

LINEA GUIDA AIOM

TERAPIA DEL DOLORE IN ONCOLOGIA

Coordinatore

Marco Maltoni

Estensori

Augusto Caraceni

Vittorio Donato

Emiliano Tamburini

Davide Tassinari

Leonardo Trentin

Vittorina Zagonel

Revisori

Massimo Giannini – AIRO

Franco Marinangeli - AISD

Pierangelo Lora Aprile – Maurizio Cancian – SIMG

Giovanni Zaninetta – SICP

04/09/ 2009

INDICE

INDICE	2
INTRODUZIONE.....	3
PREVALENZA DEL DOLORE DA CANCRO	5
EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE SOTTOTRATTATO O NON CONTROLLATO	7
EZIOPATOGENESI DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO.....	8
DOLORE IATROGENO IN ONCOLOGIA	11
VALUTAZIONE DEL DOLORE	16
BARRIERE AD UN CORRETTO TRATTAMENTO DEL DOLORE	19
RUOLO PALLIATIVO ED ANTALGICO DELLE TERAPIE MEDICHE ANTITUMORALI ...	22
STRATEGIA DI GESTIONE DEL DOLORE.....	28
FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) E PARACETAMOLO.....	31
RUOLO DEGLI OPIOIDI.....	34
ROTAZIONE DEGLI OPIOIDI.....	43
GESTIONE DEGLI EFFETTI AVVERSI DEGLI OPIOIDI	45
FARMACI ADIUVANTI	52
FATTORI PREDITTIVI DI DOLORE DIFFICILE	62
DOLORE EPISODICO INTENSO	64
DOLORE OSSEO (CANCER-INDUCED BONE PAIN: CIBP)	69
MODALITÀ ORGANIZZATIVE IN PRESENZA DI DOLORE DIFFICILE	70
RADIOTERAPIA PALLIATIVA	73
RADIOTERAPIA ANTALGICA NELLE METASTASI OSSEE	76
RADIOTERAPIA METABOLICA NELLE METASTASI OSSEE.....	79
INTERVENTI ANTALGICI INVASIVI	81
CHIRURGIA PALLIATIVA E RADIOLOGIA INTERVENTISTICA PALLIATIVA	84
NUOVI FARMACI.....	87
DOLORE REFRAATTARIO DI FINE VITA: LA SEDAZIONE PALLIATIVA.....	90
DOLORE ONCOLOGICO NELL'ANZIANO	92
NOTA METODOLOGICA	96
QUADRO SINOTTICO DELLE RACCOMANDAZIONI.....	103
LIVELLO DI CONSENSO RAGGIUNTO NELLE SINGOLE RACCOMANDAZIONI	107

INTRODUZIONE

La produzione di linee-guida sul trattamento del “dolore oncologico” è giustificata se parte dalla convinzione che l’esperienza dolorosa umana racchiude in sé sia una componente totalmente soggettiva, unica e irripetibile, che deve essere affrontata in modo peculiare paziente per paziente, sia una componente “fisica” più sistematizzabile ed affrontabile con le metodiche della medicina basata sull’evidenza.

Per affrontare il “dolore totale” provato dalla singola persona nel suo contesto socio-culturale e familiare, il bravo medico deve porre in atto quell’”approccio globale” che tiene conto di tutti gli aspetti fisici, psicologici, sociali, relazionali e spirituali del dolore, e attivare le possibili risorse che da tali valutazioni possono emergere (valorizzazione di approcci sistemici, delle reti amicali e di sostegno, organizzazione delle più appropriate reti di cura) (1)

Il secondo aspetto, costituito da un rigoroso approccio metodologico al “dolore di una popolazione di pazienti oncologici”, è quindi necessario, ma non sufficiente, se non inserito nello scenario sopra delineato. E’ però anche vero il contrario: che senza un’attenzione tecnico-professionale al dolore fisico, “l’approccio globale” rimane monco di una componente fondamentale. Non esiste quindi dualismo fra un approccio empatico/inclusivo, e un atteggiamento scientifico/competente: essi sono anzi necessariamente complementari e co-essenziali (2). Entrambe le componenti infatti contribuiscono a realizzare una vera presa in carico globale del malato oncologico, necessaria in ogni fase della sua malattia (3).

