



UNIVERSITÀ DI PARMA

Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina Veterinaria

Il Dolore oncologico nel cane: valutazione, diagnosi, trattamento

Oncological Pain in dog: evaluation, diagnosis, treatment

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Marina Martano

Correlatore:

Dott.ssa Viola Bigazzi

Laureando:

Riccardo Ghidini

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

ABSTRACT	3
RIASSUNTO	4
INTRODUZIONE	5
CAPITOLO 1: IL DOLORE	10
1.1 LA NOCICEZIONE	10
1.2 TIPOLOGIA DI FIBRE DOLORIFICHE	12
1.2.1 <i>Fibre A</i>	12
1.2.2 <i>Fibre C</i>	13
CAPITOLO 2: PRINCIPI DI NEUROFISIOLOGIA DEL DOLORE	14
2.1 TRASDUZIONE DEL DOLORE	14
2.2 CONDUZIONE DEL DOLORE	16
2.3 MODULAZIONE DEL DOLORE	17
2.3.1 <i>Le vie eccitatorie</i>	17
2.3.2 <i>Le vie inibitorie</i>	18
2.4 PROIEZIONE DEL DOLORE	20
2.5 INTEGRAZIONE DEL DOLORE	20
CAPITOLO 3: CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE	22
3.1 DOLORE ACUTO	22
3.2 DOLORE PERSISTENTE	23
3.3 DOLORE NEUROPATICO	23
CAPITOLO 4: DOLORE ONCOLOGICO	25
4.1 INTRODUZIONE	25
4.2 EZIOPATOGENESI	26
4.2.1 <i>Rilascio di mediatori proalgici da parte della massa neoplastica</i>	26
4.2.2 <i>Diminuzione del pH extracellulare</i>	27
4.2.3 <i>Invasione tissutale e conseguente rilascio di mediatori pro-algici da parte di tessuti lesi</i>	27
4.2.4 <i>Diretta compressione dei terminali nervosi da parte della massa neoplastica</i>	28
4.3 DOLORE IATROGENO	29
CAPITOLO 5: DIAGNOSI DEL DOLORE ONCOLOGICO	30
5.1 SCALA PER IL DOLORE ONCOLOGICO OSPEDALIERO	31
5.2 MODIFIED CANINE/FELINE BRIEF PAIN INVENTORY (MCBPI)	32
5.3 SCALA PER LA QUALITÀ DI VITA (QOL)	34
CAPITOLO 6: TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO	36
6.1 FANS	37

6.2 PARACETAMOLO.....	38
6.3 OPPIOIDI	39
6.3.1 <i>Tramadol</i>	39
6.4 ANTICORPI MONOCLONALI.....	40
6.5 CORTICOSTEROIDI	41
6.6 CANNABINOIDI	41
6.6.1 <i>PEA</i>	42
6.7 ALTRI FARMACI UTILIZZABILI	43
6.7.1 <i>Gabapentin</i>	43
6.8 AMINOBIFOSFONATI.....	44
6.9 METODI NON FARMACOLOGICI	45
6.9.1 <i>Radioterapia palliativa</i>	45
6.9.2 <i>Agopuntura</i>	45
CAPITOLO 7: CASO CLINICO.....	47
<i>TIBULA</i>	47
CONCLUSIONI	51
BIBLIOGRAFIA.....	53

Abstract

Oncologic pain in animals should be promptly addressed to alleviate suffering and improve their quality of life. In human medicine, oncologic pain has a prevalence ranging from 30% to 60% at the time of diagnosis, and between 55% and 95% during the advanced stages of neoplastic disease. Although precise data is lacking in veterinary medicine, it may be extrapolated to assume that veterinary oncology patients also experience this pain at a similar prevalence. Effective analgesia should be an essential part of any oncologic protocol. Improperly treated pain can have repercussions not only on the patient's quality of life but also on the success of anti-tumor therapy. If left untreated, pain can have negative effects on many physiological systems, producing adverse effects on the cardiopulmonary, gastrointestinal, neuroendocrine, and immune systems. Additionally, elevated cortisol levels secondary to pain can impair wound healing and impair the immune system's ability to function properly. The challenge for the veterinary physician then becomes the ability to recognize and interpret the patient's behaviour correctly, in order to promptly diagnose clinical signs of pain. Algology in recent decades is increasingly gaining ground in veterinary medicine, especially in the field of oncology, but unfortunately, guidelines are still lacking to assist veterinarians in the diagnosis and treatment of oncologic pain. This paper addresses the basics for understanding pain and nociception in general, and subsequently oncologic pain, focusing on its physiology, assessment, diagnosis, and treatment.

Riassunto

Il dolore oncologico negli animali dovrebbe essere affrontato tempestivamente per alleviare la sofferenza e migliorare la loro qualità di vita.

In medicina umana il dolore oncologico manifesta una prevalenza compresa tra il 30% e il 60% al momento della diagnosi, e tra il 55% e il 95% durante le fasi avanzate della malattia neoplastica.

Sebbene in medicina veterinaria manchino dati precisi, è plausibile ipotizzare che anche i pazienti oncologici veterinari sperimentino sensazioni dolorose.

La gestione del dolore dovrebbe essere una parte essenziale di qualsiasi protocollo oncologico.

Un dolore non trattato correttamente può avere ripercussioni non soltanto sulla qualità di vita del paziente ma anche sulla riuscita della terapia antitumorale.

Se non trattato, il dolore può avere effetti negativi su molti sistemi fisiologici, producendo effetti negativi sul sistema cardiopolmonare, gastrointestinale, neuroendocrino e immunitario.

Inoltre, l'aumento dei livelli di cortisolo secondario al dolore può compromettere la guarigione delle ferite e diminuire la capacità del sistema immunitario di funzionare adeguatamente.

La sfida del medico veterinario diventa allora quella di riuscire a riconoscere ed interpretare correttamente i comportamenti del paziente, in modo da diagnosticare tempestivamente i segni clinici del dolore.

L'algologia negli ultimi decenni sta sempre più prendendo campo nella medicina veterinaria, soprattutto nel campo dell'oncologia, ma purtroppo mancano ancora delle linee guida per aiutare i medici veterinari nelle diagnosi e nel trattamento del dolore oncologico. In questo elaborato si trattano le basi per la comprensione del dolore e della nocicezione in generale, e successivamente il dolore oncologico, focalizzandosi sulla sua fisiologia, valutazione, diagnosi e sul suo trattamento.

Introduzione

L'associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità definiscono il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad un danno tissutale, in atto o potenziale". Nell'uomo il dolore si configura quindi come un'esperienza molto soggettiva, misurabile e quantificabile con difficoltà, che in condizioni fisiologiche ha un ruolo protettivo per l'organismo, ma che in caso di alterazioni dei meccanismi funzionali può diventare essa stessa patologica.

Secondo la stessa Associazione, "l'inabilità di comunicare non nega in alcun modo la possibilità che un individuo provi dolore e richieda un trattamento analgesico ". Questa affermazione è estremamente importante in Medicina Veterinaria, poiché sottolinea l'ovvia necessità di trattare il dolore anche in pazienti non in grado di comunicare verbalmente, come appunto quelli veterinari.

Esistono vari tipi di dolore, caratterizzati da cause e trattamenti terapeutici diversi. Tra tutti, il dolore oncologico sembra essere quello più difficile da diagnosticare e da trattare.

Uno degli effetti primari riscontrati nelle patologie neoplastiche è ben descritto nel romanzo di John Steinbeck, "The Grapes of Wrath" (I frutti dell'ira), in cui il personaggio principale, Sairy Wilson, affetto da cancro in fase terminale, si descrive come "dolore coperto di pelle" (1, 2, 3).

In uno studio condotto da Larue et al. nel 1995 in Francia su pazienti umani, è stato riscontrato che il dolore oncologico manifesta una prevalenza compresa tra il 30% e il 60% al momento della diagnosi, e tra il 55% e il 95% durante le fasi avanzate della malattia neoplastica (1). Una metanalisi successiva ha rivelato che circa il 70% dei pazienti affetti da patologie tumorali avanzate presenta sintomi dolorosi (2).

Data la similitudine nei percorsi neurofisiologici e nei meccanismi patogenetici responsabili dell'insorgenza del dolore tra esseri umani e animali (4), è plausibile ipotizzare che anche i pazienti oncologici veterinari sperimentino sensazioni dolorose. Ad oggi non sono stati ancora condotti studi che riportino un dato oggettivo sulla prevalenza del dolore oncologico negli animali da compagnia, ma si ipotizza che almeno il 30% dei pazienti con patologie oncologiche abbia dolore (5, 6).

La sfida del medico veterinario diventa allora quella di riuscire a riconoscere ed interpretare correttamente tutti i segni clinici e comportamenti del paziente, in modo da diagnosticare il dolore tempestivamente e, auspicabilmente, di acquisire le informazioni necessarie a prevenirlo.

Il dolore va trattato non solo per ragioni etiche, ma anche per motivi clinici. Il dolore acuto, infatti, aumenta il rischio di morbilità e mortalità del soggetto, mentre quello cronico ne altera la qualità della vita. bibliografia

Se non trattato, il dolore può avere effetti negativi su molti sistemi fisiologici, può produrre effetti negativi sul sistema cardiopolmonare, gastrointestinale, neuroendocrino e immunitario. L'aumento dei livelli di cortisolo secondario al dolore può compromettere la guarigione delle ferite e diminuire la capacità del sistema immunitario di funzionare adeguatamente.

Un dolore non trattato può avere anche un impatto negativo sulla risposta alla terapia antitumorale. (7).

In medicina veterinaria non esistono ad oggi delle linee guida per la diagnosi e il trattamento del dolore oncologico; inoltre, c'è molta confusione e poca consapevolezza sulle possibilità di alleviare le sofferenze e migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti.

Questa tesi intende fornire una panoramica su quello che la bibliografia veterinaria fornisce ad oggi sulla diagnosi e sulla terapia del dolore oncologico in medicina veterinaria.

Nel primo capitolo viene data la definizione di Dolore (secondo la IASP). Vengono poi introdotti concetti fondamentali quali: la nocicezione e i nocicettori, il sistema neurale, le diverse tipologie di fibre algiche (fibre A e C). Questo capitolo costituisce una base essenziale per la comprensione dei meccanismi neurali alla base del dolore e delle sensazioni dolorifiche nei cani, fornendo una solida introduzione agli argomenti chiave trattati in questo elaborato.

Il secondo capitolo offre una panoramica completa dei processi neurofisiologici che sottendono la percezione del dolore e sottolinea l'importanza di questi meccanismi nella comprensione e nel trattamento del dolore. Viene spiegato il percorso che uno stimolo effettua prima di essere percepito come stimolo algico, descrivendone le tappe principali: la trasduzione (processo in cui l'energia fisica di uno stimolo viene tramutata in energia elettrica), la conduzione (fase in cui lo stimolo viene trasmesso al midollo spinale lungo le fibre afferenti mieliniche A δ e le fibre C

polimodali), la modulazione (meccanismi inibitori e eccitatori che inibiscono o accentuano la percezione del dolore) e la percezione (fase in cui i segnali vengono proiettati al cervello e percepiti con stimoli algici).

Nel terzo capitolo viene classificato il dolore come acuto, persistente, neuropatico e oncologico, e vengono approfondite le prime tre forme.

Il dolore acuto è definito come una risposta fisiologica del corpo a una lesione o a un danno tissutale ed è di natura temporanea, solitamente durando meno di tre settimane. È una reazione protettiva essenziale che avverte il corpo di una situazione di rischio o di danno. La gestione del dolore acuto richiede una valutazione tempestiva per identificare la causa sottostante e la collaborazione interprofessionale per un piano terapeutico efficace.

Il dolore persistente è caratterizzato da una durata che va oltre il periodo normale di guarigione o è associato a condizioni in cui la guarigione non avviene o è limitata. Questo rappresenta uno stato patologico e richiede un approccio multidisciplinare per migliorare la qualità della vita del paziente. Nel contesto veterinario, anche animali come cani e gatti possono sperimentare dolore persistente, e la gestione richiede una valutazione attenta e una terapia mirata per garantire il loro benessere.

Il dolore neuropatico è definito come dolore causato da una lesione primaria o da un disturbo del sistema nervoso periferico o centrale. Nel contesto veterinario, il dolore neuropatico può manifestarsi con sintomi come ipersensibilità cutanea, perdita di funzionalità motoria e dolore spontaneo. La diagnosi in veterinaria può essere complessa a causa della varietà dei sintomi e della mancanza di comunicazione verbale, oltre che alle differenze di specie e di razza nella manifestazione del dolore. Tuttavia, le scale del dolore possono essere utilizzate per valutare il grado di dolore e l'impatto sulla qualità di vita degli animali.

Nel quarto capitolo viene approfondito il dolore oncologico. L'eziopatogenesi comprende il rilascio di mediatori pro-algici da parte delle cellule tumorali, la diminuzione del pH extracellulare, che aumenta l'eccitabilità delle fibre nervose sensitive, contribuendo all'infiammazione neurogena e all'iperalgisia, la diretta compressione dei terminali nervosi che causa danni progressivi e potenzialmente permanenti, infine può essere causato da un dolore iatrogeno, cioè indotto da pratiche come la chirurgia o la chemioterapia.

Il quinto capitolo si concentra sull'importanza della diagnosi accurata del dolore oncologico e presenta diverse scale e strumenti utilizzati per valutare il dolore e la qualità della vita nei pazienti veterinari affetti da cancro. Approfondisce diverse modalità di valutazione in ambiente ospedaliero e domestico, per identificare e quantificare il dolore nei pazienti affetti da cancro:

- Glasgow Composite Measure of Pain Scale - Short Form (GCMPS-SF)
- Visual Analog Pain Scale (VAS)
- Scala del Dolore Oncologico Ospedaliero
- mCBPI (Modified Canine Brief Pain Inventory)
- Scala per la Qualità della Vita

Il sesto capitolo espone le varie tipologie, farmacologiche e non, di trattamento del dolore oncologico nei cani. Esistono due percorsi principali di trattamento: quello definitivo, che mira al controllo a lungo termine del cancro, e quello palliativo, che si concentra sull'eliminazione o la mitigazione del dolore causato dal cancro.

