallelo aumento di tossicità, il successo è ugualmente presente ma comporta un "conto" da pagare. Se, oltre all'aumento della dose del farmaco, vanno aggiunti altri farmaci ausiliari per ottenere gli stessi risultati, il pegno è ancora più elevato. Ulteriormente peggio se l'analgesia inizialmente ottenuta va riducendosi nel tempo o, ancor più, se si vanifica del tutto. In sostanza, non esiste una situazione bianco/nero nella valutazione dei risultati ottenuti, ma una serie di situazioni intermedie che il clinico dovrà tenere in considerazione.

La misurazione del dolore come strumento di discriminazione tra efficacia e inefficacia dei trattamenti

Nel capitolo precedente si sono analizzate diverse misure d'intensità del dolore e si è cercato di arrivare a definire il significato collegato ad ognuna di tali misure, le scelte effettuabili al loro interno, le strategie connesse al loro impiego e le informazioni ricavabili, tutti aspetti che, nel loro insieme, contribuiscono sia a comprendere la quantità e, in parte, la qualità del dolore provato dal malato, sia ad aiutare nell'impostazione di uno schema terapeutico. Tutto ciò rappresenta la prima parte dell'intervento clinico che parte da un assessment accurato del dolore per arrivare a un processo decisionale sul trattamento da porre in essere.

Gli atti successivi sono orientati alla verifica dei risultati ottenuti con la terapia impostata: questo passa attraverso un nuovo assessment, che viene ripetuto sistematicamente nel corso del tempo. A seguire scatta un processo valutativo che riguarda il significato di "successo" (o insuccesso) ottenuto con la terapia in atto, da cui dipende la conferma o il cambiamento della stessa.

Il successo, al lato pratico, consiste nel raggiungimento di risultati da ritenersi utili e rilevanti; tali caratteristiche, nel caso del controllo del dolore, sono strettamente legate alla soddisfazione del malato nei confronti del trattamento ricevuto; tale soddisfazione, in genere, va in parallelo con l'ottenimento di un miglioramento/riduzione, opportunamente misurati, del dolore provato.

C'è, quindi, un forte legame tra il raggiungimento di un determinato outcome clinico e la soddisfazione del paziente. Poniamoci, a titolo esemplificativo, alcune domande:

- Con la terapia potremmo ottenere la riduzione di un punto del dolore: in senso stretto è un miglioramento ma tale riduzione è considerata soddisfacente dal punto di vista del malato? Forse no.
- Potremmo invece ottenere la riduzione di due punti: a questo punto diventa rilevante? Dipende da alcuni fattori: se i due punti sono riferiti al peggior dolore avranno un peso minore che se riguardano il dolore medio. Quindi, bisogna ritornare a considerare il risultato in funzione della misura del dolore scelta. Ancora: due punti potrebbero essere un ottimo risultato se il dolore di partenza è pari a 4. In questo caso il dolore percepito risulta dimezzato. Ma se il dolore di partenza è uguale a 9 potrebbe derivare che il calo di due punti sia ritenuto insoddisfacente.
- Queste ultime considerazioni ci inducono allora a pensare che il calo del dolore potrebbe essere valutato in termini percentuali e non assoluti, rispetto al va-

lore basale: procedendo in questo modo, la riduzione percentuale che rappresenta lo spartiacque tra la soddisfazione e l'insoddisfazione del malato dove si colloca? A un valore del 10%? del 30? del 50%? o a quale altro valore?

Come si vede ci sono i presupposti perché un corretto ri-assessment del dolore nelle visite successive alla prima possa condurre a valutare i risultati ottenuti dalla terapia impostata (successo/insuccesso). Un passaggio a questo punto indispensabile è l'analisi delle relazioni esistenti tra gli outcome del dolore (riduzione della intensità del dolore ottenuta) e il livello di soddisfazione del paziente.

Questo tipo di analisi è stato eseguito dal C.E.R.P. partendo dal database descritto nel precedente capitolo e riferito a una popolazione di 1.461 pazienti oncologici in fase avanzata di malattia neoplastica.

Metodologia dell'analisi

Con l'intento di esaminare la relazione tra la scala di soddisfazione del paziente e gli outcome del dolore è stata utilizzata una tecnica statistica di tipo descrittivo consistente nella stima puntuale, con media aritmetica e deviazione standard, dei valori di dolore registrati alle diverse visite (basale, più 4 visite successive a cadenza settimanale) e dei punteggi ottenuti da una scala di soddisfazione applicata negli stessi tempi. La scala utilizzata a tale scopo è stata una scala ordinale a 6 punti dove il valore 1 corrisponde alla situazione di "decisamente soddisfatto" e il valore 6 a "decisamente insoddisfatto".

Va sottolineato che la domanda posta ai malati per ottenere il loro giudizio di soddisfazione era formulata in questi termini: *"In generale, qual è il suo livello di soddisfazione nei riguardi della terapia che sta assumendo per il suo dolore?"*. L'aspetto importante è che, nella sua formulazione, la domanda era esplicitamente rivolta al grado di soddisfazione per il trattamento antalgico ricevuto e non creava potenziali confusioni su livelli di soddisfazioni generici o rivolti ad altri fattori. Va anche osservato che la scala è volutamente a 6 punti, risultando sbilanciata in quanto presenta 3 gradi di giudizio positivo (decisamente soddisfatto, molto soddisfatto, abbastanza soddisfatto), un grado di neutralità (né soddisfatto, né insoddisfatto) e 2 gradi di giudizio negativo (abbastanza insoddisfatto, decisamente insoddisfatto). Tale sbilanciamento si rifà a una tecnica utilizzata per ridurre la tendenza a posizionare il proprio giudizio a metà strada, come avverrebbe, ad esempio, in una scala a 7 punti, favorendo invece una scelta orientata verso la positività o la negatività della stima.

Tabella 1 - Variazioni % del grado di soddisfazione dei pazienti dal tempo basale al finale e media +/- deviazione standard.

GRADO DI SODDISFAZIONE	VALORI % AL TEMPO BASALE	VALORI % AL TEMPO FINALE
Decisamente soddisfatto (1)	7.89	10.32
Molto soddisfatto (2)	16.49	26.36
Abbastanza soddisfatto (3)	31.48	41.64
Né soddisfatto né insoddisfatto (4)	16.87	12.88
Abbastanza insoddisfatto (5)	18.60	7.61
Decisamente insoddisfatto (6)	8.58	1.20
Punteggio medio	3.5	2.8
Dev.St.	1.4	1.1
Mediana	3.0	3.0

Come prima cosa è stato valutato il livello di soddisfazione dei malati e il suo andamento nel tempo, senza correlazioni ad altri aspetti. La Tabella 1 mostra i risultati osservati.