Un’altra questione riguarda il fatto se il dolore da cancro abbia o no delle peculiarità rispetto al “dolore cronico” tout-court, che spesso viene chiamato “dolore-malattia” o, impropriamente, dolore cronico “benigno” in quanto non provocato da patologia oncologica. A questo riguardo vi sono visioni diverse. Da una parte vi è chi tende a sottolineare gli aspetti di sovrapposizione del dolore cronico da cancro e non da cancro. Paradigma di questa posizione è rappresentato dall’editoriale di Turk “Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it” (4).

Il nostro punto di vista, da molti condiviso, è che il dolore da cancro possieda delle peculiarità tali da renderlo “diverso” rispetto al “dolore cronico” generale (5). Tali peculiarità sono di seguito riportate: -nel dolore oncologico il dolore non è l’unico sintomo, ma fa parte di un corteo sintomatologico complesso, talora aggregato in cluster, talora meno prevedibile, per cui il trattamento del dolore si è rivelato più efficace quando inserito in una cura palliativa di più ampio respiro (6) -in questo senso, il dolore nel paziente oncologico assume solo in parte quelle caratteristiche di dolore “malattia”, in quanto diagnosi, eziopatogenesi, e fisiopatologia sono per la maggior parte note e collegate alla malattia oncologica di base, una adeguata conoscenza della quale è sicuramente molto utile per garantire un appropriato approccio terapeutico (7,8) - nel dolore da cancro l’obiettivo del trattamento può essere, purtroppo, solo a volte il recupero di un’autosufficienza dalla disabilità; da un certo punto in poi (fase avanzatissima) l’obiettivo è la riduzione del sintomo per permettere la migliore qualità di vita possibile -nel dolore oncologico il tempo di trattamento è generalmente, purtroppo, di mesi o pochi anni, per cui gli allarmi (già poco motivati nel dolore cronico non oncologico), sulle conseguenze dell’uso degli oppioidi, devono trovare ancora meno spazio nel dolore cronico oncologico (9,10) -inoltre la ricerca clinica e le strategie terapeutiche (in particolare, quella farmacologica che fa riferimento alla Scala Analgesica a tre gradini della World Health Organization (WHO) sono nate e si sono sviluppate in gran parte nel dolore da cancro (11) -le evidenze scientifiche e l’esperienza clinica sistematizzata che ne è mutuata, sono quindi al momento maggiori per la terapia del dolore cronico in oncologia, anche se vanno diffondendosi oramai anche al dolore cronico non oncologico.

Riteniamo, infine, che il trattamento del dolore (sintomo così presente in tutti gli stadi della storia naturale della patologia oncologica) debba costituire bagaglio professionale e culturale di chi cura il malato oncologico. L’attenzione alla qualità della vita nella presa in carico del paziente, indipendentemente dal risultato che i trattamenti specifici ottengono sul tumore, deve costituire infatti un obiettivo prioritario dell’oncologo medico (12).

Da tutto ciò si evince chiaramente come l’approccio globale deve avvenire attraverso una valutazione multidisciplinare e un approccio multidimensionale che pongano l’attenzione

all'ascolto e alla soluzione delle diverse sfaccettature che causano la sofferenza del malato oncologico e della sua famiglia. La progettazione del miglior percorso di cura e assistenza chiama in causa sia le competenze professionali, sia quelle organizzativo-gestionali, anche in base allo stato di malattia. Sono necessari coordinamento e stretta integrazione tra i diversi attori che intervengono nella presa in carico del malato (medico di famiglia, oncologo medico, medico palliativista). Per tutti i motivi sopraelencati abbiamo ritenuto di potere raccogliere la sfida del Direttivo AIOM, quando ci sollecitava a produrre le Linee-Guida sulla "Terapia del Dolore in Oncologia", che sottoponiamo alla attenzione dei colleghi, sperando possano essere utile strumento (migliorabile con i suggerimenti e le integrazioni per le prossime revisioni) per ottimizzare l'attenzione e la cura al malato oncologico.