Qui vengono discussi diversi approcci terapeutici:

- Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS): I FANS vengono utilizzati per il controllo del dolore nocicettivo nei cani e nei gatti. Inibiscono la cicloossigenasi (COX), con particolare attenzione all'inibizione selettiva della COX-2, che è coinvolta nella produzione di prostaglandina E2 e può contribuire al dolore infiammatorio.
- Paracetamolo: Il paracetamolo è utilizzato per il controllo del dolore nei cani e nei gatti. Ha proprietà analgesiche e antipiretiche, ma non ha attività antinfiammatoria significativa. Il suo meccanismo d'azione coinvolge l'inibizione dei recettori COX-3.
- Oppioidi: Gli oppioidi sono farmaci efficaci per il trattamento del dolore oncologico di moderata a grave intensità. Tuttavia, potrebbero perdere efficacia nel trattamento del dolore neuropatico. Il tramadolo, un derivato sintetico della codeina, è spesso utilizzato nei pazienti anziani con comorbilità.
- Anticorpi monoclonali: Gli anticorpi monoclonali anti-NGF mostrano potenziale nel ridurre il dolore da varie cause, tra cui il cancro. Il fattore di crescita nervoso (NGF) è coinvolto nell'iperalgia e viene inibito da questi anticorpi.
- Corticosteroidi: I corticosteroidi hanno principalmente effetti antinfiammatori e vengono utilizzati principalmente per la terapia antitumorale. Si preferiscono inibitori selettivi della COX-2 per l'analgesia.

-Cannabinoidi: I composti a base di estratti di Cannabis sativa, come il THC e il CBD, stanno suscitando interesse per il trattamento del dolore da diverse cause, ma ulteriori ricerche sono necessarie per confermare la loro efficacia nel dolore oncologico.

-Altri farmaci utilizzabili: alcuni antistaminici, tranquillanti e agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici possono essere utilizzati per il controllo del dolore oncologico.

-Aminobifosfonati: gli amino-bisfosfonati sono utilizzati per trattare l'osteolisi scheletrica maligna, alleviando il dolore osseo associato al cancro.

-Metodi non farmacologici: includono la radioterapia palliativa, l'agopuntura e altre terapie alternative che possono contribuire a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da cancro.

Nel capitolo 7 viene riportato un caso clinico gestito con terapia del dolore presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico di Parma.

È importante notare che la gestione del dolore oncologico è complessa e richiede un approccio multimodale, con la possibilità di utilizzare diverse opzioni terapeutiche in base alle specifiche esigenze del paziente.

Capitolo 1: Il Dolore

Come lo definisce la IASP (*International Association for the Study of Pain*) *“Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata o simile a quella associata a un danno tissutale effettivo o potenziale”*.

In passato, il dolore veniva correlato al piacere, come se queste due sensazioni fossero l'una l'opposto dell'altra. Tuttavia, nel corso del XIX secolo, la comprensione del dolore nell'uomo si è evoluta, riconoscendolo come una sensazione spiacevole causata da uno stimolo lesivo. Questa esperienza sensoriale del dolore ha aperto la strada alla ricerca nel campo della terapia antalgica (7).

È stato il neurofisiologo inglese Charles Scott Sherrington, agli inizi del secolo successivo, a introdurre il termine "nocicezione" derivato dal latino "nocere" (nuocere), contribuendo così allo sviluppo del concetto. Gli stimoli "nocicettivi" condividono la capacità di minacciare l'integrità del corpo e di attivare una rete di organi sensoriali noti come "nocicettori". Questi nocicettori scatenano una serie di risposte riflesse e comportamentali che sono connesse alla percezione del dolore.

La nocicezione e il dolore stesso fungono da segnale di allarme che protegge l'organismo attivando reazioni volte a ridurre la causa scatenante, limitandone le conseguenze (7).

1.1 La nocicezione

La nocicezione è un meccanismo sensoriale fondamentale per la sopravvivenza che consente agli animali di percepire ed evitare stimoli potenzialmente dannosi per i loro tessuti. Il sistema nocicettivo si basa sui nocicettori, neuroni specializzati nell'individuare e rispondere a forme potenzialmente dannose di energia nell'ambiente, come il calore, gli stimoli meccanici e chimici. I nocicettori svolgono questa funzione attraverso l'espressione di molecole che servono a rilevare e segnalare la presenza di possibili danni. A valle dell'input sensoriale nocicettivo, i segnali neurali scatenano comportamenti protettivi e gli stimoli sensoriali che raggiungono il cervello possono essere percepiti come dolorosi. (8).

I nocicettori sono presenti a livello di estremità libera funzionale nelle fibre afferenti (o neuroni di I ordine) rappresentate da fibre mieliniche A δ e da fibre amieliniche polimodali C (7).

Gli assoni dei neuroni nocicettori si connettono ai circuiti neurali nelle corna dorsali del midollo spinale, che a loro volta trasmettono gli input al cervello attraverso le vie neuronali ascendenti. È nel cervello che si verifica la percezione del dolore, a valle dell'input nocicettivo. Pertanto, la nocicezione e il dolore sono processi separabili: il dolore può verificarsi in assenza di input nocicettivo e la nocicezione può verificarsi in assenza di dolore. Un esempio di quest'ultimo è rappresentato dai riflessi spinali che si verificano in risposta agli input nocicettivi (come il ritiro di una mano da un oggetto caldo) senza la necessità di un controllo discendente da parte del cervello. (8).

Le "vie del dolore," costituite da tre ordini di neuroni (I ordine, II ordine, III ordine), offrono una rappresentazione scientificamente chiara del percorso che uno stimolo nocicettivo deve seguire per essere percepito e interpretato come dolore. Tuttavia, è importante notare che ciascun componente di questo percorso è caratterizzato da una notevole complessità. La conduzione dello stimolo avviene mediante il progressivo processo di depolarizzazione della fibra nervosa attraverso il potenziale d'azione. Questo potenziale d'azione è il risultato di repentini cambiamenti nella permeabilità della membrana neuronale agli ioni sodio e potassio. (7).

Quando i segnali provenienti dalla periferia raggiungono il cervello, la qualità della sensazione dolorosa è correlata al tipo di neurone che è stato attivato. Con stimoli termici nocivi, l'intensità del dolore è correlata alla forza di attivazione delle fibre C non mielinizzate che si adattano rapidamente allo stimolo termico, ma con stimoli termici prolungati, il dolore termico è anche portato da assi mielinizzati, sottilmente che mostrano risposte più prolungate e non adattive. Nei tessuti periferici, come la pelle, gli assoni dei neuroni nocicettori formano un plesso altamente ramificato sotto l'epidermide, dove sono avvolti da cellule gliali periferiche chiamate cellule di Schwann. Gli assoni terminali non sono avvolti dalle cellule di Schwann quando penetrano nello strato cheratinocitico per diventare cosiddetti terminali nervosi "nudi". (8).

1.2 Tipologia di fibre dolorifiche

Esistono due principali tipi di fibre nervose coinvolte nella conduzione del dolore: le fibre A e le fibre C.

1.2.1 Fibre A

Le fibre A-dolorifiche trasmettono segnali di dolore in modo rapido e sono associate a sensazioni acute di dolore. Si suddividono a loro volta in:

Fibre $A\delta$:

Le fibre A-dolorifiche, o fibre $A\delta$, rappresentano una delle principali categorie di fibre nervose coinvolte nella trasmissione del dolore. Queste fibre sono mielinizzate, cioè rivestite da una guaina di mielina, che consente loro di trasmettere segnali più rapidamente rispetto alle fibre non mielinizzate (fibre di tipo C). Le fibre $A\delta$ sono strettamente associate alla trasmissione del dolore, trasmettendolo dalla periferia fino al sistema nervoso centrale. Queste fibre sono sensibili a stimoli come il calore eccessivo, la pressione intensa o lesioni dei tessuti, contribuendo alla percezione delle sensazioni dolorifiche acute. Le fibre $A\delta$ sono responsabili della sensazione di dolore acuto, rapido e ben localizzato (9).

Fibre $A\beta$:

Le fibre $A\beta$ esercitano principalmente una funzione di conduzione sensoriale. Sono coinvolte nella trasmissione di segnali tattili, vibratorii e di pressione provenienti dalla superficie della pelle verso il sistema nervoso centrale. Queste fibre non sono principalmente associate alla trasmissione del dolore, ma alla percezione di stimoli tattili. Sono coinvolte nella modulazione dello stimolo algico ("teoria del cancello"). (7).

Le fibre $A\gamma$ sono coinvolte nella regolazione e nel controllo della contrazione dei muscoli scheletrici. Le fibre $A\alpha$ hanno funzione motorio/propriocettiva. (7).

1.2.2 Fibre C

Le fibre C trasmettono segnali più lentamente e sono associate a sensazioni di dolore cronico (10).

Le fibre C rappresentano una delle categorie principali di fibre nervose coinvolte nella trasmissione del dolore. A differenza delle fibre A δ , le fibre C sono non mielinizzate, il che le rende più lente nella trasmissione dei segnali. Queste fibre svolgono un ruolo fondamentale nella trasmissione di segnali di dolore di lunga durata e sono associate a sensazioni di dolore cronico. Le fibre C sono sensibili a vari tipi di stimoli dannosi, tra cui:

- Calore dannoso
- Pressione intensa
- Sostanze chimiche irritanti
- Lesioni dei tessuti

Le fibre C trasmettono segnali dolorifici in modo prolungato, contribuendo alla percezione delle sensazioni dolorifiche persistenti. La loro lenta conduzione è una delle ragioni per cui il dolore cronico può persistere nel tempo.

Le fibre C includono sottotipi e varianti con caratteristiche specifiche, e la loro attività è modulata da una serie di meccanismi, tra cui l'interazione con altri tipi di fibre dolorifiche e l'influenza di neurotrasmettitori come la sostanza P e il glutammato. (9).

Capitolo 2: Principi di Neurofisiologia del Dolore

La neurofisiologia del dolore rappresenta uno dei campi di ricerca più significativi nelle neuroscienze e offre una comprensione approfondita dei meccanismi che regolano la percezione del dolore. In questo capitolo, esamineremo i principi fondamentali nella neurofisiologia del dolore, compresi la trasduzione, la conduzione, la modulazione, la proiezione e l'integrazione (Fig.1).

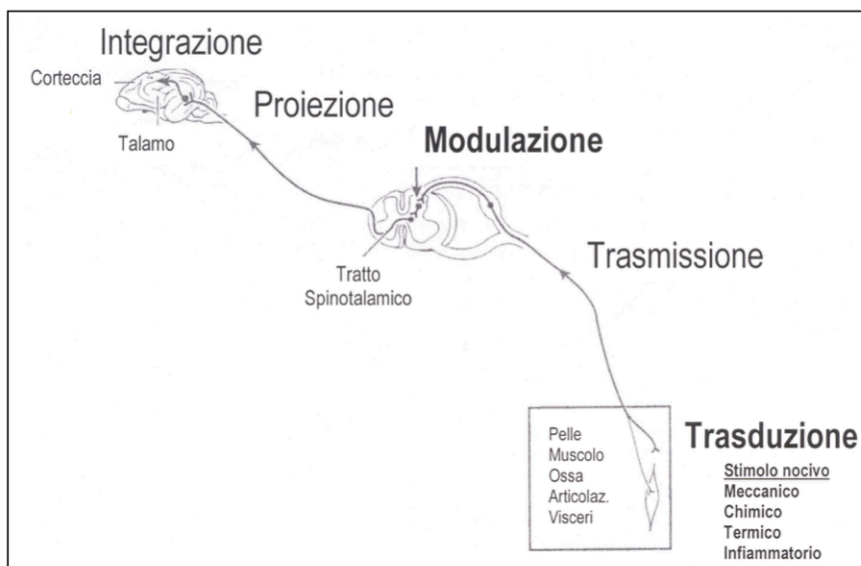


Figura 1 Schema delle vie di conduzione e dei processi fisiologici coinvolti nella sensazione algica. Non sono mostrate le vie discendenti inibitorie (da Muir, 2001, modificato)

2.1 Trasduzione del Dolore

La trasduzione del dolore è il primo passo nella percezione del dolore. Consiste nella conversione di energia fisica (stimolo dannoso/nocivo) in un segnale elettrico che può essere interpretato dal sistema nervoso centrale. Le terminazioni nervose specializzate chiamate *nocicettori* svolgono un ruolo chiave in questo processo, che è essenziale per il riconoscimento dei danni tissutali (9).

I nocicettori periferici rappresentano le terminazioni nervose esterne di piccole fibre, alcune delle quali mieliniche (fibre A δ) e altre amieliniche (fibre C polimodali). Queste fibre sono

sensibili a stimoli nocivi di varia natura, inclusi quelli meccanici, chimici e termici. Le fibre A δ presenti nella pelle possono essere ulteriormente categorizzate in base alla loro risposta, distinguendo tra meccanocettori ad alta soglia e nocicettori meccanotermici. Questi nocicettori A δ hanno un campo di ricezione limitato e sono responsabili della percezione iniziale del dolore, che è generalmente pungente e localizzato, quando si verifica uno stimolo nocivo. Le fibre C polimodali, presenti nella pelle, invece, rispondono a stimoli nocivi provenienti da fonti meccaniche, termiche e chimiche, inclusi i mediatori dell'infiammazione. Queste fibre hanno un campo recettivo più ampio e sono responsabili della percezione di un dolore più diffuso, sordo e persistente, che si manifesta dopo la risposta iniziale al nocivo (11, 12).

Nei tessuti somatici profondi, i processi di trasduzione del dolore sono simili a quelli osservati nella pelle, sebbene i nocicettori rispondano a stimoli di natura diversa; ad esempio, alcune fibre nocicettoriali rispondono all'attività muscolare o all'estensione articolare eccessiva. I nocicettori viscerali, situati all'interno degli organi interni, sono relativamente meno sensibili a stimoli che possono essere percepiti invece dai nocicettori cutanei. Tuttavia, questi nocicettori viscerali sono sensibili a eventi come torsioni, distensione e ischemia degli organi interni. Essi presentano campi di ricezione ampi e sovrapposti e possono diventare più sensibili in risposta a stimoli infiammatori. (11).