Si osserva che nel corso dei 28 giorni di follow-up la soddisfazione dei malati, dovuta alle terapie nel frattempo impostate, è complessivamente migliorata. Infatti, tutte le voci che definiscono un livello positivo di soddisfazione incrementano, mentre le voci neutrali o negative si riducono. Viste però da un'altra angolatura, un qualsiasi tipo di miglioramento è stato osservato nel 48.57% dei casi, la mancanza di variazioni nel 31.17% e un qualunque tipo di peggioramento nel 20.26% delle situazioni. Se la valutazione del successo terapeutico si basasse specificamente sul dato della soddisfazione osserveremmo un 50% circa di buon esito, un 30% di non variazione e un 20% di insuccesso netto. Visti gli esiti in questi termini si arriverebbe ad esprimere un giudizio meno certo di raggiunta efficacia in quanto solo un malato su due ottiene un risultato positivo. Senza considerare che la positività, come si diceva all'inizio del capitolo, dovrebbe essere graduata.

Probabilmente la sola valutazione del grado di soddisfazione del malato fornisce un aspetto parziale dell'esito della terapia, così come potrebbe essere insufficiente il solo calcolo della differenza di punteggio del dolore. Quindi, ritornando a quanto già asserito, appare più attendibile un'analisi che consideri la relazione tra soddisfazione del malato e punteggio del dolore, cercando d'identificare di quanto deve cambiare questo valore (differenza d'intensità del dolore o PID: pain intensity difference) per ottenere uno switch dall'insoddisfazione alla soddisfazione. In sostanza, va identificato il cut-point che definisce tale switch e che dovrebbe diventare l'end-point da conseguire attraverso la terapia del dolore.

Dalla valutazione degli outcome agli endpoint di efficacia

Si sono appena usati due termini, oltretutto in lingua inglese, che necessitano qualche chiarimento.

Un tentativo di traduzione nella pratica del termine “endpoint” potrebbe essere: “il risultato finale atteso da un processo”. Nel nostro caso sarebbe il risultato finale atteso da un programma di terapia del dolore. Potrebbe consistere nell’abbassamento dell’intensità del dolore sotto un certo livello (ad esempio, portando il peggior dolore a ≤ 5 , o il dolore medio ≤ 4 a fine trattamento), tenendo conto quindi solo del valore assoluto dell’intensità dolorosa e non valutando differenze tra inizio e fine della terapia. Oppure potrebbe consistere nell’ottenere una PID, ovvero la differenza dell’entità del dolore iniziale e finale, pari a un certo valore (ad esempio, ridurre l’intensità del peggior dolore di almeno 3 punti o del dolore medio di almeno 2 punti). Questo secondo tipo di determinazione dell’endpoint riflette un processo dinamico in cui il fattore tempo, inteso come tempo di trattamento intercorso, gioca la sua parte. Di fatto, i due processi appena descritti indicano degli endpoints utili sia per la ricerca sia per la clinica, che si basano in entrambi i casi sull’individuazione di “cut-points”, da intendersi come valori di passaggio tra soggetti che hanno o non hanno risposto alla terapia. I cut-points sono quindi dei valori “spartiacque”. Una terza via per la identificazione degli endpoints, consiste nell’identificare dei valori percentuali di cambiamento del dolore: come già accennato, la scelta di un decremento assoluto dell’intensità dolorosa, come nel caso della riduzione di 2 punti del dolore medio citata sopra, non tiene conto del valore di partenza, che potrebbe essere 4 o 9. Due punti di differenza sono un forte decremento nel primo caso e modesto nel secondo. Una riduzione percentuale, rispetto ai valori di partenza, non cadrebbe in questo tipo di errore. Nel caso della riduzione di due punti la PID assoluta è sempre due punti ma la PID % è pari al 50% nel primo caso e a poco più del 20% nel secondo. L’analisi condotta dal C.E.R.P. è andata a valutare, partendo dalla correlazione tra variazioni dell’intensità dolorosa e soddisfazione del paziente, a che valore si può posizionare questo ultimo endpoint inerente un calo percentuale del dolore. Tramite un indicatore “esterno” al punteggio del dolore, come il grado di soddisfazione del malato per il trattamento antalgico ricevuto, si è cercato il cut-point che meglio discriminasse tra un’azione analgesica efficace e inefficace. Per arrivare a questo obiettivo ci si è avvalsi della tecnica della regressione logistica. Questa tecnica è simile all’analisi della regressione tra una variabile dipendente (variabile risposta) e una o più variabili indipendenti (variabili esplicative) con la differenza che essa permette di modellare relazioni che abbiano al loro interno anche variabili di tipo

dicotomico e/o ordinale. Inoltre la regressione logistica consente di ottenere le curve ROC (Receiver Operating Characteristic) le quali forniscono un valore discriminatorio tra i casi positivi e negativi (questo viene fatto calcolando la *statistica c*, detta anche *indice di concordanza*, che può variare da 0.5, nessuna discriminazione, a 1.0, perfetta discriminazione) (1).

Breve disamina sulle curve ROC

Un test diagnostico, per quanto preciso possa essere, presenta sempre un certo grado di fallibilità tale per cui alcuni soggetti potranno risultare falsamente affetti dalla patologia che il test vorrebbe diagnosticare (falsi positivi) ed altri soggetti risulteranno falsamente non-affetti da quella patologia (falsi negativi): si evince che più bassa è la proporzione di questi fallimenti più accurato è il test.

La misura della capacità di un test diagnostico a separare i soggetti malati da quelli non-malati (o quelli a rischio di malattia verso i non a rischio, come quando si considera, ad esempio, il livello del colesterolo plasmatico) si ottiene considerando contemporaneamente i criteri di *Sensibilità* e *Specificità*. La *Sensibilità* è intesa come la probabilità che il risultato del test sia positivo quando il soggetto è realmente malato (vero positivo), definendo la proporzione tra veri positivi e l'insieme dei veri positivi più i falsi negativi (ovvero l'intera popolazione malata): se tale rapporto è pari, ad esempio, al 90%, significa che il test individua 9 soggetti malati su 10 e quindi può essere definito sensibile. La *Specificità* è invece la probabilità che il risultato del test sia negativo quando il soggetto è effettivamente non-malato (vero negativo), definendo la proporzione dei veri negativi su tutti i soggetti non malati. In sostanza, si tratta di sensibilità nell'individuare correttamente i portatori di un tratto patologico e specificità nell'escludere i sani dai malati.

In genere, per definire la positività o la negatività di un test è necessario avere un valore di riferimento che distingua i soggetti patologici dai sani. Facili esempi sono applicabili nel caso in cui si utilizzi un test di laboratorio: se si definisce che il valore limite della creatininemia plasmatica, che distingue tra soggetti con funzionalità renale normale e alterata, è pari a 1,20 mg/dl, questo valore viene considerato il cut-point tra le due categorie di soggetti.

È, però, possibile che un test abbia una *sensibilità* tale da incappare nell'inconveniente di "reclutare" nel gruppo dei malati anche qualche soggetto che non lo è, oppure che il test abbia una *specificità* tale da non vedere annoverati nel gruppo dei malati alcuni soggetti che invece lo sono.