Bibliografia

1. Saunders C. Vegliate con me. Hospice: un'ispirazione per la cura della vita. Prefazione: Caraceni A, Maltoni M, Zaninetta G. Edizioni Dehoniane, Bologna, 2008
2. Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt. *J Palliat Care* 2005; 21: 69-79
3. The 2008 Erice group. The 2008 Erice Statement toward a more Humanistic Oncology. *J Ambul Care Manage* 2009; 32: 252-258
4. Turk DC. Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. *Clin J Pain* 2002; 18:75-76
5. Lora Aprile P, Cancian M, Apolone G, Bonezzi C. Documento di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale. Pacini Editore, Pisa, 2008
6. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93: 247-257
7. Cherny NI, Catane R, European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. *Cancer* 2003; 98: 2502-2510
8. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps – from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3052-3058
9. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008; 19: 5-7
10. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 2007; 11: 490-518
11. World Health Organization: Cancer Pain Relief. World Health Organization, Geneva, 1986
12. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. *Tumori* 2009, in press.

PREVALENZA DEL DOLORE DA CANCRO

Il dolore da cancro rimane tuttora, nonostante la sempre maggiore consapevolezza degli operatori sanitari, i programmi educazionali, e gli interventi di organizzazione sanitaria finalizzati a diffondere una cultura di attenzione a tale problematica, un sintomo diffuso e ad elevato impatto, sia sulle attività di vita quotidiana, sia a livello emozionale. Ciononostante, i lavori che hanno studiato la incidenza del dolore oncologico sono estremamente disomogenei, per stadio di malattia, numero di pazienti, metodologia di studio, e anche le revisioni di letteratura effettuate negli anni passati, solo tre in un lasso di tempo di più di venti anni, presentavano limiti di tipo metodologico e di accuratezza delle stime di prevalenza (1-3).

Per questi motivi la recente revisione sistematica di van den Beuken-van Everdingen e collaboratori (4) rappresenta un reale passo in avanti nella identificazione delle caratteristiche di prevalenza del dolore oncologico, in generale e nelle sottopopolazioni di pazienti in diversa fase di malattia. I criteri di qualità utilizzati per valutare gli studi di prevalenza erano rappresentati da: -campione dello studio rappresentativo della popolazione oggetto del problema e del trattamento; -criteri di qualità dei dati; - definizione di prevalenza del dolore nella descrizione del metodo e dei risultati. Nella metanalisi sono stati utilizzati 52 studi. I tassi di prevalenza del dolore sono stati calcolati per quattro sottogruppi: 1) studi su pazienti dopo trattamento a scopo guaritivo: prevalenza = 33% (intervallo di confidenza [IC] 95%: 21%-46%); 2) studi su pazienti in trattamento antitumorale: prevalenza = 59% (IC 95%: 44%-73%); 3) studi su pazienti identificati come con malattia avanzata/metastatica/terminale: prevalenza = 64% (IC 95%: 58%-69%); 4) studi su pazienti in qualunque fase di malattia: prevalenza = 53% (IC 95%: 43%-63%) (Tab. 1). La prevalenza globale del dolore era maggiore del 50% in tutti i tipi di neoplasia; la prevalenza più elevata era presente nei pazienti con neoplasia del distretto cervico-faciale (70%; 95% IC: 51%-88%). Per definire il livello di severità del dolore veniva utilizzato l'unico studio (5) che metodologicamente ha appaiato i valori numerici con la severità e ne ha valutato l'appropriatezza, che quindi dovrebbe essere la più accurata possibile: dolore lieve, 1-4; moderato, 5-6; severo, 7-10. In realtà, nella pratica clinica i valori attribuiti ad ogni classe di severità del dolore sono vari, e non esiste, a tutt'oggi, un consenso unanime sui valori numerici da attribuire a ciascun livello di dolore. Sono stati identificati sette studi del primo tipo (726 pazienti), sette del secondo (1.408), 22 del terzo (9.763), e 16 del quarto (8.088). Come ci si poteva aspettare, la prevalenza del dolore nel primo gruppo era significativamente inferiore a quella degli altri tre. La severità del dolore era valutata solo in 17 studi su 52; la prevalenza del dolore moderato-severo variava da 31% a 45%, a seconda della popolazione di pazienti. La prevalenza complessiva del dolore nella malattia avanzata o metastatica (64%) era leggermente inferiore a quella riportata precedentemente, forse perché le revisioni più vecchie includevano anche rilevazioni operate da "proxy" (familiari o altri). In passato non era stata identificata una categoria di pazienti "in trattamento antitumorale", che peraltro non si differenzia molto, per prevalenza del dolore (59%), dal gruppo tre, relativo ai pazienti in fase avanzata. E' verosimile che fra i due gruppi vi siano sovrapposizioni notevoli, per quanto riguarda le condizioni cliniche dei pazienti.