Un danno tessutale che provoca dolore può comportare una lesione ai nervi e può scatenare un processo infiammatorio associato. Durante la risposta infiammatoria, possono venir rilasciate diverse sostanze a livello del tessuto danneggiato. Queste sostanze possono provenire direttamente dai nocicettori, come la sostanza P, la neurochinina A e il peptide correlato al gene della calcitonina, oppure essere prodotte da cellule vicine al tessuto danneggiato e da cellule infiammatorie, tra cui il potassio, la serotonina, la bradichinina, l'istamina, l'ossido nitrico, le prostaglandine (in particolare la prostaglandina E2) e citochine come l'interleuchina-1 e il fattore di necrosi tumorale.

Queste sostanze chimiche contribuiscono a aumentare l'eccitabilità delle fibre nervose sensibili al dolore, inclusi i nocicettori periferici e le fibre simpatiche. Ciò provoca vasodilatazione e lo stravasamento di proteine plasmatiche nei tessuti circostanti.

Il risultato di questo processo è noto come *sensibilizzazione periferica*. In questo stato, segnali di bassa intensità che normalmente non causerebbero dolore vengono percepiti come

dolorifici, un fenomeno chiamato *iperestesia*. Inoltre, gli stimoli nocivi provocano una risposta dolorifica più intensa rispetto a quanto farebbero in assenza di sensibilizzazione, noto come *iperalgia primaria*. Queste modifiche possono anche interessare tessuti che non sono direttamente coinvolti nella lesione iniziale, causando *iperalgia secondaria*. (11, 12).

L'energia fisica, quindi lo stimolo esterno, deve superare la soglia di attivazione dei nocicettori per avviare il potenziale d'azione e iniziare "la via del dolore" (7).

2.2 Conduzione del Dolore

La conduzione del segnale del dolore è la fase in cui il segnale elettrico trasdotto a livello di SNP dai nocicettori periferici, viene trasmesso al midollo spinale lungo le fibre afferenti mieliniche A δ e le fibre C polimodali (7), il cui corpo cellulare si trova nei gangli delle radici dorsali. All'interno delle corna dorsali del midollo spinale, queste fibre stabiliscono sinapsi con neuroni di secondo ordine (neuroni di proiezione), che fungono da intermediari per trasmettere lo stimolo dolorifico al cervello. Il passaggio degli impulsi elettrici che trasportano il segnale del dolore lungo le corna dorsali del midollo spinale avviene grazie all'attivazione dei canali sodio-voltage-dipendenti situati lungo il percorso della fibra nervosa. La conduzione avviene con il progredire della depolarizzazione della fibra nervosa grazie a veloci cambiamenti di permeabilità della membrana agli ioni Sodio e Potassio (7). Si manifesta in due fasi: depolarizzazione di membrana (con il passaggio dello stimolo) e ripolarizzazione di membrana (con il ripristino del potenziale iniziale che è negativo) (7). L'applicazione di anestetici locali, che agiscono bloccando tali canali, impedisce al segnale dolorifico di raggiungere il midollo spinale e di conseguenza il cervello (11, 12).

La trasmissione del segnale dolorifico ai centri superiori avviene principalmente attraverso tre vie: spinotalamica, spinoreticolare e spinomesencefalica. Questa trasmissione dà origine a risposte a livello soprassetmentale e corticale. Le risposte soprassetmentali comprendono un aumento del tono simpatico e il rilascio di catecolamine, stimolazione dell'ipotalamo con conseguente aumento del metabolismo e del consumo di ossigeno, nonché un significativo potenziamento dei meccanismi associati al comportamento di "fight or flight" (chiamata anche

reazione acuta da stress), un atteggiamento fisiologico di risposta a un evento considerato pericoloso dal soggetto, dovuto a una stimolazione ipotalamica da parte dell'amigdala. (11).

2.3 Modulazione del Dolore

La modulazione del dolore è lo step successivo: il corpo cellulare dei nocicettori è situato nei gangli delle radici dorsali, dai quali si estendono alcune proiezioni dendritiche sia perifericamente verso i terminali nervosi liberi sia centralmente, penetrando nella sostanza grigia spinale e stabilendo sinapsi nelle corna dorsali del midollo spinale. A questo livello il segnale può essere "modulato", cioè può essere amplificato o ridotto da alcuni meccanismi di controllo. (11, 12). I meccanismi di controllo possono essere sia discendenti sia ascendenti e avere funzione sia eccitatoria sia inibitoria. (7, 11, 12)

2.3.1 Le vie eccitatorie

Le vie eccitatorie ascendenti sono responsabili della trasmissione dell'informazione dolorifica attraverso le sinapsi spinali, rilasciando diversi neurotrasmettitori, tra cui il glutammato, l'aspartato, la sostanza P, la neurochinina A e la prostaglandina E2 (PGE2), che svolgono un ruolo chiave in questo processo. Questi neurotrasmettitori aumentano la permeabilità della membrana post-sinaptica allo ione sodio, agevolando la trasmissione dello stimolo dolorifico (7, 11, 12). Ad esempio, il glutammato attiva diversi recettori post-sinaptici, tra cui AMPA, NMDA e kainato, mentre la sostanza P agisce sui recettori della neurochinina (NK). Questa attivazione porta alla progressione del segnale dolorifico lungo i neuroni di proiezione (11, 12). Le PGE2, prodotte a partire dall'acido arachidonico mediante l'azione di una ciclossigenasi (COX), contribuiscono all'amplificazione dell'informazione dolorifica in arrivo, facilitando il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e attivando direttamente i neuroni di secondo ordine (13).

Un secondo meccanismo di amplificazione è costituito dalle vie eccitatorie discendenti che hanno origine nel tronco encefalico. Queste vie, di solito, hanno il compito di aumentare l'attenzione dell'animale verso gli stimoli esterni. Tuttavia, in certe circostanze, possono stimolare passaggi di proiezione a livello midollare, agevolando così la trasmissione ascendente dei segnali dolorifici (7).

Stimoli nocicettivi ripetitivi, come quelli associati a interventi chirurgici o traumi, causano una modificazione delle proprietà di risposta dei neuroni delle corna dorsali. Ciò si traduce in un aumento progressivo dell'attività neuronale durante la durata dello stimolo, con una riduzione della soglia di risposta, un incremento della sensibilità neuronale una volta raggiunto il livello soglia e un ampliamento del campo di ricezione dei neuroni. Questo fenomeno è noto come "sensibilizzazione centrale" o "wind-up" e porta a un aumento della percezione del dolore in risposta a uno stimolo specifico (11, 12).

Il wind-up può verificarsi anche in assenza di sensibilizzazione periferica ed è in parte mediato dall'attivazione dei recettori NMDA presenti nel midollo spinale. Gli antagonisti dei recettori NMDA, come la ketamina, possono attenuare questo processo senza influenzare la risposta normale delle cellule delle corna dorsali al dolore (11). Durante il wind-up, si verifica anche un'elevata attività della COX, in particolare della COX2, che contribuisce all'aumento della produzione di PGE2 e all'amplificazione del segnale dolorifico a livello spinale, contribuendo ulteriormente al fenomeno del wind-up. Studi recenti hanno suggerito che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), noti per la loro azione antalgica attraverso la riduzione dell'infiammazione e della sensibilizzazione dei nocicettori a livello periferico, potrebbero anche agire a livello centrale, interrompendo o riducendo il processo del wind-up (13).

2.3.2 Le vie inibitorie

Le vie inibitorie giocano un ruolo importante nella modulazione del dolore a livello spinale. Esistono due distinti sistemi: le vie inibitorie discendenti e le vie inibitorie locali ("teoria del cancello") (7). Le vie inibitorie discendenti originano dai centri superiori del cervello e includono le vie oppioidergiche, noradrenergiche (mediante recettori α_2) e serotoninergiche. L'attivazione di queste vie porta all'inibizione degli stimoli dolorifici a livello delle corna dorsali del midollo spinale. La stimolazione di regioni specifiche del sistema nervoso centrale, come la sostanza grigia periacqueduttale e la sostanza grigia periventricolare, può indurre un'analgia profonda tramite l'attivazione di queste vie inibitorie.

Nelle vie inibitorie locali riconosciamo la cosiddetta "teoria del cancello": nella II lamina del midollo afferiscono oltre alle fibre sensitive nocicettive A δ e C anche le fibre deputate alla sensibilità tattile e pressoria: le fibre A β ; sia A δ sia C prima di entrare in contatto con il neurone midollare, emettono un ramo collaterale, il quale stabilisce sinapsi con un interneurone che

sintetizza un oppioide endogeno noto come encefalina. Le fibre A β esercitano un effetto stimolatorio sull'attività dell'interneurone, incrementando la produzione di encefalina, mentre le fibre di piccolo calibro C ne causano l'inibizione. Di conseguenza, quando una fibra A β viene attivata da uno stimolo non dolorifico, questa stimola l'interneurone inibitorio, il quale, a sua volta, inibisce la trasmissione di eventuali segnali dolorifici al cervello. In questo stato, il "cancello" è chiuso, e la sensazione del dolore non è percepita. Al contrario, quando una fibra A δ o C trasmette uno stimolo dolorifico, questa inibisce contemporaneamente l'interneurone encefalinergico, che non può bloccare la trasmissione dell'impulso doloroso al cervello. In questa situazione, il "cancello" è aperto, e il dolore viene percepito. Pertanto, se uno stimolo dolorifico e uno meccanico (come una pressione vibrante) vengono trasmessi simultaneamente (per esempio, quando ci si fa male al ginocchio e si massaggia la parte dolente), il dolore sarà alleviato grazie all'azione eccitatoria della fibra A β sull'interneurone encefalinergico:

- Cancello chiuso: la fibra A β stimola l'interneurone inibitorio che blocca la trasmissione dell'impulso dolorifico al cervello.
- Cancello aperto: la fibra C impedisce l'azione inibitoria dell'interneurone, permettendo al segnale doloroso di proseguire. (7).

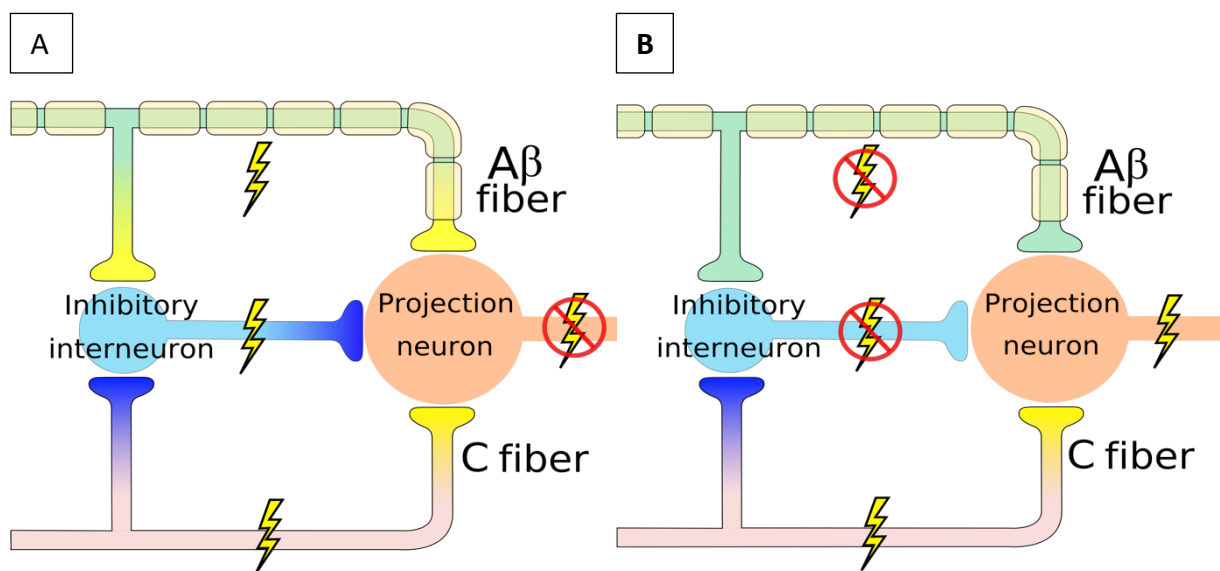


Figura 2 La teoria del cancello: (A) Le fibre A β sono state attivate e hanno attivato l'interneurone inibitorio, bloccando lo stimolo dolorifico. (B) Le fibre C trasmettono l'impulso dolorifico senza attivare l'interneurone inibitorio. (https://it.wikipedia.org/wiki/Teoria_del_cancello).

Inoltre, l'attivazione di vie serotonergiche ed adrenergiche comporta l'attivazione di interneuroni inibitori presenti nelle corna dorsali del midollo spinale, che rilasciano oppioidi endogeni come endorfine, encefaline e dinorfine, agendo come neurotrasmettitori inibitori (11, 12).

2.4 Proiezione del Dolore

La proiezione del dolore coinvolge la trasmissione dei segnali di dolore dalle regioni del midollo spinale al cervello, in particolare al talamo e alla corteccia cerebrale. Queste regioni cerebrali sono coinvolte nella percezione consapevole del dolore. La proiezione del dolore è fondamentale per la localizzazione, l'intensità e l'interpretazione emotiva del dolore. (7).

2.5 Integrazione del Dolore

L'integrazione del dolore rappresenta il processo attraverso il quale il cervello integra i segnali di dolore con altre informazioni sensoriali e cognitive. Questo processo consente di attribuire un significato al dolore e di decidere come rispondere ad esso. L'integrazione del dolore coinvolge aree cerebrali superiori come il cingolo anteriore e il lobo prefrontale. (14).

La neurofisiologia del dolore è un campo complesso che coinvolge una serie di processi intricati e la comprensione di questi processi è essenziale per lo sviluppo di terapie efficaci per il dolore cronico e altre condizioni dolorose. D'altro canto vi sono variazioni che questi meccanismi possono subire in base soprattutto alla tipologia di dolore che si affronta (7).

Nel caso di uno stimolo transitorio di intensità moderata, le modificazioni che avvengono nel sistema nervoso sono temporanee e durano solo finché il corpo non ristabilisce l'omeostasi alterata dall'evento doloroso (15).