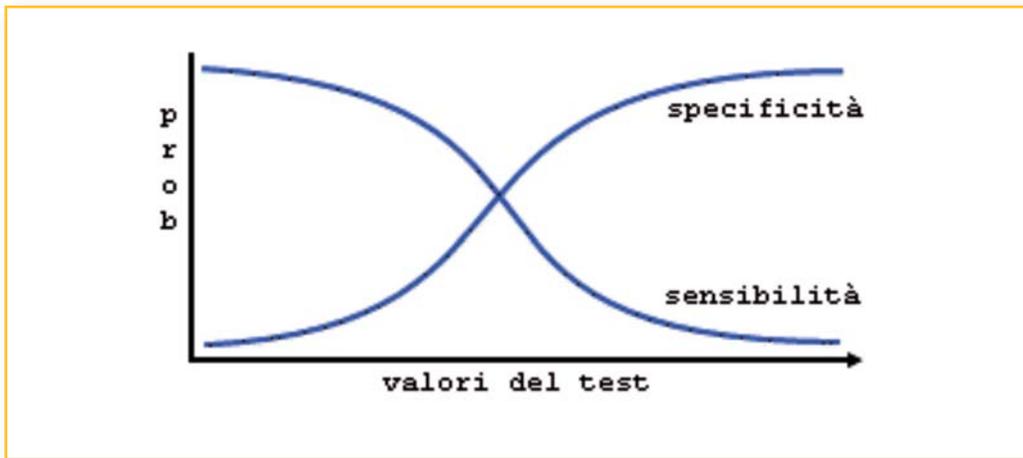


Figura 1 - Tipico andamento dei due criteri in riferimento ai valori di un test diagnostico dove si evidenzia il punto di massima discriminazione del test rappresentato dall'incrocio tra le due curve (cut-point).

Esiste quindi, fra tutte le possibili combinazioni, un punto di equilibrio in cui si ottiene la massima sensibilità associata alla massima specificità. Lo studio delle curve ROC tramite la regressione logistica permette di evidenziare questo cut-point (Figura 1).

A questo punto se calcoliamo i due criteri per ciascun valore del test diagnostico e li rapportiamo tra loro, otteniamo la relativa curva ROC che assume una forma simile a quella rappresentata nel grafico rappresentato in Figura 2, il cui valore di cut-point è il punto posizionato sulla punta estrema della "gobba" della curva (a livello analitico si ottiene il valore tramite l'indice di Youden: $J = \max [SE+SP-1]$, dove SE = sensibilità ed SP = specificità).

La retta diagonale tratteggiata rappresenta l'incapacità discriminante del test, per cui più lontana è la curva dalla retta più il test è un buon test.

Questa metodica è applicabile anche nel caso del dolore provato dal malato. Potremmo, ad esempio, empiricamente partire dal presupposto che il cut-point tra soggetti con dolore controllato e non controllato è pari a 5 su una scala numerica 0-10, e andare a verificare se questo cut-point è corretto oppure va posizionato su un altro valore (ad esempio, sul valore 4 o 6). Per verificare la giusta collocazione del cut-point si è deciso di correlare il passaggio tra soddisfazione e insoddisfazione del malato per il trattamento antalgico ricevuto ai valori di dolore, o di differenza di dolore (assoluta o percentuale) dopo un trattamento antalgico, applicando la tecnica delle curve ROC (2-6).

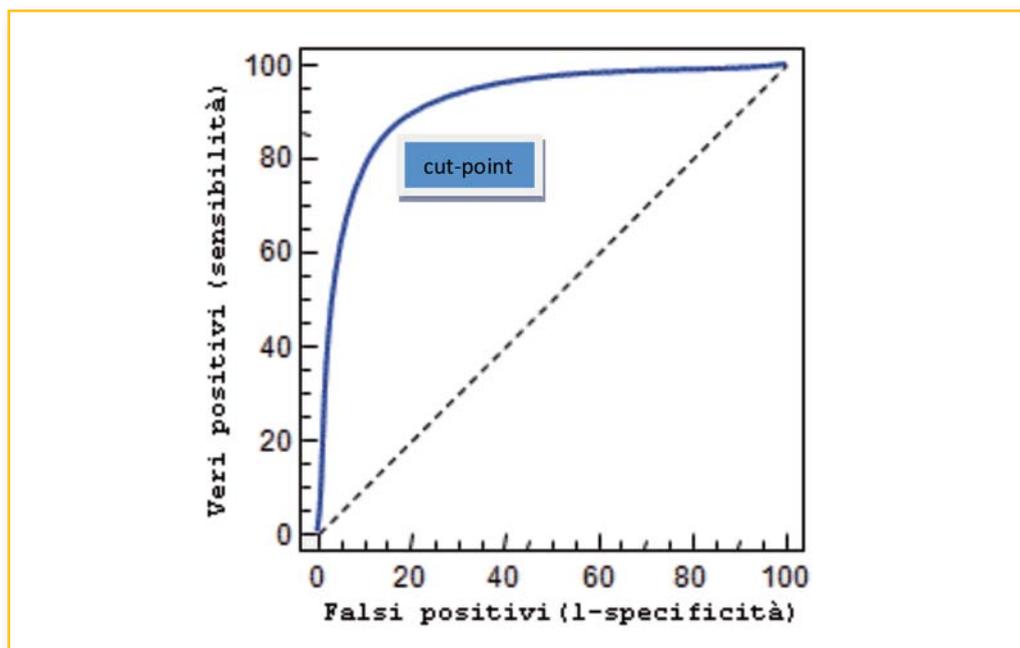


Figura 2 - Rappresentazione di una curva ROC e posizionamento del cut-point.

Risultati

Sono state costruite cinque curve ROC correlando la soddisfazione del paziente, il *Golden Standard*, e la riduzione del dolore (PID) utilizzando: il peggior dolore, il dolore medio, il dolore minore, il dolore attuale e l'overall pain (media dei 4 dolori precedenti) provati negli ultimi 7 giorni.

I risultati emersi sono illustrati nella Tabella 2 da cui è stata ricavata l'immagine grafica esplicitata in Figura 3.

Ogni cella di questa tabella mostra, per ogni valore di *delta del dolore* rapportato alla variabile *livello di soddisfazione* (golden standard), qual è la proporzione di soggetti che potremmo definire "*responder alla terapia antalgica*" (veri positivi, sensibilità) e la proporzione di soggetti che potremmo definire "*non-responder alla terapia antalgica*" (veri negativi, specificità).

Rapportando la sensibilità con il complementare della specificità, che nel nostro caso sono i soggetti "*falsamente non-responder alla terapia antalgica*" (falsi negativi, 1-specificità), costruiamo la corrispondente curva ROC. Il cut-off che stiamo cercando è la coppia di valori che corrisponde alla massima capacità discriminante che il *delta dolore* mostra nel dividere i responder dai non-responder alla terapia antalgica.

Tabella 2 - Tabella dei valori di sensibilità/specificità nella relazione tra le diverse misure di delta del dolore vs. livello di soddisfazione (evidenziate le coppie con il massimo livello di discriminazione).