Bibliografia

1. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In F FHLDR (eds): *Advances in pain research and therapy*. Raven Press, New York, NY: 1985; 589-616
2. Hearn J and Higginson I. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In Bruera E and Portenoy R (Eds.). *Cancer Pain*. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2003; 19-37
3. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23:182-190
4. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18:1437-1449
5. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61:277-284

Tabella 1. Prevalenza del dolore nei pazienti oncologici: revisione sistematica ultimi 40 anni

Numero studi	Numero pazienti	Assetto	Prevalenza dolore: % (95% IC*)	Prevalenza dolore moderato/severo %
7	756	Trattamento curativo	33 (21-46)	Non riportato
7	1408	Trattamento avanzato	59 (44-73)	36
22	9763	Fase avanzata/metastatica/terminale	64 (58-69)	45
16	8088	Popolazioni miste di tutte le precedenti	53 (43-63)	31

Da van den Beuken -van Everdingen MHJ et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. (ref. 4)

*IC = Intervallo di Confidenza

EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE SOTTOTRATTATO O NON CONTROLLATO

La prevalenza del sottotrattamento del dolore da cancro è stata oggetto di una recente revisione di letteratura (1). Il lavoro rivede l'appropriatezza del trattamento del dolore da cancro basandosi su uno strumento denominato Pain Management Index (PMI). Esso mette in relazione il livello di dolore dichiarato dal paziente categorizzato in una scala da 0 a 3 (assente, lieve, moderato, severo) con il livello di antalgici somministrato (nessuno, FANS, oppioidi deboli, oppioidi forti), categorizzato nello stesso modo. Qualunque rapporto negativo (valore più elevato nella scala del dolore rispetto al valore della scala dell'antalgico) è considerato indice attendibile di un trattamento inadeguato. Gli autori hanno identificato 44 studi che avevano indagato tre varianti del PMI, e ne hanno analizzati 26 che riportavano in modo omogeneo il PMI di Cleeland (2). Il range di valori negativi (e quindi di trattamento inappropriato) variava da 8 a 82%, con valore medio ponderato di 43%. All'analisi multivariata, i fattori correlati con un PMI negativo erano il setting assistenziale non specifico per i pazienti oncologici, la data di pubblicazione del lavoro antecedente al 2001, e la provenienza dello studio da paesi europei o asiatici con un introito lordo annuo pro capite inferiore a 40.000 dollari. In conclusione, gli autori riportavano che quasi un paziente su due era sottotrattato. Una riflessione che può essere effettuata a commento di questi risultati consiste nel fatto che, prima di considerare inefficace o poco attiva una strategia terapeutica come, per esempio, la Scala Analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, andrebbe verificato il suo livello di corretta applicazione.

E' stato anche dimostrato che una buona relazione medico-paziente, in cui il medico "legittima" l'espressione del dolore e ne riconosce la rilevanza (3), consente un affronto delle sofferenze del paziente addirittura tale da ridurre in modo sostanziale le eventuali richieste di accelerazione della morte (4)

Bibliografia

1. Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of under treatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985-1991
2. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 592-596
3. Buenaver LF, Edwards RR, Haythornthwaite JA. Pain-related catastrophizing and perceived social responses: inter-relationships in the context of chronic pain. *Pain* 2007 127: 234-242
4. Comby MC, Filbet M. The demand for euthanasia in palliative care units: a prospective study in seven units of the "Rhône-Alpes" region. *Palliat Med* 2005; 19:587-593

EZIOPATOGENESI DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Il dolore da cancro può essere presente in varie fasi della malattia neoplastica quale fattore aggravante il quadro clinico del paziente con neoplasia. I contesti clinico/assistenziali possono essere diversi, e il dolore oncologico può rappresentare:

- la prima manifestazione di una neoplasia misconosciuta;
- l'espressione di una malattia neoplastica nota, di cui rappresenta un sintomo di ripresa/progressione;
- il sintomo di accompagnamento di una malattia in fase avanzata;
- l'espressione di un danno iatrogeno (post-chirurgico, post-attinico, post-chemioterapico) (1).