Stimoli dolorosi di elevata intensità, invece, possono causare modifiche permanenti nelle funzioni del midollo spinale, potenziando i meccanismi di sensibilizzazione nervosa. Questo può portare all'insorgenza di dolore cronico anche dopo un evento acuto (15).

Quando una condizione dolorosa diventa cronica, il dolore stesso può avere effetti dannosi sull'organismo. La trasmissione continua degli impulsi dolorosi può stimolare il sistema simpatico, i centri midollari che controllano la circolazione e il respiratorio, e può stimolare anche i centri dell'ipotalamo, che regola numerose funzioni endocrine. Questo può portare a modificazioni fisiopatologiche che coinvolgono il sistema nervoso, il sistema cardiorespiratorio, il sistema endocrino e il metabolismo, contribuendo a situazioni come l'ipossia, l'ischemia tissutale, lo shock, le aritmie cardiache, l'atelettasia polmonare, l'insufficienza renale e il calo delle difese immunitarie. Queste condizioni possono a loro volta interferire con la guarigione del danno iniziale, creando un circolo vizioso. (16).

Capitolo 3: Classificazione del dolore

Tutti i vertebrati sperimentano il dolore in risposta a danni tissutali effettivi o potenziali. Ci sono diverse modalità per classificare il dolore, in questo capitolo prenderò in considerazione quelle più comuni, suddividendo il dolore in: dolore acuto, dolore persistente, dolore neuropatico e dolore oncologico. Il dolore oncologico, oggetto di questa tesi verrà approfondito nei prossimi capitoli.

3.1 Dolore acuto

Il dolore acuto rappresenta una reazione fisiologica del corpo a una lesione o un danno tissutale ed è una condizione temporanea che solitamente dura meno di tre settimane (17). È un sintomo che spesso accompagna vari tipi di patologie, tra cui traumi, interventi chirurgici, infiammazioni acute e malattie acute. La gestione efficace del dolore acuto è di fondamentale importanza per il benessere del paziente e per prevenire potenziali complicazioni come iperalgesia (un aumento della sensibilità al dolore) e cronificazione del dolore (18).

Secondo l'Associazione Internazionale per lo studio del Dolore (IASP) il dolore acuto "si manifesta all'improvviso, inizia in modo acuto o intenso e funge da segnale di avvertimento di malattia o minaccia per il corpo". Questa definizione sottolinea il ruolo cruciale del dolore acuto nel segnalare al corpo una situazione di rischio o problematica e stimolare comportamenti protettivi riflessi, come ad esempio la retrazione di una zampa da una fonte di calore. Il dolore acuto quindi è una risposta biologica fondamentale per la sopravvivenza.

La gestione del dolore acuto richiede una valutazione tempestiva e accurata per identificare la causa sottostante. La terapia per il dolore acuto si concentra sulla gestione della causa sottostante e sulla interruzione dei segnali nocicettivi a diversi livelli del sistema nervoso (7). Inoltre, richiede la collaborazione di diverse figure professionali non solo per la definizione del piano terapeutico, ma soprattutto per la sua costante e periodica valutazione dell'efficacia (7).

3.2 Dolore persistente

Nell'essere umano, oltre a provocare disagio fisico, il dolore può avere un notevole impatto sulla salute mentale del paziente. In campo medico, il dolore persistente è comunemente definito come un dolore che si protrae oltre il periodo normale di guarigione o che è associato a condizioni in cui la guarigione non è avvenuta o sembra essere limitata: questo costituisce uno stato patologico (7). Sempre in medicina umana viene considerato persistente se perdura fino a 3-6 mesi (19). Di conseguenza, il dolore acuto e il dolore persistente rappresentano due entità cliniche distinte da affrontare quindi diversamente a livello terapeutico. Le modalità di gestione del dolore persistente si basano su un approccio multidisciplinare, mirando a migliorare globalmente la qualità della vita del paziente.

È importante sottolineare che anche molti cani e gatti possono soffrire di malattie croniche a lungo termine e gravi disturbi associati a dolore persistente. Durante il corso della vita di un animale in cura per presenza di dolore persistente può capitare l'insorgenza di nuove fonti di dolore o l'esacerbazioni acute. Per questi pazienti sarà fondamentale una valutazione attenta del dolore e una terapia aggressiva per garantirgli un livello accettabile di vita. (7).

3.3 Dolore neuropatico

L'associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore neuropatico come "dolore iniziato o causato da una lesione primaria o disfunzione transitoria del sistema nervoso periferico o centrale".

Il dolore neuropatico nei cani è una condizione debilitante e complessa che richiede una comprensione approfondita. La neuropatia è generalmente definita come un tipo di dolore causato da un danno o un'alterazione del sistema nervoso periferico o centrale. Le proprietà elettriche, la neurochimica e la connettività centrale di neuroni con un danno possono essere modificate e comportare un'alterata percezione sensoriale fino ad arrivare a comportare un vero e proprio dolore neuropatico (7).

Nel contesto canino, il dolore neuropatico può manifestarsi con sintomi diversificati, tra cui ipersensibilità cutanea, perdita di funzionalità motoria e dolore spontaneo (20).

La diagnosi del dolore neuropatico nei cani è complicata dal fatto che vi è una grande varietà di sintomi possibili e vi è difficoltà nel valutare dei pazienti che non possono esprimersi verbalmente. Le scale del dolore possono essere un ottimo ausilio per aiutare i medici nella diagnosi, la più utilizzata è la "Canine Brief Pain Inventory" (CBPI), che valuta il dolore e l'impatto sulla qualità della vita del cane (21).

Capitolo 4: Dolore Oncologico

In uno studio condotto da Larue et al. nel 1995 in Francia in pazienti umani, è stato riscontrato che il dolore oncologico manifesta una prevalenza compresa tra il 30% e il 60% al momento della diagnosi, e tra il 55% e il 95% durante le fasi avanzate della malattia neoplastica (1). Un'analisi meta-analitica successiva ha rivelato che circa il 70% dei pazienti affetti da patologie tumorali avanzate presenta sintomi dolorosi (2).

Data la similitudine nei percorsi neurofisiologici e nei meccanismi patogenetici responsabili dell'insorgenza del dolore tra esseri umani e animali (4), è plausibile ipotizzare che anche i pazienti oncologici veterinari sperimentino sensazioni dolorose. Ad oggi non sono stati ancora condotti studi che riportino un dato oggettivo della prevalenza del dolore oncologico negli animali da compagnia, ma si ipotizza che almeno il 30% dei pazienti con patologie oncologiche abbia dolore (5, 6).

4.1 introduzione

Non tutte le condizioni neoplastiche sono necessariamente concomitanti a sintomi dolorosi (22); tra le neoplasie più comunemente associate a manifestazioni dolorose si annoverano l'osteosarcoma, i tumori pancreatici e le neoplasie che colpiscono il sistema nervoso, la pelle o l'apparato genito-urinario (3).

La sensibilità al dolore presenta notevole variabilità individuale, e la sua intensità può mutare durante l'evoluzione della malattia. In particolare, nelle prime fasi delle patologie oncologiche e in seguito a procedure diagnostiche e interventi chirurgici finalizzati all'asportazione del tumore, il dolore oncologico può manifestarsi in forma acuta; tuttavia, con la progressione della malattia, il dolore oncologico tende spesso a diventare di natura cronica. (3).

Nel contesto della medicina veterinaria questa situazione costituisce una sfida diagnostica e terapeutica ulteriormente complicata in quanto i pazienti non sono dotati di parola. Il principale ostacolo nel controllo del dolore oncologico negli animali resta quindi la sua identificazione clinica, poiché spesso, a causa della sua natura intricata, il dolore non è associato a modificazioni clinicamente evidenti e costanti. (3).

Questo capitolo esplora i principi di neurofisiologia del dolore oncologico, concentrandosi sulla sua eziologia, trasmissione e modalità di percezione.

4.2 Eziopatogenesi

Il dolore oncologico è causato da diversi meccanismi più o meno concomitanti:

- Rilascio di mediatori proalgici da parte della massa neoplastica
- Diminuzione del pH extracellulare
- Invasione tissutale e conseguente rilascio di mediatori proalgici da parte di tessuti lesi
- Diretta compressione dei terminali nervosi da parte della massa neoplastica

(3)

4.2.1 Rilascio di mediatori proalgici da parte della massa neoplastica

Una serie di mediatori proalgici vengono rilasciati da cellule tumorali o cellule associate al tumore (macrofagi, linfociti T, neutrofili): prostaglandine, endoteline, citochine (IL-1 e IL-6), bradichinina, *epithelial growth factor* (EGF), *nerve growth factor* (NGF), *transforming growth factor* (TGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF). (3).

Le prostaglandine, le endoteline, insieme a citochine, bradichinina, EGF, NGF, TGF e PDGF, vengono direttamente rilasciate sia dalle cellule tumorali che dalle cellule immunitarie coinvolte nella neoplasia. Questi agenti attivano i nocicettori periferici, consentendo la trasmissione degli stimoli dolorifici al midollo spinale attraverso le fibre A δ e C. Inoltre, l'attivazione dei nocicettori provoca il rilascio di altri peptidi e neurotrasmettitori, tra cui glutammato, sostanza P, calcitonina-gene-related peptide e ATP. Questi mediatori facilitano l'interazione tra i mediatori pro-algici e i nocicettori, contribuendo al rilascio di ulteriori fattori da parte delle cellule non neuronali circostanti e dai tessuti vascolari, un processo noto come infiammazione neurogena. Questo fenomeno sottende i processi di sensibilizzazione periferica e iperalgesia. Queste modificazioni riducono la soglia di attivazione dei nocicettori, portando a un aumento della loro risposta agli stimoli. L'arrivo costante e persistente di stimoli nocicettivi al midollo spinale comporta il reclutamento progressivo dei recettori AMPA e NMDA sensibili al glutammato, insieme all'azione sinergica delle prostaglandine nel rilascio di mediatori eccitatori

come la sostanza P e il glutammato. Ciò aumenta l'eccitabilità dei neuroni nella regione del corno dorsale del midollo spinale (fenomeno noto come sensibilizzazione centrale), consentendo a fibre sensibili a stimoli di bassa intensità normalmente attivate dal tocco delicato della pelle (fibre A β) di attivare i neuroni del corno dorsale del midollo spinale e provocare dolore (allodinia) (23, 24).

4.2.2 Diminuzione del pH extracellulare

L'acidità locale è causata dall'aumento della concentrazione extracellulare di ioni H⁺, che si verifica a seguito dei processi infiammatori precedentemente menzionati, nonché dei processi ischemici e/o apoptotici delle cellule tumorali. Questi ultimi sono conseguenza dell'incremento delle dimensioni della massa neoplastica, che non sempre è accompagnato da una vascolarizzazione adeguata (25). Questo fenomeno è seguito dall'infiltrazione di cellule infiammatorie nel tessuto tumorale, che rilasciano non solo mediatori proinfiammatori e proalgici, ma anche protoni, creando un ambiente localmente acido a causa dell'accumulo di metaboliti acidi. Ciò provoca l'attivazione di specifici recettori, come il canale Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) e il canale Acid-Sensing Ion Channel (ASIC), che sono sensibili ai protoni e all'acidità. Questa situazione aumenta l'eccitabilità delle fibre nervose sensitive, che a loro volta rilasciano ulteriori mediatori proinfiammatori e proalgici, come la sostanza P, la neurochinina A e il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), amplificando così la risposta infiammatoria e dolorosa, nota come infiammazione neurogena. (26).

4.2.3 Invasione tissutale e conseguente rilascio di mediatori pro-algici da parte di tessuti lesi

In seguito alla crescita della massa tumorale, si verifica l'invasione dei tessuti somatici, viscerali o nervosi circostanti. L'infiltrazione della massa tumorale nei tessuti cutanei, muscolari, ossei e articolari, con conseguente stimolazione delle fibre sensitive presenti in queste aree, è responsabile dell'insorgenza del dolore oncologico di origine somatica. Il dolore oncologico di origine somatica è generalmente correlato all'estensione del danno tissutale ed è causato sia dal rilascio di mediatori infiammatori, capaci di attivare le fibre A δ e C, sia dalla diretta compromissione di tali fibre. (27, 28)

D'altro canto, l'interessamento delle strutture interne, come torace, addome o pelvi, da parte della massa tumorale, conduce alla comparsa del dolore oncologico di origine viscerale. In questo contesto, l'ostruzione di organi cavi, la distensione delle pareti o della capsula di organi come il pancreas o il fegato, o del mesentere coinvolto dalla massa tumorale, può provocare un'elevata tensione meccanica sulle strutture viscerali, causando ischemia in una parte dell'organo o innescando una risposta infiammatoria antineoplastica o post-necrotica. Tutte queste situazioni portano alla stimolazione dei nocicettori, compresi quelli delle fibre A δ e C, presenti all'interno di queste strutture (3).

In particolare, quando la massa tumorale invade gli organi cavi, può generare una condizione di compressione dei canali che trasportano liquidi organici, come i dotti biliari o gli ureteri. Questo può causare una stasi del liquido a monte dell'ostruzione, determinando una distensione del canale stesso. Tale anormale distensione delle strutture cave o dei canali può innescare una contrazione muscolare spastica delle pareti, provocando dolori definiti "colici". Nel caso degli organi parenchimatosi, come il fegato, l'invasione tumorale può comportare un aumento del volume dell'organo, con conseguente dolore dovuto alla distensione della capsula che lo riveste. Molte neoplasie che coinvolgono gli organi interni possono rimanere silenti fino a quando eventi ischemici, compressivi o ostruttivi non raggiungono livelli tali da causare il dolore viscerale.

Fattori di crescita come il fattore di crescita nervosa (NGF) e il fattore neurotrofico derivato dalla glia (GDNF) vengono rilasciati dai tessuti infiltrati e danneggiati dalla neoplasia (29). Questi fattori, insieme ai mediatori pro-algici rilasciati dalle cellule tumorali e immunitarie, partecipano all'attivazione dei nocicettori periferici e contribuiscono alla comparsa dei fenomeni di iperalgesia (27, 28).