Delta dolore	Dolore peggiore		Dolore medio		Dolore minore		Dolore attuale		Overall pain	
	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità
-10	0.00676	0.99830	0.00270	1.00000	0.00135	1.00000	0.00541	1.00000	0.00000	1.00000
-9	0.01757	0.99660	0.00405	1.00000	0.00270	0.99830	0.01486	0.99660	0.00135	1.00000
-8	0.02973	0.98810	0.00676	1.00000	0.00541	0.99830	0.03108	0.98980	0.00541	1.00000
-7	0.07432	0.97449	0.02568	0.99830	0.01081	0.99320	0.06216	0.98469	0.00946	0.99830
-6	0.15135	0.95238	0.05270	0.98639	0.03243	0.98299	0.11216	0.97449	0.03784	0.99660
-5	0.26216	0.91837	0.13514	0.96769	0.06757	0.97279	0.19324	0.95578	0.07432	0.98469
-4	0.39595	0.87755	0.24189	0.93197	0.14054	0.94388	0.31081	0.92517	0.17838	0.96599
-3	0.55270	0.78061	0.41351	0.84184	0.26757	0.90136	0.41892	0.86054	0.35676	0.90816
-2	0.69459	0.64966	0.60541	0.72619	0.43784	0.81973	0.54595	0.77381	0.55135	0.81633
-1	0.81757	0.48639	0.78649	0.54082	0.63378	0.62925	0.67838	0.62245	0.69189	0.70238
0	0.92162	0.29252	0.91486	0.31122	0.86081	0.33844	0.87432	0.36565	0.87838	0.39796
1	0.96757	0.17347	0.96216	0.18197	0.93919	0.20918	0.95135	0.22959	0.96757	0.20408
2	0.97973	0.10204	0.98243	0.07993	0.97297	0.11054	0.97432	0.15476	0.98378	0.09864
3	0.98919	0.04932	0.99189	0.04422	0.98514	0.05102	0.98919	0.09864	0.99189	0.04422
4	0.99595	0.02041	0.99459	0.01871	0.99865	0.03231	0.99324	0.05442	0.99865	0.01531
5	0.99730	0.00850	0.99865	0.00340	0.99865	0.01361	0.99730	0.02551	1.00000	0.00680
6	0.99730	0.00510	1.00000	0.00170	1.00000	0.00510	0.99865	0.00680	1.00000	0.00170
7	0.99865	0.00340	1.00000	0.00000	1.00000	0.00170	0.99865	0.00340	1.00000	0.00000
8	1.00000	0.00170	1.00000	0.00000	1.00000	0.00000	0.99865	0.00000		
9	1.00000	0.00000	1.00000	0.00000	1.00000	0.00000	1.00000	0.00000		
10	1.00000	0.00000	1.00000	0.00000	1.00000	0.00000	1.00000	0.00000		

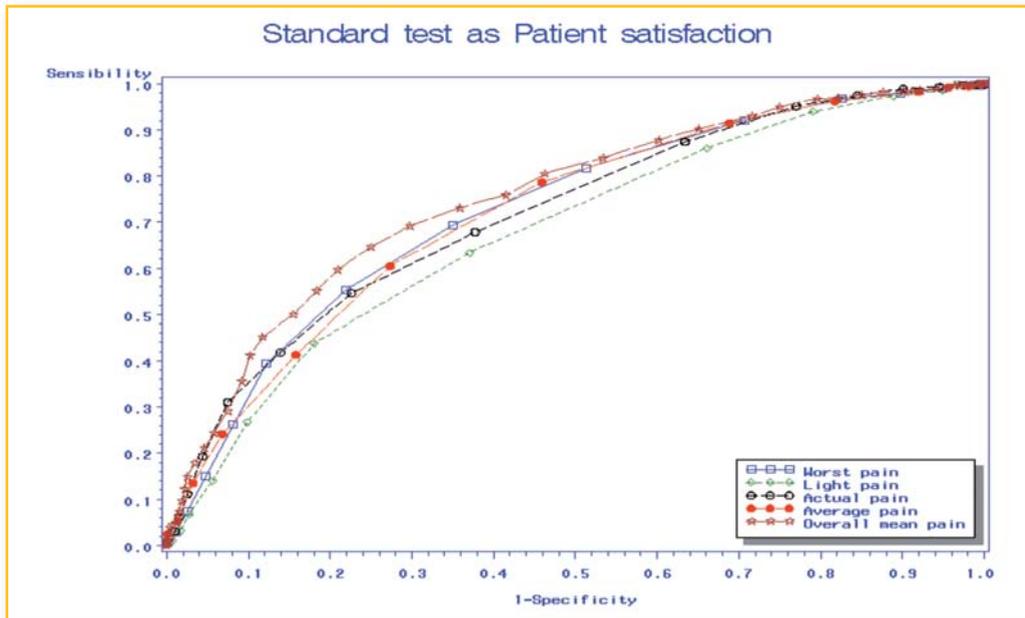


Figura 3 - Correlazioni, mediante curve ROC, tra 5 misure del dolore e il grado di soddisfazione dei pazienti per il trattamento antalgico ricevuto, relativamente al delta tra visita basale e al giorno 28, in una popolazione di 1.461 malati oncologici.

Da questa immagine si vede che tutte le misure del dolore utilizzate consentono di definire un certo grado di correlazione con la soddisfazione dei malati e che, a esclusione dell'overall pain che è di poco la misura più efficace ma è un artefatto della ricerca, e il dolore minimo che è la meno efficace, le altre misure, con particolare riferimento al dolore medio e al peggiore, che sono stati suggeriti nel capitolo precedente come misure da adottare abitualmente nel monitoraggio di un malato, consentono correlazioni importanti. Rilevanti, soprattutto, sono i cut-points che derivano da queste correlazioni e che sono riportati in Tabella 3.

Tabella 3 - Valori di cut-points che meglio definiscono la riduzione assoluta di dolore peggiore e medio che si correlano con la soddisfazione del malato per la terapia antalgica ricevuta.

MISURE DEL DOLORE	CUT-POINTS CORRISPONDENTI AL MIGLIOR BILANCIAMENTO TRA SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ
Dolore peggiore	- 2 punti
Dolore medio	- 2 punti

Come si vede, in entrambi i casi, sia per il dolore peggiore che medio, il cut-point consiste in una riduzione assoluta di 2 punti tra tempo iniziale e finale del trattamento. L'aver definito questo cut-point significa che, se si guarda alla differenza assoluta, l'obiettivo terapeutico minimo considerato rilevante (soddisfacente) per il malato è il calo di 2 punti delle misure di dolore indicate.

Ma come è stato accennato, i cut-points che definiscono gli obiettivi terapeutici da conseguire possono anche fare riferimento o al raggiungimento di un valore assoluto lungo la scala 0-10 che deve essere ottenuto o superato a fine trattamento (il valore spartiacque tra mancato o ottenuto successo del trattamento), oppure a un determinato valore di calo percentuale dell'intensità del dolore tra inizio e fine della terapia. Nella Figura 4 sono illustrate le curve relative a questi aspetti.