Due a questo proposito le manifestazioni cliniche della sintomatologia dolorosa: -dolore acuto (inteso nelle sue due manifestazioni cliniche di dolore acuto in senso stretto, ed esacerbazione acuta di sintomatologia dolorosa cronica in trattamento, o Dolore Episodico Intenso); -dolore cronico, quale espressione di malattia neoplastica in atto o esito di trattamento (mutilazione chirurgica, esito di trattamento chemio-radianti).

Per un inquadramento dei processi che stanno alla base del dolore da cancro può essere utilizzata una suddivisione "didattica" in tre classi: -da effetto massa; -come sindrome paraneoplastica; -iatrogeno (2).

Quadri clinici correlati ad una manifestazione clinica del dolore

Il dolore da effetto massa

Numerosi sono i contesti clinici in cui il dolore da cancro è correlato ad un effetto massa da parte della neoplasia: in queste situazioni l'insorgenza della sintomatologia è principalmente correlata ai fenomeni compressivi o irritativi che la neoplasia determina a carico dei tessuti vicini e degli organi o apparati coinvolti dalla neoplasia. Alcune tra le sindromi dolorose più di frequente correlate ad un effetto massa della neoplasia sono le seguenti: -da metastasi ossee; -da infiltrazione di plessi o strutture nervose; -da ulcerazione di cute o mucose; -da infiltrazione di strutture anatomiche quali muscoli o parenchimi; -da ostacolo alla canalizzazione intestinale o urinaria; -da distensione di organi parenchimatosi (3).

Il dolore come sindrome paraneoplastica

Uno degli aspetti più interessanti della ricerca di base in cure palliative e terapia del dolore è quello relativo alle possibili interrelazioni tra la malattia neoplastica e le manifestazioni cliniche del dolore. In questo contesto, numerose segnalazioni di letteratura evidenziano come una interrelazione tra citochine prodotte dal tumore e citochine prodotte dall'ospite (in particolare dal sistema monocito-macrofagico) possa rappresentare un momento patogenetico importante nella manifestazione clinica della cachessia neoplastica o della fatigue, e come una modulazione di questo processo possa rappresentare un momento terapeutico importante (4). Anche per quanto riguarda alcune sindromi dolorose complesse è stato ipotizzato un possibile ruolo di citochine prodotte dal tumore o dal sistema monocito-macrofagico quali fattori responsabili dei fenomeni della resistenza ai farmaci analgesici o della iperalgesia osservata in particolari condizioni cliniche, in cui un effetto massa o un effetto iatrogeno possa essere escluso o comunque secondario (3).

Il dolore iatrogeno

Numerose sono le condizioni cliniche in cui una componente iatrogena può essere ipotizzata nella genesi di diverse tipologie di dolori, che possono essere categorizzati come di seguito: -acuto e cronico post-chirurgico; -acuto e cronico post-radioterapia; -acuto e cronico post-chemioterapia; -acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia palliativa, chemio-radioterapia adiuvante o neoadiuvante); -da trattamenti di supporto (iperalgia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici...) (5).

Dolore da cancro: inquadramento patogenetico

Se le condizioni che determinano la insorgenza ed il mantenimento della clinica dolorosa in corso di neoplasia possono essere ascritte o all'effetto massa, o alla interrelazione tumore/ospite, o ad un danno iatrogeno o, più di frequente, ad un effetto congiunto di tutti questi fattori, le modalità fisiopatologiche attraverso cui il dolore si manifesta sono state così riportate:

- nocicettivo da invasione/ulcerazione di tessuti;
- infiammatorio, attraverso la attivazione dei meccanismi propri della flogosi acuta;
- da spasmo della muscolatura liscia (dolore tipo “colica”);
- da tensione di capsule parenchimali o fasce muscolari;
- da insufficienza d'organo;
- neuropatico periferico;
- neuropatico centrale (6,7).