4.2.4 Diretta compressione dei terminali nervosi da parte della massa neoplastica

La crescita di un tumore in prossimità delle strutture nervose può esercitare compressione sulle fibre nervose. Questa compressione iniziale può portare all'ischemia o alla demielinizzazione con danni minimi o assenti all'assone e al tessuto di supporto connettivo (condizione nota come neuroprassia). Tuttavia, se questa compressione persiste a lungo, può causare danni nervosi gravi e permanenti. Questi danni possono manifestarsi come assonotmesi, che rappresenta una

discontinuità strutturale dell'assone senza danni al tessuto connettivo di supporto, o come neurotmesi, che rappresenta una completa discontinuità dell'assone e del tessuto connettivo di supporto, precludendo la possibilità di rigenerazione neurale (30).

Indipendentemente dalla situazione, la compressione delle fibre nervose con funzione motoria provoca la manifestazione di deficit neurologici; quando le fibre nervose con funzione sensitiva vengono compressi, si verifica la comparsa di dolore neuropatico; nel caso di compressione di fibre nervose con funzione mista, si osservano sia il dolore sia i deficit neurologici (3).

4.3 Dolore iatrogeno

È importante ricordare che, con l'avanzare della compressione delle neoplasie nella medicina veterinaria, le opzioni terapeutiche si sono ampliate considerevolmente: la chirurgia demolitiva e curativa o palliativa, i protocolli chemioterapici e la radioterapia sono ormai parte integrante della pratica comune. Purtroppo, ciascuna di queste alternative può potenzialmente dar luogo all'insorgenza di dolore iatrogeno (7).

Esistono numerose condizioni cliniche in corso di patologie tumorali, che possono portare alla comparsa di dolore iatrogeno:

- Il dolore acuto e cronico post-operatorio;
- Il dolore acuto e persistente post-trattamento radioterapico;
- Il dolore acuto e persistente post-trattamento chemioterapico;
- Il dolore derivante da terapie di supporto (iperalgia da oppiacei). (7).

Capitolo 5: Diagnosi del Dolore Oncologico

La diagnosi tempestiva e accurata del dolore oncologico è fondamentale per garantire una gestione efficace e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da cancro. Confermare o meno la presenza di dolore oncologico è una sfida molto complicata negli animali da compagnia, non essendo, questi ultimi, in grado di comunicare verbalmente. A causa di questo problema nel mondo clinico Veterinario sono state introdotte scale per il dolore, che si pongono come obiettivi l'oggettivare la presenza di dolore e il quantificarlo. In questo capitolo verranno approfondite alcune di queste modalità di diagnosi del dolore oncologico. In questo capitolo verranno approfondite queste modalità di diagnosi.

Secondo Dott. Gamba un sistema di valutazione ideale per il dolore oncologico dovrebbe comprendere una misurazione oggettiva del dolore nei pazienti ospedalizzati, insieme a un punteggio basato sulle impressioni dei proprietari riguardo al livello di dolore e alla qualità della vita degli animali a casa; Nella gestione del dolore oncologico, è essenziale conoscere la specifica neoplasia che affligge il paziente, il che rende vantaggioso l'utilizzo di sistemi di valutazione dedicati (7).

Alcuni studi scientifici hanno impiegato la Glasgow Composite Measure of Pain Scale - Short Form (GCMPS-SF) insieme a una Visual Analog Pain Scale (VAS) per la valutazione ospedaliera e una Canine Brief Pain Inventory (CBPI) compilata dai proprietari a casa. (7). La Glasgow Composite Measure Pain Scale (GCMPS) è un strumento di valutazione comportamentale a più elementi, progettato attraverso un approccio psicometrico, finalizzato alla misurazione del dolore acuto nei cani (31, 32). La versione abbreviata di questa scala, denominata GCMPS-SF, è stata sviluppata per l'impiego routinario nell'ambito clinico ed è costituita da sei categorie comportamentali, ciascuna delle quali è corredata da descrittori specifici: vocalizzazione, attenzione alla ferita, mobilità, risposta tattile, comportamento e postura/attività (33).

La Visual Analog Pain Scale (VAS) costituisce strumenti di misurazione psicometrica concepiti al fine di acquisire dati relativi alla manifestazione di gravità sintomatologica connessa a patologie specifiche all'interno di una singola coorte di pazienti. Questi dati vengono quindi impiegati per

effettuare una classificazione tempestiva della gravità dei sintomi e del controllo della patologia, garantendo una misurabilità statistica e una riproducibilità delle misure. Le VAS possono inoltre essere utilizzate nell'anamnesi clinica di routine e per monitorare l'andamento di patologie croniche, come ad esempio la rinite allergica (RA). In particolare, le VAS hanno trovato applicazione nell'ambito della valutazione dell'efficacia della terapia per la RA nella pratica clinica quotidiana, sia nel contesto della malattia intermittente che in quello della forma persistente. (34).

Tuttavia, esistono alcune preoccupazioni riguardo all'uso di queste scale, in quanto possono risultare troppo generiche e non specifiche per il dolore oncologico (ad esempio, la GCMP-SF è originariamente progettata per il dolore acuto, mentre la CBPI è focalizzata sulla valutazione dell'osteoartrosi). (7).

5.1 Scala per il dolore oncologico ospedaliero

Il sistema di valutazione del dolore oncologico ospedaliero si fonda su una scala pentaparametrica (Tabella 1), mediante la quale si attribuisce un punteggio di dolore al paziente canino durante la prima consultazione. La valutazione del paziente viene effettuata quotidianamente, con conseguente assegnazione e registrazione del punteggio di dolore. (7).

Tabella 1 Scala del dolore oncologico a esclusivo utilizzo ospedaliero (7).

Punteggio:	Segni comportamentali:
1 (No dolore)	Rilassato, riposa comodamente, non vocalizza, si muove liberamente, calmo La palpazione della lesione non provoca alcuna reazione da parte del paziente
2 (dolore minimo)	Minima agitazione, qualche cambio di posizione durante il sonno La palpazione della lesione provoca una minima risposta
3 (dolore lieve)	Lieve agitazione, cambi di posizione rfequenti durante il sonno, risponde a voce calma e carezze, salivazione, occasionalmente vocalizzazioni La palpazione della lesione può far girare la testa, far leccare e/o il

	paziente prova a toccarsi la lesione o l'area interessata dalla neoplasia
4 (dolore moderato)	<p>Agitazione moderata, vocalizzazione, salivazione eccessiva, tremore muscolare, frequenti cambi di posizione (non trova la posizione per riposare)</p> <p>La palpazione della lesione può far diventare aggressivo il paziente</p>
5 (dolore intenso)	<p>Grave agitazione, vomito, vocalizzazione, eccessiva salivazione, estremamente depresso, inattivo</p> <p>La palpazione della lesione aumenta il livello di agitazione</p>

5.2 Modified Canine/Feline Brief Pain Inventory (mCBPI)

Nell'ambito umano, è stato sviluppato un sistema di valutazione rapida e obiettiva del dolore noto come Brief Pain Inventory (BPI) al fine di convalidare studi clinici multi-istituzionali su larga scala (35). Nel 2006, ricercatori presso l'Università della Pennsylvania hanno apportato modifiche al BPI per adattarlo all'uso nei cani, denominandolo Canine Brief Pain Inventory (cBPI), (36). Successivamente, presso la Purdue University, è stato sviluppato il Modified Canine Brief Pain Inventory (mCBPI) (Tabella 2), un sistema specificamente progettato per la valutazione del dolore oncologico in pazienti veterinari (cani, gatti e potenzialmente altre specie), escludendo quelli affetti da osteoartrosi (37). La mCBPI è costituita da 3 sezioni punteggiate, contenenti un totale di 10 domande suddivise per i proprietari di cani o gatti. Le prime 2 sezioni sono di natura oggettiva e richiedono ai proprietari di assegnare un punteggio al dolore del paziente e alla sua funzionalità, rispettivamente. I punteggi possono essere mediati al fine di assistere il professionista nella valutazione dell'andamento del paziente nel corso del tempo. L'ultima domanda rappresenta un'impressione soggettiva generale della percezione del cliente riguardo alla qualità di vita del paziente. (37).

Tabella 2 Scala del dolore sviluppata nell'università di Purdue, modified Canine/Feline Brief Pain Inventory (mCBPI). (37).

Modified Canine/Feline Brief Pain Inventory (mCBPI)

Nicholas Rancilio, DVM, Diplomate ACVR (Radiation Oncology); Jean Poulson, DVM, PhD, Diplomate ACVR (Radiation Oncology); and Jeff Ko, DVM, MS, Diplomate ACVAA
Purdue University

DESCRIPTION OF PAIN

Rate your pet's pain.

CIRCLE THE ONE NUMBER THAT BEST DESCRIBES THE PAIN AT ITS WORST IN THE LAST 7 DAYS.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Not painful										Worst pain imaginable
CIRCLE THE ONE NUMBER THAT BEST DESCRIBES THE PAIN AT ITS LEAST IN THE LAST 7 DAYS.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CIRCLE THE ONE NUMBER THAT BEST DESCRIBES THE PAIN AT ITS AVERAGE IN THE LAST 7 DAYS.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CIRCLE THE ONE NUMBER THAT BEST DESCRIBES THE PAIN AS IT IS RIGHT NOW.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

DESCRIPTION OF FUNCTION

CIRCLE THE ONE NUMBER THAT BEST DESCRIBES HOW DURING THE LAST 7 DAYS PAIN HAS INTERFERED WITH YOUR PET'S:										
GENERAL ACTIVITY										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not interfere										Completely interferes
ENJOYMENT OF LIFE										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ABILITY TO ENJOY A PEACEFUL NIGHT SLEEPING										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EATING OR DRINKING (APPETITE)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
INTERACTION WITH PEOPLE OR OTHER PETS										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

OVERALL IMPRESSION

CIRCLE THE ONE RESPONSE THAT BEST DESCRIBES YOUR PET'S OVERALL QUALITY OF LIFE OVER THE LAST 7 DAYS.				
Poor	Fair	Good	Very Good	Excellent

5.3 Scala per la qualità di vita (QOL)

Karina V B Yazbek e Denise T Fantoni nel 2005 hanno eseguito uno studio su 80 cani per sviluppare e convalidare una scala sulla qualità della vita correlata alla salute per cani affetti da dolore secondario a causa del cancro. La scala contiene 12 domande con 4 opzioni di risposta ciascuna. La scala valuta la qualità della vita con un punteggio relativo ad ogni domanda che varia da 0 a 36. Le risposte alle singole domande sono soggette a una valutazione quantitativa che varia da 0 a 3, e tali valutazioni vengono poi sommate al fine di ottenere un punteggio complessivo della qualità della vita in relazione allo stato di salute. L'intervallo massimo possibile di tale punteggio è di 36, mentre il valore minimo ammissibile è pari a 0; punteggi più bassi sono indicativi di un aumento delle problematiche o di un deterioramento della funzionalità. Le domande poste nel questionario mirano a raccogliere dati concernenti il comportamento emotivo del cane (domande dal 1 al 4), lo stato fisico del cane (domande dal 5 all'11) e le dinamiche relazionali tra il cane e il suo proprietario (domanda 12). Nello specifico, le domande relative allo stato fisico del cane vertono sulla valutazione di parametri quali il dolore (domanda 5), l'appetito (domanda 6), la fatigabilità (domanda 7), i disturbi del sonno (domanda 8), i problemi gastrici (domanda 9), le problematiche intestinali (domanda 10), e i processi di defecazione e minzione (domanda 11). (38).

Figura 3 Scala per la qualità di vita (QOL) correlata alla salute nei cani con segni di dolore secondario a causa del cancro (38):

How much do you think that the disease is disturbing your dog's quality of life? Very much (0) Much (1) A little (2) Not at all (3)
Does your dog still do what it likes (eg, play or go for a walk)? No (0) Rarely (1) Frequently (2) In a normal way (3)
How is your dog's mood? Totally altered (0) Some episodes of alteration (1) Changed a little bit (2) Normal (3)
Does your dog keep its hygienic habits (ie, does your dog clean itself)? No (0) Rarely (1) Less than before (2) Yes (3)
How often do you think that your dog feels pain? All the time (0) Frequently (1) Rarely (2) Never (3)
Does your dog have an appetite? No (0) Only eats when forced; will eat more of what it likes (1) Little (2) Normal (3)
Does your dog get tired easily? Yes, always (0) Frequently (1) Rarely (2) No (3)
How is your dog sleeping? Very badly; not sleeping at all (0) Badly (1) Almost normally (2) Normally (3)
How often does your dog vomit? Always (0) Frequently (1) Rarely (2) Never (3)
How are the intestines of your dog functioning? Very badly (0) Badly (1) Almost normally (2) Normally (3)
Is your dog able to position itself to defecate and urinate? Never positions itself to urinate or defecate (0) Rarely positions itself to urinate or defecate (1) Sometimes positions itself to urinate or defecate (2) Urinate and defecates normally (3)
How much attention is your dog giving to the family? Indifferent (0) Little attention (1) Increased attention; the dog is needy (2) Has not changed (3)
Scores (values in parentheses) for all 12 questions were summed to determine the health-related quality-of-life score. Possible scores ranged from 0 to 36.

Capitolo 6: Trattamento del Dolore Oncologico

La gestione ottimale del dolore da cancro è determinata dalla tipologia del tumore e dagli obiettivi del proprietario riguardo al trattamento.

In termini generali, nell'ambito dell'oncologia veterinaria, sono delineati due possibili percorsi di trattamento, che possono prevedere l'utilizzo di farmaci analgesici, radioterapia, interventi chirurgici, chemioterapia o una combinazione di tali terapie:

- Il trattamento definitivo mira al controllo a lungo termine del cancro e, potenzialmente, alla promozione di una sopravvivenza a lungo termine senza dolore; è previsto che si verifichi dolore iatrogeno come conseguenza del trattamento definitivo.
- Il trattamento palliativo ha l'obiettivo di alleviare il dolore causato dal cancro e di rallentare o minimizzare il tasso di progressione della malattia tumorale.

(39).