Anche in questo caso le tre curve esprimono una correlazione con il grado di soddisfazione dei pazienti. Analogamente a quanto eseguito precedentemente, anche in questo caso si è proceduto a cercare i cut-points derivanti dalle curve, che sono espressi nella Tabella 4.

Conclusioni e suggerimenti

Nel precedente capitolo si erano esaminate diverse misure del dolore finalizzandole sia a comprendere la quantità presente del sintomo sia il modello del dolore

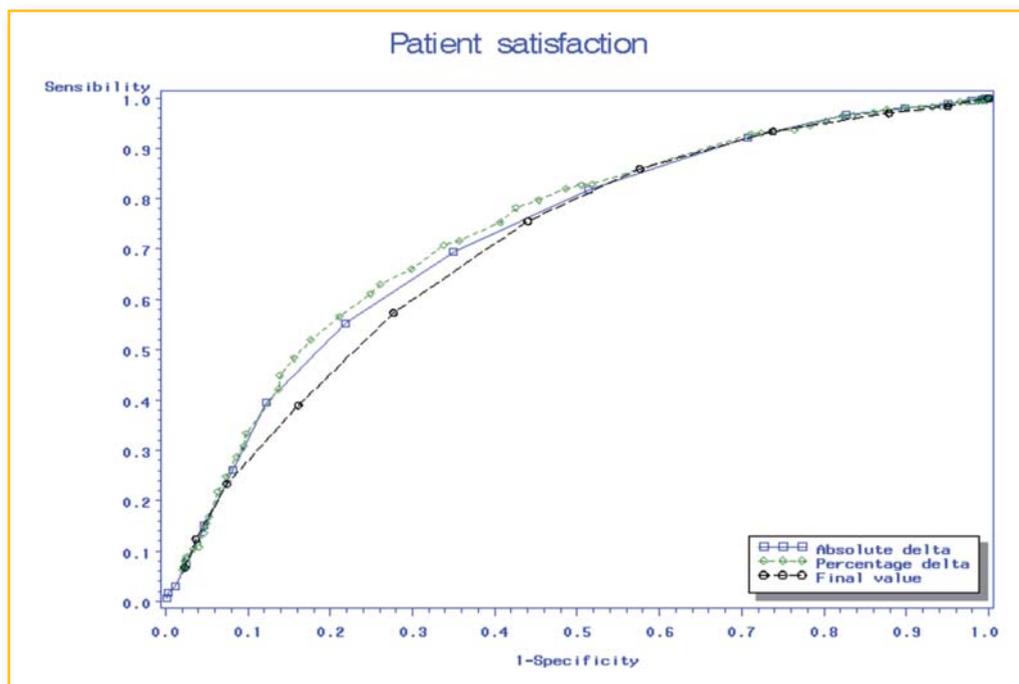


Figura 4 - Correlazioni, mediante curve ROC, tra delta assoluto, delta % e valore assoluto del peggior dolore e il grado di soddisfazione dei pazienti per il trattamento antalgico ricevuto, tra visita basale e al giorno 28, in una popolazione di 1.461 malati oncologici.

Tabella 4 - Valori di cut-points che meglio definiscono la riduzione assoluta e percentuale del dolore peggiore, tra inizio e fine trattamento, e che indicano il valore assoluto "spartiacque" del dolore, in relazione con la soddisfazione del malato per la terapia antalgica ricevuta.

VALUTAZIONI DEL DOLORE (riferite al peggior dolore)	CUT-POINTS CORRISPONDENTI AL MIGLIOR BILANCIAMENTO TRA SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ
Delta assoluto (tra inizio e fine trattamento)	- 2 punti
Delta percentuale (tra inizio e fine trattamento)	- 25%
Valore assoluto del dolore a fine trattamento	5 punti

in atto, finalizzando il tutto verso un orientamento della decisione terapeutica da assumere.

In questo capitolo il percorso è stato proseguito per arrivare a comprendere, attraverso l'ausilio di un'opportuna misurazione del dolore, quanto le decisioni terapeutiche assunte siano approdate a risultati giudicabili come buoni.

Riassumendo gli aspetti emersi e cercando di tradurli anche questa volta in indicazioni utili all'attività clinica, i punti salienti sono:

- Nel valutare i risultati della terapia antalgica stabilita su un malato ci si devono porre degli obiettivi.
- Tali obiettivi devono essere misurabili, utilizzando gli strumenti di valutazione del dolore descritti.
- In linea generale, gli obiettivi consistono nel raggiungimento di determinati valori, riferiti al dolore, che siano coerenti con un livello di soddisfazione del malato.
- Al momento attuale sono stati identificati 3 possibili tipi di obiettivi:
 - l'abbassamento del dolore provato fino a un determinato punteggio,
 - la diminuzione del dolore espresso in termini assoluti,
 - la diminuzione del dolore espressa in termini percentuali rispetto al punteggio basale.
- La realizzazione di correlazioni tra intensità del dolore e livello di soddisfazione del paziente per il trattamento antalgico ricevuto, attraverso la realizzazione di curve ROC, ha consentito di definire valori reali agli obiettivi posti nel punto precedente.
- Questi valori calcolati, tutti riferiti al peggior dolore, sono risultati essere pari a un cut-off di **5 punti** (spartiacque tra soddisfazione e non soddisfazione) inteso come valore assoluto alla fine di un trattamento; pari a una **riduzione assoluta di almeno 2 punti** (questo dato vale anche per il dolore medio) e a una **riduzione percentuale di almeno il 25%** rispetto ai valori di partenza, sempre per effetto della terapia applicata.
- I valori appena espressi, che non hanno tra loro un'importanza gerarchica e che possono essere considerati interscambiabili, vanno considerati gli obiettivi da raggiungere per considerare il trattamento impostato come soddisfacente per il malato e un successo per il medico.
- Il non raggiungimento di tali endpoints suggerisce al medico di rivedere lo schema terapeutico.

Bibliografia

1. Hosmer D.W. Applied Logistic Regression, 2nd edition; Wiley.
2. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J, IMMPACT: Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 2005, 113(1-2):9-19.

3. Jensen MP: The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003, 4(1):2-21.
4. De Conno F, Caraceni A, Gamba A, Mariani L, Abbattista A, Brunelli C, La Mura A, Ventafridda V: Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994, 57(2):161-166.
5. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB, Cleeland C, Dionne R, Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Witter J: Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003, 106 (3):337-345.
6. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS et Al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008; vol9, n. 8: 105-121.

La Consensus Conference di Milano

Giovanni Apolone

Introduzione

Il dolore è un fenomeno complesso, soprattutto quando si cronicizza e si manifesta in associazione ad una malattia neoplastica. In questo caso infatti aumentano le difficoltà per tutti gli attori coinvolti. La persona più coinvolta è naturalmente il paziente, in quanto l'impatto del dolore sul proprio malessere/benessere fisico e psicologico, sia nella sua forma continua e cronica sia attraverso riacutizzazioni più o meno prevedibili, aggrava e complica uno scenario già complesso, ricco di molti fattori e dimensioni. La sofferenza dovuta al dolore si aggiunge sia alle conseguenze della malattia di base, che progredisce nel tempo ed interessa progressivamente altri organi ed apparati, sia agli effetti indesiderati delle terapie specifiche anti-tumorali, prescritte prima per cercare di guarire la malattia, poi per controllarne la crescita ed infine a scopi palliativi. Ma anche il medico si trova in particolare difficoltà nel caso del dolore insorto nel paziente con cancro, in quanto la presenza di molti cofattori non aiuta a condurre l'esercizio di misura e valutazione che è alla base di un corretto management del paziente.