Se le componenti patogenetiche del dolore da cancro possono, almeno in linea generale, essere accomunate a quelle osservate in condizioni di dolore cronico non oncologico (cosiddetto “benigno”), ciò che caratterizza il quadro clinico delle sindromi dolorose in corso di neoplasia è la complessità legata alle interrelazioni tumore/ospite ed agli esiti di trattamenti sovente tossici o mutilanti. La contemporanea presenza di multipli meccanismi alla base della manifestazione clinica della sindrome dolorosa rende difficile discriminare le singole componenti strettamente correlate agli effetti della neoplasia e le componenti correlate ai trattamenti (5,8,9).

Il dolore da cancro ed il concetto di dolore totale

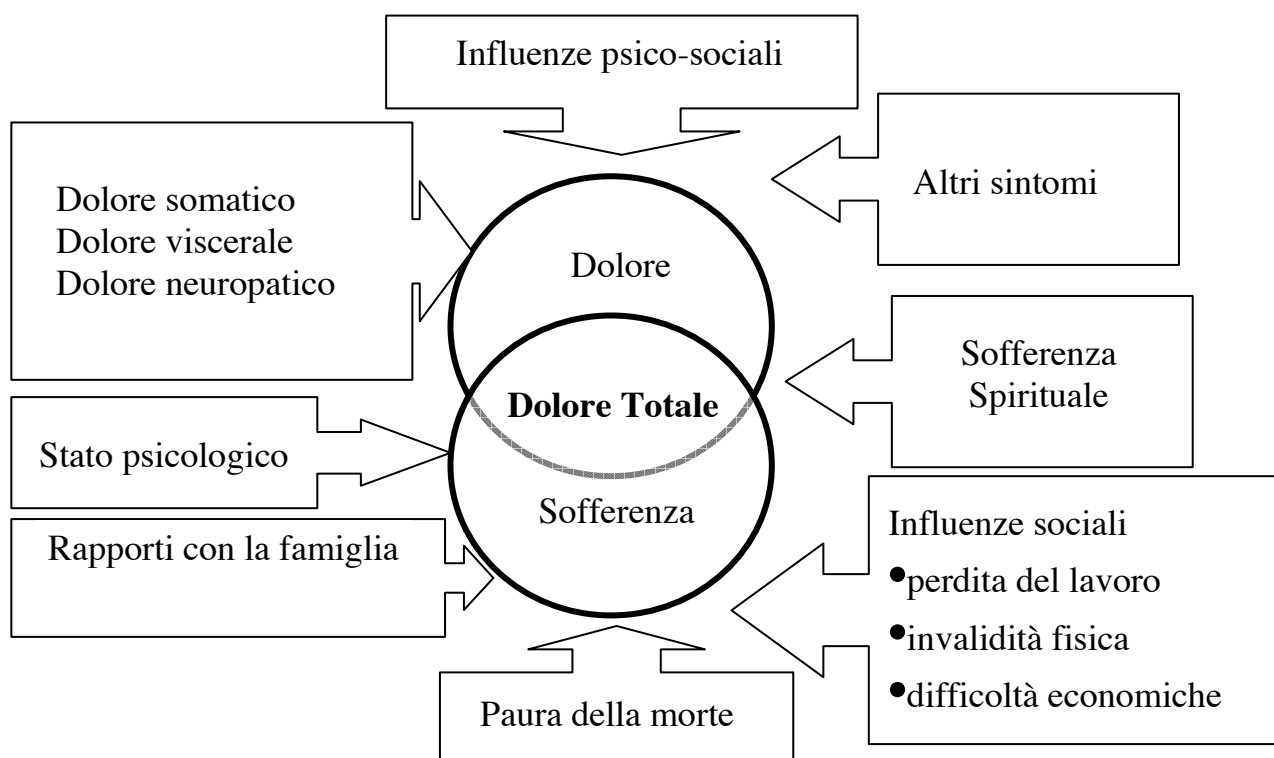
Il dolore del paziente con neoplasia è stato da più parti definito come “dolore totale”, inteso come sofferenza del paziente e della sua famiglia nel corso della malattia neoplastica (10). Nell'ambito di tale definizione intervengono sia componenti legate alla “fisicità” dei sintomi sia componenti psicologiche, sociali e spirituali (Fig. 1). Uno degli aspetti più complessi della valutazione di efficacia di un trattamento in cure palliative è rappresentato dal rapporto tra controllo del sintomo e qualità della vita del paziente. Senza entrare nel merito delle specifiche interrelazioni tra le due componenti, può comunque essere affermato come il controllo di un sintomo (nello specifico il controllo del dolore) possa essere inteso come una condizione *necessaria ma non sufficiente* per un miglioramento della qualità della vita del paziente, e come il controllo del dolore fisico, per quanto essenziale nella presa in carico dell'ammalato oncologico, non possa comunque essere assunto quale obiettivo unico della cura del paziente. Questa, invece, dovrebbe invece essere impostata su una rilevazione dei bisogni del paziente/famiglia dalla quale mettere a punto un programma interdisciplinare di assistenza, processo al quale dovrebbero contribuire in maniera integrata molteplici figure professionali e di supporto.