Il dolore oncologico può essere attribuito a una varietà di meccanismi responsabili della percezione del dolore, i quali possono interagire in modo complesso all'interno di diverse situazioni cliniche. Con la progressione del cancro, diversi fattori possono ulteriormente complicare il quadro algico. Questo mette in evidenza come il termine generico "dolore oncologico" sia insufficiente a catturare la complessità del problema, rappresentando una sfida significativa sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. Per un approccio terapeutico adeguato, è fondamentale in primo luogo identificare il meccanismo sottostante che genera il dolore. Inoltre, la terapia deve considerare diversi fattori, tra cui la localizzazione del dolore, lo stadio della malattia, la risposta ai trattamenti farmacologici e le prospettive di vita del paziente. Questo richiede una valutazione completa e specializzata, in particolare da parte di un medico esperto in algologia.

Di seguito verranno trattati i trattamenti, ad oggi presenti per il dolore oncologico in medicina Veterinari.

6.1 FANS

I Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) vengono impiegati per il controllo del dolore nocicettivo nei cani e nei gatti. Il meccanismo d'azione dei FANS si basa sull'inibizione delle cicloossigenasi (COX). Nel contesto del dolore associato al cancro, l'inibizione selettiva della COX-2 è considerata cruciale, poiché essa svolge un ruolo fondamentale nella generazione del dolore infiammatorio, mediato dalla produzione di prostaglandina E2. Le prostaglandine rivestono un'importante funzione nella sensibilizzazione periferica, contribuendo all'insorgenza di fenomeni come l'iperalgia o l'allodinia. Queste sostanze influenzano la sensibilità dei recettori polimodali, i quali di norma non rispondono facilmente a stimoli fisiologici. (40).

Tuttavia, in seguito a lesioni tissutali e processi infiammatori, il rilascio di prostaglandine favorisce la reattività dei recettori polimodali inizialmente silenziosi (41). In aggiunta, le prostaglandine possono attivare specifici canali del sodio localizzati nel corno dorsale del midollo spinale, dando luogo a un processo di sensibilizzazione centrale che contribuisce all'insorgenza del dolore cronico associato al cancro (42). L'uso dei FANS per il controllo del dolore oncologico potrebbe risultare particolarmente pertinente negli animali da compagnia, in quanto numerose tipologie tumorali presentano una sovraespressione della COX-2, con conseguente possibilità di sensibilizzazione nocicettiva dovuta alla produzione di prostaglandine da parte dei tumori (40). I tumori canini che tendono a esprimere COX-2 in misura significativa includono il carcinoma a cellule transizionali, il carcinoma renale, il carcinoma a cellule squamose, il carcinoma prostatico, i polipi rettali, il carcinoma nasale, l'osteosarcoma, il carcinoma mammario, l'adenocarcinoma intestinale e il melanoma orale (43). In questi scenari, l'uso di FANS selettivi per COX-2 potrebbe avere un duplice beneficio terapeutico. I FANS manifestano un effetto di risparmio degli oppioidi, consentendo di ridurre le dosi di oppioidi in caso di necessità di somministrazione. (26)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) vengono impiegati nel trattamento del dolore moderato, specialmente quando è associato a tumori intratoracici, intraddominali o metastasi ossee. Nel caso in cui un determinato FANS non produca l'efficacia clinica desiderata, dovrebbe essere sospeso e sostituito con un altro agente della stessa classe dopo un periodo di wash-out di 3-7 giorni (a seconda del farmaco utilizzato), al fine di evitare l'accumulo e potenziali

fenomeni di tossicità. Poiché molte patologie oncologiche canine presentano un'elevata espressione di COX-2, si preferiscono i composti selettivi o preferenziali per questa isoforma enzimatica.

6.2 Paracetamolo

Il paracetamolo (utilizzato come denominazione internazionale in Europa) e l'acetaminofene (utilizzato come denominazione internazionale negli Stati Uniti) rappresentano due nomenclature ufficiali per identificare lo stesso composto chimico derivato dalla sua denominazione chimica, ossia il N-acetil-para-aminofenolo. (44).

Il paracetamolo, se somministrato nelle dosi raccomandate, manifesta proprietà analgesiche e antipiretiche simili agli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS), ma si distingue da questi ultimi per l'assenza di attività antinfiammatoria. Tale composto, al contrario dei FANS, non induce effetti collaterali gastrointestinali tipici quando utilizzato nelle dosi consigliate. Tuttavia, il paracetamolo mostra la capacità di inibire la produzione di prostaglandine in maniera analoga ai FANS. (44).

Il meccanismo d'azione del paracetamolo non è ancora completamente compreso, ma probabilmente coinvolge l'inibizione dei recettori COX-3, rilevabili solo nel cane e dotati di una marcata sensibilità per il paracetamolo. Inoltre, è stato osservato che il paracetamolo inibisce l'attività di COX-1 e COX-2 nei tessuti periferici, con un effetto più su COX-2, specialmente nelle cellule dell'endotelio vascolare. In aggiunta, il paracetamolo sembra stimolare le vie serotoninergiche discendenti, che sono coinvolte nella soppressione delle sensazioni dolorifiche.

Potrebbe avere effetti su vari recettori, tra cui quelli oppioidi, serotoninergici, cannabinoidi, vanilloidi e canali del calcio, oltre ad altri ancora (44). Nel contesto del dolore acuto, il paracetamolo offre un livello di analgesia almeno paragonabile a quello del meloxicam e può quindi essere considerato per i pazienti in cui l'uso di FANS è controindicato. Può essere somministrato in modo regolare e prolungato nei pazienti oncologici, da solo o in combinazione con altri analgesici. Gli effetti collaterali gastrointestinali e altri effetti indesiderati sembrano essere molto rari. Tuttavia, è importante evitare il sovradosaggio nei pazienti canini, in quanto

può comportare seri rischi per la salute epatica, e non deve mai essere utilizzato in pazienti con patologie epatiche, in quanto potrebbe avere conseguenze fatali in tempi molto brevi. (26)

6.3 Oppioidi

Gli oppioidi rappresentano farmaci di elevata efficacia nel trattamento del dolore oncologico e, quando somministrati in modo appropriato, comportano bassi rischi di effetti indesiderati. Sono indicati per il dolore di intensità da moderata a severa, con la necessità di adeguare le dosi in base alla progressione della gravità del dolore. Tuttavia, ad eccezione del metadone, che oltre alla sua azione agonista sui recettori oppioidi, dispone anche di una componente antagonista sui recettori NMDA (N-Methyl-D-Aspartate), che comporta una riduzione del fenomeno di "wind-up", gli oppioidi manifestano una notevole perdita di efficacia nel trattamento del dolore neuropatico. In aggiunta, negli ultimi tempi è emersa l'ipotesi di un potenziale effetto immunosoppressivo degli oppioidi, un aspetto che richiede una valutazione attenta quando si utilizzano tali farmaci nel trattamento del paziente oncologico. (26)

I recettori degli oppioidi sono prevalentemente localizzati all'interno del sistema nervoso centrale, in particolare nella parte superficiale del corno dorsale situata all'interno delle lamine I e II del midollo spinale. Nel corno dorsale, la maggior concentrazione di recettori degli oppioidi è presente sui terminali presinaptici delle fibre afferenti, ma si riscontrano anche concentrazioni minori su siti postsinaptici e interneuroni. Il meccanismo attraverso il quale gli oppioidi inducono analgesia coinvolge la riduzione del rilascio di neurotrasmettitori da parte delle fibre nocicettive C e l'inibizione postsinaptica dei neuroni che trasmettono le informazioni dal midollo spinale ai centri superiori del cervello. Questo avviene perché il legame degli oppioidi con i loro recettori inibitori presinaptici blocca il rilascio di neurotrasmettitori come il glutammato, la sostanza P e altri, mentre il legame con i recettori postsinaptici contribuisce all'inibizione della depolarizzazione neuronale. (40).

6.3.1 Tramadolo

Il tramadolo è un derivato sintetico della codeina con un'affinità ridotta per i recettori mu-oppioidi. Il suo effetto analgesico primario deriva dall'inibizione della ricaptazione di noradrenalina (NE) e serotonina. (45).

Ricerche recenti hanno sollevato interrogativi sull'efficacia analgesica del tramadolo nei cani (46). L'effetto analgesico del tramadolo nei casi di dolore acuto o traumatico potrebbe risultare limitato a causa della mancanza di una adeguata attivazione metabolica del suo metabolita attivo (M1), il quale è necessario per l'agonismo nei confronti del recettore μ degli oppioidi. In aggiunta, i meccanismi non oppioidi del tramadolo, tra cui l'inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, potrebbero essere meno rilevanti o persino assenti nei cani e nei gatti. (39).

Da un punto di vista clinico, molti pazienti affetti da cancro sono anziani e presentano comorbilità, come ad esempio problemi renali, che limitano l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per il trattamento del dolore di lieve o moderata entità. Di conseguenza, le opzioni per la gestione del dolore a domicilio risultano essere piuttosto limitate. Nonostante le sue limitazioni e le incertezze sull'efficacia, il tramadolo è ampiamente utilizzato in tali contesti a causa della sua praticità, della percepita sicurezza e della lunga durata d'azione. (39).

6.4 Anticorpi monoclonali

Il trattamento con anticorpi monoclonali rientra nella categoria delle terapie biologiche attualmente in fase di sviluppo per diverse patologie che possono colpire cani e gatti. In particolare, gli anticorpi monoclonali anti-NGF (mAbs anti-NGF) mostrano un notevole potenziale nel ridurre il dolore di varia eziologia. Il fattore di crescita nervoso (NGF) è prodotto da una gamma di cellule infiammatorie e immunitarie ed è espresso localmente in aree affette da infiammazione e lesioni, dove promuove lo sviluppo del dolore e dell'iperalgia. NGF induce l'eccitabilità neuronale sia a breve che a lungo termine, agendo sui recettori vanilloidi (TRPV1) e provocando il rilascio di neurotrasmettitori come la sostanza P e il fattore neurotrofico cerebrale (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Inoltre, NGF stimola la crescita delle terminazioni nervose nella sede dell'infiammazione. In contesti sperimentali e clinici, il trattamento con mAbs anti-NGF ha dimostrato di offrire un altamente efficace sollievo dal dolore associato all'osteoartrite, al cancro e alle fratture ossee, rappresentando quindi un importante approccio terapeutico da considerare nell'ambito dei protocolli di gestione del dolore multimodale. (26)

6.5 Corticosteroidi

I corticosteroidi agiscono principalmente con effetto antinfiammatorio e non hanno un impatto diretto sull'analgesia. In campo oncologico veterinario, dovrebbero essere riservati ai pazienti che richiedono specificamente una terapia antitumorale, ad esempio nei casi di tumori a cellule rotonde come le neoplasie ematopoietiche e i mastocitomi. Al di fuori di queste situazioni particolari, si preferisce l'uso di inibitori selettivi della COX-2 per ottenere un miglior effetto analgesico con minori effetti collaterali e con potenziale attività antitumorale. Nei pazienti che ricevono dosi elevate di corticosteroidi per il trattamento antitumorale o per patologie infiammatorie croniche come la Inflammatory Bowel Disease (IBD), atopie, eccetera, e che necessitano comunque di terapia antidolorifica per il trattamento del dolore associato al tumore, quando l'uso di FANS non è possibile, esistono numerose alternative analgesiche tra cui scegliere. (26)

6.6 Cannabinoidi

Negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse nell'uso potenziale di composti a base di estratti di Cannabis sativa, una pianta di canapa che contiene vari principi attivi, tra cui fitocannabinoidi, terpeni e flavonoidi (26). Questi composti sono stati impiegati come antispastici, antiemetici, anticonvulsivanti e stimolanti dell'appetito, oppure per le loro proprietà neuroprotettive, analgesiche e antiinfiammatorie. Inoltre, sono stati documentati altri utilizzi in modelli animali, compresi trattamenti per patologie come l'asma, il diabete e la retinite pigmentosa e anche per il cancro (47).

Tra i fitocannabinoidi contenuti nella Cannabis, i principali responsabili dei suoi effetti benefici sono il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), che ha anche effetti psicotropi, e il cannabidiolo (CBD), che non è psicoattivo e sembra attenuare l'attività psicotropa del THC. (26).

I cannabinoidi sono proposti come un'alternativa complementare ed efficace nella gestione del dolore acuto, cronico e neuropatico (48). Il sistema endocannabinoide è espresso sia nelle vie ascendenti (percezione) che in quelle discendenti (modulazione) dalla periferia alle terminazioni centrali delle afferenze primarie (49). Tale sistema è in grado di modulare gli

stimoli nelle lamine di Rexed, I, II e X del corno dorsale del midollo spinale, dove sono concentrate elevate quantità di recettori CB1 (50).

Diversi autori hanno riportato risultati di analisi istologiche, immunocitochimiche e di immunofluorescenza che hanno dimostrato immunoreattività in aree come la corteccia cerebrale, il cornu ammonis e il giro dentato dell'ippocampo, in cui sono state individuate cellule che reagiscono ai recettori CB1 (51). Queste evidenze confermano la presenza e la partecipazione dei cannabinoidi nel controllo del dolore cronico e nei pazienti affetti da epilessia (48, 52). Tali risultati rafforzano l'idea che gli agonisti sintetici presenti nei cannabinoidi o negli endocannabinoidi agiscano prevenendo la sensibilizzazione centrale attraverso l'inibizione di GABA, glutammato e dei canali dipendenti dalla tensione (53, 54, 55).

Questi fitocannabinoidi interagiscono con il sistema endocannabinoide del corpo, che svolge molteplici funzioni organiche, tra cui la modulazione inibitoria del sistema nocicettivo e l'attività antinfiammatoria. Negli esseri umani, estratti di Cannabis contenenti solo CBD o diverse proporzioni di THC e CBD, insieme ad altri fitocannabinoidi, terpeni e flavonoidi, sembrano efficaci nel controllo del dolore da diverse cause, tra cui l'osteoartrosi, il dolore neuropatico e il dolore oncologico. Tuttavia, finora gli studi in campo veterinario si sono concentrati esclusivamente sull'efficacia del CBD nel trattamento del dolore associato all'osteoartrosi. Sono quindi necessarie ulteriori ricerche per confermare l'efficacia dei derivati della Cannabis nel trattamento del dolore da altre cause, compreso il dolore oncologico, negli animali. (26).