Infine si trova in particolare difficoltà anche l'epidemiologo clinico che dovrebbe essere in grado di fornire i metodi e gli strumenti per classificare, misurare e valutare il dolore sia nel contesto della pratica clinica, per permettere al medico di conoscere il dolore del proprio paziente e quindi scegliere le migliori terapie e valutarne gli effetti, sia nel contesto della ricerca per permettere ai ricercatori di giudicare, attraverso la valutazione della tipologia e della intensità del dolore, la efficacia e la sicurezza di vecchi e nuovi interventi terapeutici.

Il dolore infatti è per il metodologo e statistico un fenomeno che, data la sua natura intrinseca e soggettiva, non può che essere misurato con variabili definite come "soft", cioè basate su valutazioni implicite e soggettive. In questo caso è più difficile, rispetto ad altri fenomeni clinici come le dimensioni del tumore, la tossicità ematologica dei farmaci, lo stato vitale, fornire adeguati parametri di validità, affidabilità e sensibilità.

Nel tentativo di migliorare la nostra capacità di misurare un fenomeno così complesso e difficile, gli strumenti a disposizione vengono spesso giudicati inadeguati e così si “inventano” nuovi approcci e nuove misure ma, mancando sempre il gold standard con cui confrontarsi, anche i prodotti più recenti non convincono mai abbastanza il clinico e il metodologo. In un recentissimo evento internazionale dedicato alla discussione dell’impatto a livello della società del dolore, il Presidente del World Institute of Pain ha potuto ancora aprire i lavori del Congresso (1), a decine di anni dalla pubblicazione delle prime linee guida del OMS sul trattamento farmacologico del dolore, con un intervento dal Titolo “Chronic pain: a disease without name”. Come si può misurare un qualcosa di così elusivo?

Probabilmente la drammaticità del fenomeno e la difficoltà a misurare un sintomo così complesso e sfuggente, hanno generato una situazione che è ben nota agli esperti: a fronte di molti metodi e strumenti disponibili, la maggior parte di essi non sono mai stati validati a sufficienza, quindi i medici tendono a scegliere in base a criteri che sono legati al proprio specifico setting, generando dati non confrontabili. Inoltre, è ben documentato che una valutazione formale del dolore il più delle volte è parziale o addirittura non è effettuata (2-4).

In altre parti di questo libro si è fatto uno sforzo per fornire al lettore conoscenze teoriche e strumenti pratici per migliorare la qualità dell’ esercizio di misura che è alla base della così detta pratica della “valutazione” del dolore.

In questo contesto si cercherà di fornire qualche ulteriore elemento conoscitivo in questo settore, riflettendo su alcuni aspetti teorici e tassonomici e offrendo i risultati di un recente convegno internazionale dedicato al tema della valutazione e della classificazione del dolore cronico nel paziente con cancro.

Qualche definizione

Nell’introduzione ho usato con una certa libertà 4 termini: descrizione, classificazione, misura e valutazione. In realtà ciascuna parola ha un significato diverso e corrisponde a 4 specifici termini inglesi quali description, assessment, classification, e evaluation. Vediamo in dettaglio di cosa parliamo.

Prima di descrivere bisogna identificare. Questo termine ha un chiaro significato di “trovare qualcosa di preciso in un contesto più ampio”. Il dolore prima di tutto va cercato e identificato. E, per quanto sia difficilmente quantificabile, se ci accontentiamo di affermare che esiste, basta chiedere al paziente se ha o ha avuto dolore. Naturalmente dobbiamo intenderci di cosa stiamo parlando, ma esistono

ottime definizioni sia per il dolore acuto che cronico (5), per cui si sceglie una definizione teorica, poi la si rende più pratica e adatta al setting (ha avuto questo tipo di dolore ... ieri, la settimana scorsa, ora, ...) e poi si cerca in un soggetto o in un campione se il fenomeno esiste e, se possibile, si stima la sua frequenza.

Il passo successivo implica un esercizio più difficile in quanto vogliamo aggiungere degli attributi al fenomeno identificato, in termini qualitativi o quantitativi. Qui entriamo di più nel campo dell'assessment che potremmo tradurre come descrizione completa e standardizzata di un fenomeno, attraverso diversi attributi, con la possibilità di arrivare addirittura a classificarlo o misurarlo. Questi attributi hanno a che fare con la sede, la tipologia, la frequenza, l'intensità, l'impatto, ecc. Come abbiamo visto nei capitoli dedicati, a fronte di molti metodi e strumenti, ormai si sta convergendo su alcuni, se non altro per consenso tra esperti (6, 7). Grazie all'assessment, otteniamo una valutazione standardizzata cioè, valida (misura quello che interessa misurare), affidabile (con risultati stabili se il fenomeno è stabile), sensibile (in grado di cogliere cambiamenti se effettivamente ve ne sono), interpretabile (il risultato ha un significato clinico) e utile (la disponibilità di queste informazioni ha delle implicazioni cliniche). Con queste informazioni possiamo quindi classificare il paziente (collocarlo cioè in un gruppo specifico in cui gli appartenenti condividono alcune caratteristiche e differiscono per altre). Quindi, con regole e strumenti specifici e scientifici, abbiamo identificato il paziente, poi lo possiamo collocare in una categoria specifica, ottenendo due risultati principali: riduco la eterogeneità dei vari soggetti in quanto ora sono raggruppati in un numero inferiore di classi/categorie e aumento la mia capacità di interpretare e capire i fenomeni, e quindi di prendere decisioni o dare giudizi in quanto i soggetti all'interno ad una specifica categoria condividono alcune caratteristiche comuni ma differiscono in altre. Nel campo del dolore cronico da cancro non esistono molti strumenti che classificano e profilano il paziente, ma un buon esempio è l'Edmonton Cancer Pain Classification System (7, 8).

Conoscere che un paziente appartiene ad una determinata categoria mi permette in pratica di fare 3 cose: attribuirgli una diversa prognosi, scegliere una differente terapia, o entrambe le cose. L'assessment, quando implica l'utilizzo di strumenti che permettono anche di quantificare, cioè dare un numero ad un fenomeno, va oltre al momento qualitativo e entra in quello quantitativo. Non solo ho identificato e descritto il fenomeno ma posso quantificarne (misurare) un attributo, ad esempio l'intensità. In questo caso, quando ho in mano un stima quantitativa del fenomeno che è qualcosa di più di una variabile dicotomica binaria, tipo SI/NO, ad esempio il risultato di una scala ordinale verbale tipo Likert (per nulla, un po', molto mol-

tissimo), oppure il risultato di una VAS o di una NRS (ad esempio, un punteggio di 7), con informazioni aggiuntive di tipo epidemiologico e medico, posso attribuire a questo numero un significato più clinico. Posso cioè utilizzarlo come una misura dell'effetto della malattia (quanto è grave il paziente?), o cercare di capire se vi è stato un effetto di quanto ho fatto a livello del singolo paziente (quello che ho fatto ha avuto un effetto?) o utilizzarlo come misura di efficacia a livello di un gruppo di pazienti (quello che ho fatto in questo gruppo, visto il confronto con quello che ho fatto nell'altro, funziona?). In questa categoria rientrano le singole domande sulla intensità del dolore (VAS, scale verbali, NRS) e i questionari multi-dimensionali che offrono anche la valutazione altri aspetti rilevanti della vita e della salute.