Bibliografia

1. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessel AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449
2. Foley KM. Acute and chronic cancer syndromes. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (III edition), Oxford University Press 2004: 298-316
3. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, et al. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth* 2008; 101: 87-94
4. Lelli G et al. Linee Guida AIOM 2008: “Trattamento e prevenzione della Cachessia Neoplastica”.
<http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/Trattamento+e+prevenzione+della+cachessia+neoplastica/1,1316,0>,
5. Maltoni M, Tassinari D. Il dolore iatrogeno nel paziente oncologico. In: Corli O, Apolone G (eds). *Il dolore nel paziente con cancro. Riflessioni e approfondimenti dalla valutazione alle terapie*. *Selecta Medica* 2008: 51-67

6. Payne R, Gonzales GR. Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine (III edition), Oxford University Press 2004: 288-298
7. Urch CE. Pathophysiology of cancer pain. In: Walsh D, Caraceni AT, Faisinger R, Foley K, Glare P, Goh C, Lloyd-Williams M, Nunez Olarte J, Radbruch L (eds). Palliative Medicine. Saunders Elsevier 2009: 1378-1384
8. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Semin Oncol 2006; 33: 15-49
9. Davis MP. What is new in neuropathic pain? Support Care Cancer 2007; 15: 363-372
10. Cherny N. The problem of suffering. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine (III edition), Oxford University Press 2004: 7-14

Figura 1. Dolore totale in Oncologia



DOLORE IATROGENO IN ONCOLOGIA

Una componente di frequente associata quale cofattore nella genesi del dolore oncologico è costituita dal dolore iatrogeno. I dolori iatrogeni possono essere classificati come segue:

- acuto e cronico post-chirurgico;
- acuto e cronico post-radioterapia;
- acuto e cronico post-chemioterapia;
- acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia adiuvante, neoadiuvante, palliativa);
- da trattamenti di supporto (iperalgia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici).

Il dolore iatrogeno è un dolore di per sé complesso, i cui meccanismi possono così essere schematizzati:

-da danno diretto a cute o mucose; -da danno/irritazione a strutture nervose periferiche; -da espansione di compartimenti ematopoietici; -da squilibrio idro-elettrolitico o scompenso metabolico (1).

Dolore post-chirurgico

Il dolore post-chirurgico può essere distinto in dolore acuto (o dolore post-operatorio) e dolore cronico. Se le componenti del dolore acuto hanno un interesse minore per l'oncologo medico, in quanto di pertinenza strettamente chirurgico/anestesiologica, di maggiore importanza per la pratica clinica dell'oncologo medico sono le sindromi dolorose croniche intese quale "esito" del trattamento chirurgico, potenzialmente presenti quale concausa di aggravamento della qualità della vita del paziente con tumore nel corso di tutta la storia naturale della malattia (2).

I meccanismi attraverso cui si manifesta una sintomatologia dolorosa cronica post chirurgica possono così essere sintetizzati: -lesione nervosa periferica; -trazione di strutture anatomiche (in condizioni estreme di mancanza di tessuto o cicatrizzazioni retraenti); -da intolleranza ad impianto protesico; -da sindromi aderenziali addominali; -da sacrificio di strutture anatomiche non necessariamente interessate dalla malattia tumorale.

La prevalenza del dolore cronico post-operatorio è sottostimata nella pratica clinica, esistendo numerose segnalazioni relative alle problematiche connesse al dolore neuropatico periferico da lesione di strutture nervose (sindrome da organo fantasma, sindrome da lisi nervosa periferica), ma ben poco riguardo alle problematiche secondarie alla sindromi aderenziali post-chirurgiche addominali, alle intolleranze ad impianti protesici (chirurgia protesica della mammella, chirurgia protesica delle metastasi ossee) o ai fenomeni di trazione su parenchimi e tessuti sani da fenomeni di cicatrizzazione retraente.