6.6.1 PEA

La palmitoiletanolamide (PEA) è un composto simile a endocannabinoidi in grado di ridurre l'infiammazione e il dolore attraverso la regolazione al ribasso di cellule immunoinfiammatorie (mastociti) e non neuronali (astrociti e microglia), che sono direttamente coinvolte nell'innescare e nella cronificazione dei meccanismi di sensibilizzazione periferica e centrale. La somministrazione di PEA dall'esterno ottimizza la disponibilità di questo regolatore lipidico, che è importante per controllare l'infiammazione e il dolore nei tessuti periferici e nel sistema nervoso. Mentre PEA non è stato specificamente studiato nelle condizioni di dolore oncologico, numerosi studi preclinici e clinici hanno dimostrato la sua efficacia nel trattamento del dolore

infiammatorio e neuropatico in vari modelli animali. Pertanto, potrebbe essere un utile coadiuvante nei protocolli di gestione del dolore che coinvolgono componenti infiammatorie e neuropatiche, anche se ulteriori ricerche sono necessarie per valutarne l'efficacia nel trattamento del dolore oncologico. (26).

6.7 Altri farmaci utilizzabili

Alcuni antistaminici, come la clorfeniramina e la loratadina, dimostrano efficacia nel trattamento del dolore oncologico di origine infiammatoria, ad esempio quando causato da mastocitomi, o nel dolore derivante da dermatiti indotte da radiazioni o chemioterapia. Ciò è dovuto alla stimolazione delle terminazioni nervose periferiche da parte dell'istamina liberata dai mastociti.

Inoltre, l'utilizzo di farmaci tranquillanti appartenenti alle fenotiazine, come l'acepromazina, o alle benzodiazepine, come il diazepam e il midazolam, così come degli agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici, come la xilazina e la medetomidina, questi ultimi dotati anche di proprietà analgesiche e di capacità sinergiche con gli oppioidi, può rivelarsi utile nel calmare soggetti ansiosi o nel trattare episodi di disforia dovuti all'uso di oppioidi. (26).

6.7.1 Gabapentin

Il Gabapentin è un agente anticonvulsivante impiegato nella terapia della neuropatia diabetica dolorosa, della nevralgia post-erpetica e di altre condizioni di dolore neuropatico). Il suo meccanismo d'azione riconosciuto per alleviare il dolore neuropatico è correlato alla sua capacità di legarsi alle subunità α -2- δ dei recettori del calcio presenti nel midollo spinale e di inibire il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori. In parallelo, le subunità α -2- δ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (VGCCs) svolgono un ruolo saliente nell'insorgenza del dolore neuropatico). Inoltre, attraverso l'inibizione dell'exitotossicità indotta dai recettori N-metil-D-aspartato, il Gabapentin può esercitare effetti parzialmente protettivi contro i danni neuronali causati dal glutammato. (56).

È stato dimostrato che una combinazione di Gabapentin e oppioidi inibisce significativamente le risposte neuronali evocate nel corno dorsale e riduce l'intensità del dolore, mentre la somministrazione del farmaco da solo non produce tali effetti (57). Per quanto concerne le interazioni farmacologiche, alcuni studi hanno suggerito che gli oppioidi possano incrementare

l'assorbimento del Gabapentin attraverso la riduzione della motilità intestinale, il che potrebbe spiegare parzialmente gli effetti analgesici potenziati derivanti dalla combinazione di Gabapentin e oppioidi (58). Tuttavia, i meccanismi dettagliati alla base delle interazioni tra oppioidi e Gabapentin richiedono ulteriori approfondimenti (56).

Alcuni ricercatori hanno segnalato una combinazione efficace di Gabapentin con oppioidi per quanto concerne il sollievo dal dolore neuropatico di origine oncologica (59).

6.8 Aminobisfosfonati

Gli amino-bisfosfonati (NBP) costituiscono analoghi sintetici del pirofosfato inorganico. Originariamente, furono impiegati per scopi diagnostici nella scansione ossea poiché condividono la capacità di essere selettivamente assorbiti nei siti di rimodellamento minerale osseo attivo. Attualmente, gli NBP rappresentano una terapia di prima scelta per l'osteolisi scheletrica maligna, inclusa l'ipercalcemia paraneoplastica, il mieloma multiplo e le malattie ossee metastatiche nei pazienti affetti da cancro. I benefici ossei conferiti dagli NBP derivano dalla loro capacità di indurre l'apoptosi degli osteoclasti, il che comporta una riduzione del riassorbimento osseo patologico. Nonostante siano disponibili diverse formulazioni commerciali di NBP, il trattamento efficace dell'ipercalcemia indotta dal tumore, delle metastasi ossee osteolitiche nel carcinoma mammario e delle lesioni osteolitiche nel mieloma multiplo, sembra richiedere l'uso di NBP ad alto dosaggio somministrati per via endovenosa. (7).

Poiché gli NBP endovenosi dimostrano efficacia nella gestione dell'osteolisi maligna e nel controllo del dolore correlato nell'uomo, sono stati condotti numerosi studi prospettici per valutare le potenziali proprietà analgesiche del pamidronato somministrato per via endovenosa nei cani con osteosarcoma appendicolare. I risultati di questi studi offrono un supporto incoraggiante per l'utilizzo del pamidronato endovenoso nel contrastare il riassorbimento osseo maligno, migliorare la resistenza degli arti colpiti e alleviare il dolore osseo associato all'osteolisi maligna focale. (7).

Va notato che, sebbene la maggior parte degli studi palliativi abbia esaminato il pamidronato, altri NBP endovenosi con una maggiore potenza anti-risassorbimento, come il zoledronato, sono

stati valutati in cani affetti da tumori scheletrici. Il zoledronato, con una potenza antiassorbimento circa 100 volte superiore al pamidronato, presenta inoltre il vantaggio di poter essere somministrato in modo sicuro per un periodo di tempo più breve rispetto ad altri NBP. (7).

6.9 Metodi non farmacologici

6.9.1 Radioterapia palliativa

A differenza della "radioterapia definitiva," che si riferisce all'impiego di radiazioni ionizzanti con l'obiettivo di conferire una cura o un controllo a lungo termine sui tumori, la radioterapia palliativa è specificamente finalizzata alla mitigazione o all'eliminazione dei sintomi attuali, quali, ad esempio, il dolore, il sanguinamento e la compressione dovuti all'effetto di una massa. Il trattamento è, quindi, mirato a migliorare la qualità della vita del paziente. L'utilizzo della radioterapia come metodo analgesico è spesso sottovalutato; tuttavia, la radioterapia è considerata tra le terapie più efficaci per la gestione del dolore osseo nei pazienti affetti da cancro ed è una considerazione valida anche per i cani affetti da osteosarcoma, specialmente quando l'amputazione dell'arto non è una soluzione praticabile. In questo contesto, gli effetti analgesici delle radiazioni ionizzanti non sono del tutto trascurabili, ma includono l'inattivazione degli osteoclasti e il miglioramento della stimolazione nervosa mediata dalle citochine. Oltre all'uso per la gestione sintomatica dell'osteosarcoma canino, la radioterapia palliativa è raccomandata anche per i tumori nasali nei cani e nei gatti, quando si accompagnano a lisi della lamina cribriiforme e/o invasione di strutture circostanti, come l'orbita, il tessuto sottocutaneo o la cavità orale. È altresì indicata per i tumori orali non resecabili, tra cui melanoma, carcinoma a cellule squamose o sarcoma nei cani. Può trovare applicazione nel trattamento multimodale degli adenocarcinomi del sacco anale non resecabili e dei carcinomi ostruttivi della vescica o prostatici. (26).

6.9.2 Agopuntura

L'agopuntura è una modalità terapeutica tradizionale della medicina orientale che comporta l'inserimento di aghi in punti specifici noti come punti di agopuntura. Questa tecnica comprende diverse applicazioni cliniche grazie al suo ampio meccanismo d'azione coinvolgente

il sistema neuroendocrino (60). Diverse tecniche possono essere impiegate in modo isolato o in combinazione per stimolare i punti di agopuntura, tra cui l'uso di un singolo ago, l'elettroagopuntura (EA), la laserpuntura (LASER) e la terapia dell'ozono. L'elettroagopuntura è la tecnica più diffusamente utilizzata per alleviare il dolore sia centrale che periferico, in quanto combina effetti meccanici ed elettrici (60). La laserpuntura implica l'utilizzo del laser sui punti di agopuntura ed è consigliata per gli animali che non tollerano l'agopuntura con aghi. La terapia dell'ozono può essere applicata sui punti di agopuntura (ozonopuntura) o tramite insufflazione intra-rettale. (61).

Attualmente, sono limitati gli studi veterinari di alta qualità che hanno valutato gli effetti dell'agopuntura nel trattamento del dolore e nel miglioramento della qualità di vita nei cani. Tuttavia, a causa della complessità multidimensionale del dolore cronico e delle limitazioni del trattamento farmacologico, l'agopuntura (AP) potrebbe costituire una valida opzione in un approccio multimodale. (61).

Capitolo 7: Caso clinico

Durante il mio internato in Chirurgia/Oncologia presso l'università di Parma ho potuto eseguire numerose visite di pazienti oncologici.

La valutazione del dolore oncologico veniva eseguita consegnando al proprietario dell'animale 2 scale del dolore da compilare: la Scala per valutare la qualità di vita (QOL) e il Modified Canine/Feline Brief Pain Inventory (mCBPI).

In aggiunta, successivamente ad una visita accurata, 2 operatori compilavano la Canine Chronic Pain Scale della Colorado State University, al fine di ottenere una valutazione del dolore il più oggettiva possibile. In base alle scale qui di seguito riporterò un caso clinico di esempio.

TIBULA

Questo caso clinico riguarda Tibula, un cane meticcio femmina di piccola taglia, di XX anni, che è stato portato in visita presso l'Ospedale Veterinario Universitario Didattico di Parma il 28 dicembre 2022 a causa di esoftalmo dovuto da una neoformazione retrobulbare.

Alla prima visita, il sospetto diagnostico era orientato verso un ascesso o una neoplasia retrobulbare. Per confermare la diagnosi e valutare l'estensione del problema, sono stati suggeriti ulteriori esami, tra cui esami del sangue completi, una tomografia computerizzata total body (eseguita il 12 gennaio 2023), un prelievo ad ago sottile per l'esame citologico per valutare la natura della massa, non escludendo la possibilità di un intervento chirurgico.

Alla TC total body, eseguita il 12/01/23, è stata evidenziata la neoformazione retrobulbare di 4,23 cm x 2,59 cm, di origine (ghiandola lacrimale VS muscoli masticatori VS tessuti molli retrobulbari VS gengiva ultimo molare superiore destro) e di natura da definire (presumibilmente neoplastica) con coinvolgimento della base scheletrica e sospetta diffusione perineurale. È stato eseguito inoltre un esame citologico, approfittando del paziente sotto anestesia, con esito diagnostico di melanoma retrobulbare.

Il 20 gennaio 2023, durante una visita di follow-up, sono stati riportati nuovi sintomi, tra cui difficoltà nell'alimentazione e la presenza di una fistola, una comunicazione anomala con fuoriuscita di materiale muco-emorragico, vicino all'occhio destro di Tibula.

Avendo verificato l'impossibilità di eseguire un intervento chirurgico risolutivo tramite le indagini eseguite, il 20/01/23, vengono consegnate alla proprietaria due scale del dolore (QOL e mCBPI), al fine di valutare il dolore oncologico, dai quali è emerso:

- Scala per valutare la qualità di vita (QOL): 31/36, indice di un ottimo livello di qualità della vita.
- Modified Canine/Feline Brief Pain Inventory (mCBPI): 6,75/10 medio (mCBPI) nella valutazione del dolore, mentre nella seconda parte, "come il dolore ha influenzato la qualità di vita del paziente" è risultato 7,7/10 medio (mCBPI 2).

La Canine Chronic Pain Scale della Colorado State University è stata compilata dopo la visita di Tibula con risultato:

- Psychological & behavioral (CCPS- CSU): 4/4
- Postural (CCPS- CSU 2): 4/4
- Response to Palpation (CCPS- CSU 3): 4/4

Attraverso la visita clinica e la comprensione di queste scale del dolore è stato possibile considerare come il paziente Tibula presentasse dolore oncologico. All'evidenza di ciò, sono state prospettate alla proprietaria le seguenti opzioni terapeutiche: radioterapia + chemioterapia metronomica oppure chemioterapia metronomica + toceranib a scopo palliativo. In aggiunta, dopo aver valutato gli esami del sangue, si è prescritto un trattamento terapeutico per il dolore oncologico con Gabapentina 100 mg (1 capsula per bocca ogni 12 ore) e tramadolo 50 mg (1/2 compressa per bocca ogni 12 ore) con controllo a circa 14 giorni. Tibula ha iniziato la chemioterapia con toceranib 15mg (2 compresse per bocca il lunedì, mercoledì e venerdì) il 20/01/23. In caso di diarrea è stato prescritto Promax medium breed (1 tacca di prodotto per bocca ogni 24 ore per 3 giorni).

Successivamente alla terapia per il dolore e dopo 7 somministrazioni di toceranib, alla visita di controllo del 07/02/23, le condizioni cliniche di Tibula sono migliorate notevolmente. Dato il buon risultato vengono aggiunte alla terapia ciclofosfamide (12,5 mg/mq, 1 compressa al mattino) e talidomide (5 mg/kg, 1 compressa alla sera) a dosaggio metronomico, previo controllo ematologico eseguito il giorno stesso.

Le scale di valutazione del dolore sono state nuovamente utilizzate il 07/02/23 per monitorare il progresso del paziente, e i risultati indicavano un miglioramento significativo rispetto a 18 giorni prima:

- Scala per valutare la qualità di vita (QOL): 35/36
- Modified Canine/Feline Brief Pain Inventory (mCBPI): è risultato 1/10 (mCBPI) medio nella valutazione del dolore, mentre nella seconda parte, “come il dolore ha influenzato la qualità di vita del paziente” è risultato 6,5/10 medio (mCBPI 2).