In sintesi: prima si definisce il fenomeno di interesse (definizioni), poi si condividono regole teoriche e pratiche per utilizzare quella definizione in un contesto noto cercando di minimizzare l'effetto di fattori esterni e confondenti, poi si cerca e si identifica un fenomeno in un singolo paziente o in un campione, se ne documenta la presenza/assenza e/o la frequenza (prevalenza, incidenza), poi lo si descrive qualitativamente per arrivare ad una classificazione. Se possibile e appropriato, si quantifica anche qualche attributo rilevante, producendo punteggi numerici. I risultati di questo esercizio, una volta esplicitate le definizioni utilizzate e condivisi i metodi e gli strumenti, ci permetteranno di condividere delle esperienze, classificare i pazienti in categorie diverse e discrete e fare una valutazione, cioè dare un valore ed un significato, ai risultati.

Il meeting di Milano: un Consensus Panel sulla Valutazione e Classificazione del Dolore nel Paziente con Cancro

Partendo dalle considerazioni sintetizzate nella Introduzione e con l'obiettivo specifico di arrivare ad un documento che potesse essere la base per un futuro sistema classificativo, nel settembre 2009, si è riunito a Milano un gruppo di esperti internazionali che, nel contesto di un meeting di due giorni, ha presentato dei dati sul problema, ha discusso i punti più rilevanti, ha identificato alcune criticità e ha preparato un documento in corso di pubblicazione su una rivista internazionale. Di seguito si riportano alcune informazioni sul meeting e i risultati principali dei lavori.

Obiettivo del meeting. Partendo dalla consapevolezza che una accurata identificazione e descrizione quali-quantitativa del dolore sia una condizione necessaria per im-

postare un corretto management del paziente e che la letteratura non offre al momento sistemi e strumenti abbastanza standardizzati e accurati, i rappresentanti di 3 importanti organizzazioni da tempo impegnate in questo settore (IRFMN, INT, EPRC) hanno organizzato una conferenza di consenso di esperti al fine di produrre un documento di indirizzo propedeutico a sviluppare e validare strumenti descrittivi, classificativi e valutativi da utilizzare in ambito di ricerca e pratica.

Metodo di lavoro. I 4 organizzatori (Apolone, Caraceni, Corli, Kaasa) hanno prima di tutto identificato e invitato un gruppo di esperti provenienti da Italia, Europa e Nord-America e alcuni "osservatori" e "testimoni" italiani, provenienti da diverse discipline (dolore, oncologia, palliazione, ecc.) e da diverse istituzioni pubbliche e private (EMEA, WHO, EORTC, ESMO, ASCO, Ministero della Salute, AIOM, SICP, ecc). Quindi, i lavori sono stati organizzati come segue: in una seduta plenaria sono stati presentati gli obiettivi del meeting e attraverso presentazioni frontali si sono affrontati e discussi i temi più rilevanti rispetto al tema dell'Assessment e Classification utilizzando come guida una serie di statements preparati dai 4 coordinatori. Quindi, attraverso due workshop paralleli, si sono approfonditi i temi del meeting (assessment e classification). Durante gli workshops due relatori avevano il compito di registrare gli spunti e i risultati più interessanti e di riportarli successivamente all'intero gruppo. Questi spunti, riferiti ad un successivo momento in plenaria a tutti i partecipanti, sono stati ulteriormente discussi e approfonditi e si è preparato un primo draft delle principali raccomandazioni e risultati. Attualmente, il gruppo dei quattro coordinatori sta rifinendo un articolo che sarà presto pubblicato e diffuso. Qui di seguito vengono indicati gli organizzatori e i partecipanti alla conference, e il programma dell'evento.

Programma del Meeting e Elenco Partecipanti

Comitato scientifico:

Stein Kaasa (Norvegia)
Giovanni Apolone (Italia)
Oscar Corli (Italia)
Augusto Caraceni (Italia)

Elenco partecipanti – Meeting settembre 2009

Apolone Giovanni – Italy, Brunelli Cinzia - Italy, Caraceni Augusto – Italy, Cleary James – USA, Corli Oscar – Italy, Costantini Massimo – Italy, Deandrea Silvia – Ita-

ly, Deguines Catherine – France, De Conno Franco – Italy, Fainsinger Robin – Canada, Fanelli Guido – Italy, Farrar John – USA, Greco Maria Teresa – Italy, Grøn-vold Mogens – Danimarca, Heiskanen Tarija – Finlandia, Hjemstad Marianne Jensen – Norvegia, Jensen Mark – USA, Jon-Håvard Loge – Norvegia, Kaasa Stein – Norvegia, Klepstad Pål – Norvegia, Knudsen Anne Kari – Norvegia, McQuay Henry – UK, Montanari Mauro – Italy, Pigni Alessandra – Italy, Rothrock Nan E. – Canada, Sepulveda Cecilia – Svizzera, Strasser Florian – Svizzera, Zagonel Vittorina – Italia, Zucco Furio – Italy.

PROGRAMMA DEL MEETING

(Milano, 9-10 settembre 2009)

Classificazione e misurazione del dolore da cancro nella clinica e nella ricerca: necessità di una metodologia internazionale comune?

9 settembre 2009

Sessione introduttiva su “Classificazione e misurazione”

(Chair: G. Apolone, P. Klepstad)

- Vi è necessità di un approccio standardizzato alla classificazione e misurazione del dolore da cancro? (S. Kaasa)
- Classificazione del dolore da cancro (R. Faisinger)
- Misurazione del dolore da cancro nella clinica e nella ricerca (M. Jensen)

Raccomandazioni e progetti in corso

(Chair: J. Farrar, H. McQuay)

- Il progetto PROMIS (N. Rothrock)
- Studi in corso della EPCRC (A. Caraceni)
- L’iniziativa in Italia del CPOR-SG (O. Corli)
- Misurazione del dolore nei trials clinici sul dolore: la posizione dell’EMEA (C. Deguines)

10 settembre 2009

Workshop parallelo sulla misurazione del dolore

(Chair: A. Caraceni, O. Corli)

Workshop parallelo sulla classificazione del dolore da cancro

(Chair: S. Kaasa, G. Apolone)

Sessione plenaria su sintesi delle evidenze emerse e pianificazione futura

(Chair: S. Kaasa, G. Apolone)

Risultati principali del meeting

Sono stati identificati 6 sistemi formali di classificazione del dolore ma nessuno ancora completamente validato. Il più promettente appare l'Edmonton Classification System for Cancer Pain. Cinque dimensioni chiave sono state considerate rilevanti: intensità, pattern temporale, effetto del trattamento, tipologia/qualità del dolore e localizzazione del dolore.

Per quanto riguarda i sistemi di misura già presenti in letteratura ne sono stati identificati 96, o mono-dimensionali (focalizzati su solo un aspetto del dolore) o multi-dimensionali, la maggior parte focalizzata sulla intensità del dolore, che utilizzavano diversi metodi di quantificazione, tra cui VRS, NRS e VAS.

In seguito, si sono proposte 18 raccomandazioni, divise in tre tipologie separate: 2 proposte di tipo generale su principi generali (ad esempio, gli esperti raccomandano che sistemi di assessment e classification dovrebbero essere comuni per il setting della ricerca e della pratica); 9 specifiche, come ad esempio, la raccomandazione degli aspetti "core" da includere nella valutazione (sopra citati), il tipo di metodo per valutare gli aspetti quantitativi (NRS), gli ancoraggi delle scale, il tipo di dolore da descrivere e quantificare (il dolore medio), il riferimento temporale da utilizzare, ecc; e 7 ulteriori argomenti che meritano ulteriore approfondimento e valutazione, come l'entità della riduzione dell'intensità del dolore da utilizzare come indicatore di effetto/successo nella pratica e nella ricerca, l'opportunità di raccogliere anche informazioni su aspetti psicologico-emotivi, l'opportunità di sviluppare strumenti di pubblico dominio che possano essere diffusi in modo da incrementare la qualità e il livello di standardizzazione delle valutazioni.

Conclusione

Il fine della medicina è quello di preservare e aumentare, quando possibile, la quantità e la qualità della vita dei pazienti e dei cittadini prevenendo e trattando le malattie. Questo obiettivo è raggiunto, o meglio, è perseguito attraverso 3 tipi di attività: la ricerca (produzione di conoscenze), la (in)-formazione (trasferimento di conoscenze) e la pratica (management del paziente, alla luce delle migliori conoscenze disponibili).

Formazione, Informazione e Pratica si basano sulla Ricerca a cui si riferiscono in un processo continuo di relazioni complesse che va dalla ricerca pre-clinica e clinica alla pratica corrente e alla Sanità, dove le informazioni via via prodotte sono confermate da successive prove (ricerca primaria), elaborate e sintetizzate ed infi-

ne trasferite nella pratica attraverso formali momenti di valutazione e sintesi che producono nuove evidenze (ricerca secondaria), sulla cui base si possono preparare formali momenti di informazione e formazione, raccomandazioni, linee-guida, protocolli e percorsi diagnostici più integrati e complessi. Queste attività e strumenti, implementati con metodi di diffusione e disseminazione appropriati, hanno l'obiettivo di aumentare le conoscenze, cambiare le opinioni, attitudini e comportamenti di tutti gli stake-holders e decisori (dal cittadino al manager sanitario) al fine di ridurre al minimo la variabilità di cura richiesta ed offerta non giustificabile dai dati disponibili. I risultati di questi sforzi richiedono ulteriori momenti di ricerca e valutazione, condotti con metodi ed approcci scientifici che, appoggiandosi ed utilizzando i dati e le informazioni rese disponibili dalla ricerca primaria e secondaria (fonti primarie e secondarie), con l'obiettivo di verificare il valore aggiunto di quanto fatto (ricerca terziaria) in termini di impatto e resa (outcome clinici, umanistici ed economici).

Tutte le attività, sopra descritte in modo semplificato, sono condotte al fine di ottimizzare la salute del cittadino-paziente in tutte le fasi della sua storia, in ciascun incontro della complessa interazione tra domanda ed offerta di salute. Questa relazione si attua nel contesto generale in cui la medicina è praticata che, semplificando, potremmo identificare nella Sanità, in particolare (qui definita come l'insieme delle strutture, organizzazioni, servizi e sistemi pubblici e privati che hanno l'obiettivo di mantenere e promuovere la salute dei cittadini), e nella Società, più in generale. Infine, la continua pressione ad un uso più accorto ed appropriato delle risorse disponibili ha introdotto da tempo la necessità di confrontarsi con il problema dei costi e della sostenibilità delle cure. Sempre più frequentemente quindi aspetti economici e finanziari devono essere presi in considerazione al momento di prendere decisioni, ai diversi livelli possibili. Questo fenomeno, nato in ambiente sanitario più che medico, ha già influenzato la ricerca secondaria e terziaria e comincia ad avere un effetto anche su quella primaria.

Questo scenario generale si applica naturalmente anche al contesto di questo libro e di questo capitolo. La pratica e la formazione si basano sulla ricerca ed è compito della ricerca offrire a medici e cittadini informazioni e strumenti per prendere le giuste decisioni. Nel caso del paziente con dolore e cancro siamo ancora lontani dal possedere un livello di evidenze sufficienti ad affermare che la maggior parte delle decisioni sono prese su dati non abbastanza validi, affidabili e pertinenti. Per migliorare la pratica e la qualità del management del paziente bisogna migliorare la ricerca. Questi miglioramenti della ricerca devono essere prontamente trasferiti nella pratica e questo trasferimento è garantito soltanto se ricerca e pratica sono

condotti da gruppi multidisciplinari che possano garantire che si studino aspetti rilevanti per la salute del paziente e non per altri stake-holders, con metodi condivisibili e con risultati facilmente utilizzabili nella pratica quotidiana. La ricerca sugli strumenti per una corretta descrizione, classificazione e valutazione del dolore nel paziente con cancro sono un ottimo esempio di una ricerca finalizzata alla produzione di conoscenze rilevanti (pertinenti e importanti) per una buona pratica clinica.

Bibliografia

1. First EFIC Symposium on “Societal Impact of Pain”, May 4-5, 2010. Brussels. S. Erdine, Chronic Pain: a disease without name, pg 31.
2. Bell RF, Wisloff T, Eccleston C, et al.: Controlled clinical trials in cancer pain. How controlled should they be? A qualitative systematic review. *Br J Cancer* 94:1559-1567, 2006
3. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, et al.: Enhancing the quality of controlled clinical trials in cancer pain first requires that pain assessment methods are appropriately understood and used. *Br J Cancer*:1121, 2006
4. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, et al.: Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999-2002). [Review] [115 refs]. *Journal of Pain & Symptom Management* 29(5):507-19, 2005
5. Craig KD. Emotions and psychobiology. In:Wall and Melzack’s – Textbook of Pain. Elsevier Ed.2006; 231-239.
6. Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, et al.: Classification of pain in cancer patients—a systematic literature review. *Palliat Med* 23:295-308, 2009
7. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL: A “TNM” classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP). *Support Care Cancer* 16:547-555, 2008
8. Fainsinger RL et Al. A multicenter study of the revised Edmonton Staging System for classifying cancer pain in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29, 3.