La Canine Chronic Pain Scale della Colorado State University è stata compilata dopo la visita del 07/02/23 di Tibula con risultato:

- Psychological & behavioral (CCPS- CSU): 1/4
- Postural (CCPS- CSU 2): 1/4
- Response to Palpation (CCPS- CSU 3): 0/4

Alla visita del 22 febbraio 2023, la proprietaria ha segnalato la comparsa di episodi di diarrea, verosimilmente correlati alla chemioterapia, che sono stati controllati mediante l'uso di Promax. Tuttavia, in seguito, al termine di questa terapia, la diarrea ha ripreso a manifestarsi. In seguito, è stato modificato il trattamento con toceranib 15mg (2 compresse per bocca il martedì e il venerdì), Gabapentina 100mg (1 capsula per bocca ogni 12 ore per 7 giorni). In caso di diarrea è stato prescritto Nucron 30 compresse (una compressa per bocca ogni 12 ore per 5 giorni consecutivi, successivamente una compressa per bocca al giorno per 10 giorni). Le medesime scale del dolore sono state riproposte dopo XX giorni, con il seguente risultato:

- Scala per valutare la qualità di vita (QOL): 33/36
- Modified Canine/Feline Brief Pain Inventory (mCBPI): è risultato 2/10 (mCBPI) medio nella valutazione del dolore, mentre nella seconda parte, “come il dolore ha influenzato la qualità di vita del paziente” è risultato 1/10 medio (mCBPI 2).

La Canine Chronic Pain Scale della Colorado Sstate University è stata compilata dopo la visita del 22/02/23 di Tibula con risultato:

- Psychological & behavioral (CCPS- CSU): 1/4
- Postural (CCPS- CSU 2): 1/4
- Response to Palpation (CCPS- CSU 3): ¼

Tabella 3 Schema rappresentativo i risultati delle Scale del Dolore proposte a Tibula.

Data:	QOL	mCBPI	mCBPI 2	CCPS-CSU	CCPS-CSU 2	CCPS-CSU 3
20/01/22	31/36	6,75/10	7,7/10	4/4	1/4	1/4
07/02/23	35/36	1/10	6,5/10	4/4	1/4	1/4
22/02/23	33/36	2/10	1/10	4/4	0/4	1/4

In definitiva, questo caso clinico evidenzia il processo diagnostico e terapeutico complesso e multidisciplinare affrontato per trattare Tibula, un paziente con una rara condizione oncologica retrobulbare, e come il suo stato di salute e il suo benessere siano stati monitorati attraverso diverse scale di valutazione del dolore e della qualità della vita durante il corso del trattamento. Le scale del dolore hanno evidenziato un notevole miglioramento dopo aver iniziato la terapia chemioterapica e la terapia per il dolore oncologico.

Visto che il cane è ancora vivo avrei proseguito il monitoraggio ancora per qualche mese; avrei inserito anche altre valutazioni che indicassero l'efficacia della terapia, come la relazione con la proprietaria, se il cane si alimentava di più, ecc...

CONCLUSIONI

Il dolore oncologico nel cane rappresenta una sfida complessa e spesso trascurata in campo veterinario. Con la presente tesi volevo mettere in evidenza l'importanza cruciale della valutazione, diagnosi e trattamento del dolore oncologico, nonostante in letteratura non vi siano ancora delle linee guida precise da seguire. Per rapportarsi con questa disciplina è fondamentale acquisire una conoscenza approfondita della fisiopatologia del dolore e comprendere i meccanismi alla base della nocicezione. E' sicuramente importante comprendere la differenza tra le diverse tipologie di dolore al fine di identificare le potenziali cause di disagio nei pazienti e di determinare il trattamento più idoneo per migliorare la loro qualità di vita.

La particolare complessità del dolore oncologico veterinario deriva dal fatto che gli animali non sono in grado di comunicare verbalmente il proprio disagio. Pertanto, la capacità di interpretare i segnali e i sintomi manifestati dagli animali è fondamentale per raggiungere una diagnosi accurata e fornire loro il supporto necessario. In questo contesto, l'utilizzo delle scale del dolore descritte nel capitolo 5 rappresenta uno strumento prezioso, ma è altrettanto importante instaurare una collaborazione efficace con i proprietari, dato che la valutazione oggettiva di un animale fuori dal suo ambiente, come uò avvenire in un ambulatorio veterinario, potrebbe essere difficile da ottenere.

Nel campo veterinario esistono numerose opzioni di trattamento, come illustrato nel capitolo 6, che comprendono terapie farmacologiche e non farmacologiche per gestire il dolore oncologico. Una diagnosi tempestiva e precisa del dolore oncologico costituisce il punto di partenza per garantire un trattamento efficace e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da cancro. Pertanto, la preparazione e la formazione dei medici veterinari in questo settore sono di vitale importanza. È un nemico invisibile, ma non per questo meno devastante.

È altrettanto importante riconoscere quando è necessario chiedere il contributo di professionisti specializzati nel campo del dolore veterinario. Collaborare con esperti può garantire che i pazienti ricevano il massimo beneficio possibile in termini di alleviamento dal dolore.

L'importanza di non ignorare il dolore è cruciale. Ignorarlo non è solo eticamente inaccettabile, ma può anche peggiorare la qualità di vita dei pazienti. Affrontare il dolore in modo attento e competente è un atto di compassione e responsabilità professionale. Bisogna essere in grado di fornire il massimo livello di cura e comfort ai pazienti, dimostrando la vera essenza della professione veterinaria.

In conclusione, l'algologia veterinaria è una disciplina in rapida crescita, che negli ultimi anni sta rivestendo un ruolo sempre più importante. Come evidenziato nel caso clinico descritto nel capitolo 7, la capacità di valutare, diagnosticare e saper gestire il dolore oncologico tramite una terapia multimodale, rappresenta una competenza essenziale. Viene ad essere indispensabile quindi il ruolo dell'algologo veterinario, figura sempre più rilevante nella pratica veterinaria moderna, poiché il benessere dei pazienti e il successo dei trattamenti dipendono anche dalla gestione efficace del dolore.

BIBLIOGRAFIA

1. Larue F, Colleau SM, Breasseur, Cleeland CS: Multicenter study of cancer pain and its treatment in France. *Br Med J* 310:1034-1037, 1995.
2. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, et al: Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 18: 1437-1449, 2007.
3. Della Rocca G, Di Salvo A, Catanzaro A, Mechelli L: Eziopatogenesi del dolore oncologico negli animali da compagnia. *Veterinaria* 26: 9, 2012.
4. Grant D: Concepts of pain management in animals. In: *Pain management in small animals*. Ed D Grant, China, Elsevier, 2006, pp 1-19.
5. Lascelles BDX: Relief of chronic cancer pain. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Ed JM Dobson, BDX Lascelles. Quedgeley, Gloucester, Blackwell, 2003a, pp 137-151.
6. Lascelles BDX: Interaction of Pain and Cancer and Principles of Alleviation of Cancer Pain in Dogs and Cats. 21st Annual American College of Veterinary Internal Medicine Forum, North Carolina (USA), 2003b.
7. Davide G. (2021), "Il dolore nel cane valutazione diagnosi trattamento.", Milano, Edra.
8. Tracey, W. D. (2017). Nociception. In *Current Biology* (Vol. 27, Issue 4, pp. R129–R133). Cell Press.
9. Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210
10. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267-284.

11. Perkowski S.Z. e Wetmore L.A.: The Science and Art of Analgesia. In: Gleed R.D. e Ludders J.W.: Recent advances in Veterinary anesthesia and analgesia: companion animals. International Veterinary Information Service (IVIS) (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2006
12. Lamont L.A. e Tranquilli W.J.: Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, 2000, 30, 703-728
13. Burian, M., & Geisslinger, G. (2005). COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 107, Issue 2, pp. 139–154).
14. Melzack, R. (2001). Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1378-1382.
15. Loeser J.D. e Melzack R.: Pain: an overview. *The Lancet*, 1999, 353, 1607-1609
16. Otto K.A, Short C.E.: Pharmaceutical control of pain in large animals. *Applied animal behaviour science*, 1998, 59, 157-169
17. Hansen, B. (2000). Acute pain management. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 30(4), 899–916.
18. D A Fishbain, R Cutler, H L Rosomoff, R S Rosomoff (2017). Chronic Pain Disability exaggeration/malingering and its assessment. *Pain Medicine*, 18(6), 1122-1137.
19. Merskey, H., 1986. Variable meanings for the definition of disease. *Journal of Medical Philosophy* 11, 215–232.
20. Nanna B Finnerup, Simon Haroutounian, Peter Kamerman et al. (2016). Neuropathic Pain: An Updated Grading System for Research and Clinical Practice. *Pain*, 157(8), 1599-1606.

21. Brown, D. C., Boston, R. C., Coyne, J. C., & Farrar, J. T. (2008). Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(8), 1278–1283.
22. Portenoy RK, Lesage P: Management of cancer pain. *Lancet* 353:1695-1700, 1999.
23. Woolf CJ: Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med* 140:441-451, 2004.
24. Latremoliere A, Woolf CJ: Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 10(9):895-926, 2009.
25. Helmlinger G, Sckell A, Dellian M et al: Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism. *Clin Cancer Res* 8(4):1284-1291, 2002.
26. Della Rocca G, "Terapia del dolore", in *Cancro*, a cura di Marconato L, Martano M, Stefanello D (Milano: Poetto Editore, 2023), 9:69-74.
27. de Lorimier LP, Fan TM: Understanding and Recognizing Cancer Pain in Dogs and Cats. *Vet Med* 100(5):352-362, 2005.
28. Fox SF: Pathophysiology of cancer pain. In: *Chronic pain in small animal medicine*. Ed SF Fox. London, Manson Publishing, 2010, pp 97-112.
29. Boucher TJ, McMahon SB: Neurotrophic factors and neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 1(1):66-72, 2001.
30. Fonda D: Dolore cronico. In: *Dolore e analgesia negli animali*. Ed. D Fonda, Milano, Point Veterinaire Italie, 2009, pp 321-339.
31. Holton L, Pawson P, Nolan A, Reid J, Scott EM. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec.* (2001) 148:525–31. 10.1136/vr.148.17.525

32. Morton CM, Reid J, Scott EM, Holton LL, Nolan AM. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res.* (2005) 66:2154–66. 10.2460/ajvr.2005.66.2154
33. Reid J, Nolan A, Hughes J, Lascelles D, Pawson P, Scott E. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Anim Welfare.* (2007) 8:97–104.
34. Klimek, L., Bergmann, K. C., Biedermann, T. et al. (2017). Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo journal international*, 26(1), 16–24.
35. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: Global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:129-138.
36. Brown DC, Boston RC, Coyne JC, et al. Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2007; 68:631-637.
37. Rancilio N, Poulson J, Ko J: Strategies for Managing Cancer Pain in Dogs and Cats, Part 1: Pathophysiology & assessment of cancer pain. *Today's Vetereinary Practice* May/June: 60, 2015.
38. Yazbek, K. V., & Fantoni, D. T. (2005). Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(8), 1354–1358.

39. Rancilio N, Poulson J, Ko J: Strategies for Managing Cancer Pain in Dogs and Cats, Part 2: Definitive and Palliative Management of Cancer Pain. *Today's Veterinary Practice* January/February: 47, 2016.
40. Fan, T. M. (2014). Pain management in veterinary patients with cancer. In *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* (Vol. 44, Issue 5, pp. 989–1001).
41. Neugebauer V, Geisslinger G, Rumenapp P, et al. Antinociceptive effects of R (-) and S(1)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275(2):618–28.
42. Gold MS, Reichling DB, Shuster MJ, et al. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na¹ current in nociceptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(3):1108–12.
43. Hayes A: Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drug can we combine all three. *Vet Comp Onc* 5:1-13, 2007.
44. Józwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica*, 71(1), 11–23.
45. Looney, A. (2010). Oncology Pain in Veterinary Patients. In *Topics in Companion Animal Medicine* (Vol. 25, Issue 1, pp. 32–44).
46. Kogel B, Terlinden R, Schneider J. Caratterizzazione di tramadolo, morfina e tapentadol in un modello di dolore acuto nei cani Beagle. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41:297-304.
47. Landa L, Sulcova A, Gbelec P. The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *Vet Med.* (2016) 61:111–22.
48. Copas G, Amazonas E, Brandon S. The pharmacology of cannabinoids. In: Cital S, Kramer K, Hughston L, Gaynor J., editors. *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine. A Complete Guide*. Cham, Switzerland: Springer (2021). p. 17–59.

49. Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2. (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures — A short review. *Pharmacol Biochem Behav.* (2008) 90:501–11.
50. Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña M, Mackie K, Walker J. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience.* (1998) 83:393–411.
51. Di Bella, C., Brioschi, F. A., Gamble, L.-J., Mota-Rojas, D., & Hernández-Ávalos, I. (n.d.). *The role of cannabinoids in pain modulation in companion animals.*
52. Bailey CP, Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr Opin Pharmacol.* (2005) 5:60–8.
53. Farquhar-Smith WP, Egertová M, Bradbury EJ, McMahon SB, Rice ASC, Elphick MR. Cannabinoid CB1 receptor expression in rat spinal cord. *Mol Cell Neurosci.* (2000) 15:510–21.
54. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol.* (2007) 152:633–48.
55. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* (2014) 8:143–51.
56. Bao, Hainan, Zhouyue Wu, Qinxin Wanget et al. “The efficacy of gabapentin combined with opioids for neuropathic cancer pain: a meta-analysis.” *Translational cancer research* vol. 10,2 (2021): 637-644.
57. Matthews EA, Dickenson AH. A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Anesthesiology* 2002; 96:633-40. 10.1097/00000542-200203000-00020

58. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91:185-91.
59. Smith EM, Bakitas MA, Homel P, et al. Preliminary assessment of a neuropathic pain treatment and referral algorithm for patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42:822-38. 10.1016/j.jpainsymman.2011.03.017
60. Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*. 2014; 120:482–503.
61. Silva, Nuno E O F, Stelio P L Luna, Jean G F Joaquim, Heloisa D Coutinho. "Effect of acupuncture on pain and quality of life in canine neurological and musculoskeletal diseases." *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* vol. 58,9 (2017): 941-951.