Nel dolore cronico post-chirurgico sono spesso contemporaneamente presenti componenti di dolore somatico e di dolore neuropatico, sul quale spesso si concentra l'attenzione del paziente (che a quel dolore associa la preoccupazione per una recidiva locale della malattia) e la scarsa attenzione del medico, che spesso ritiene quel dolore inevitabilmente correlato ad una procedura terapeutica comunque indispensabile.

Dolore post-radioterapia

Il dolore da radioterapia può essere distinto in dolore acuto e dolore cronico a seconda dell'intervallo della sua insorgenza rispetto al tempo radioterapico: diversi sono sia i meccanismi patogenetici, sia le implicazioni terapeutiche.

- **Dolore acuto da radioterapia.** Si può presentare durante il ciclo di radioterapia e nei 2-3 mesi successivi al termine della stessa. Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente due: dolore secondario a fenomeni di irritazione cutanea o mucosite, dolore da esacerbazione dei fenomeni infiammatori nel trattamento palliativo delle lesioni ossee. In entrambe le manifestazioni cliniche di questo dolore il meccanismo patogenetico

fondamentale è la attivazione di fenomeni flogistici acuti, attivati dall'effetto lesivo delle radiazioni ionizzanti a carico di strutture quali cute, mucose o osso (3-4).

- **Dolore cronico da radioterapia.** Generalmente compare con latenza di almeno 6 mesi dal termine della radioterapia. I meccanismi che stanno alla base del dolore cronico da radioterapia sono invece legati essenzialmente ai processi di fibrosi o vasculite cronica post attinici. Le principali manifestazioni cliniche del dolore cronico post-radioterapia sono: - dolore da trazione secondaria a fenomeni di fibrosi post-attinica a carico di tessuti sani (trazione su cute e mucose, mancata elasticità di organi cavi, trazione/compressione su organi cavi o strutture nervose); -dolore neuropatico da vasculite cronica a carico dei vasa-nervorum delle strutture nervose periferiche (1).

Dolore post-chemioterapia

Anche nel caso dei trattamenti medici una prima distinzione può essere fatta tra dolore acuto e dolore cronico. I farmaci più di frequente responsabili di una sindrome dolorosa acuta sono illustrati in Tab.2. Alcuni farmaci presentano peculiarità proprie della molecola (esempio del dolore neuropatico da oxaliplatino), ed altri presentano manifestazioni che sono comuni a più molecole anche molto diverse tra loro (danno da irritazione di parete venosa in corso di infusione). Anche alcune strategie di trattamento presentano meccanismi di attivazione dei fenomeni dolorosi che possono essere comuni ad approcci terapeutici diversi tra loro (per esempio, la mucosite può essere osservata in corso di trattamento con sola chemioterapia, o con trattamenti chemio-radianti complementari). Un caso particolare è poi quello dei trattamenti chemioterapici a dosi sovramassimali, con sindromi dolorose correlate alla mucosite, a fenomeni di riespansione midollare, o a tossicità specifiche osservate per singoli farmaci.

Sono conseguentemente parte di un approccio globale appropriato sia l'impiego delle strategie e dei trattamenti finalizzati alla prevenzione o al contenimento del danno acuto da chemioterapia (norme igieniche, uso di chemioprotettori), sia un adeguato monitoraggio e trattamento della sindrome dolorosa al momento della sua manifestazione clinica.

Riguardo invece al dolore cronico da trattamenti medici antineoplastici, le manifestazioni cliniche prevalenti sono quelle di un dolore neuropatico periferico prevalentemente sensitivo. In Tab. 3 sono riassunti i farmaci che più di frequente sono responsabili di un dolore cronico da terapie mediche antineoplastiche, distinguendo tra molecole il cui danno prevalente è a carico delle strutture sensitive, e molecole il cui danno è a carico sia delle strutture sensitive che di quelle motorie. I meccanismi patogenetici alla base del dolore cronico neuropatico da farmaci antiblastici sono due: - danno citotossico diretto; -danno a livello microtubulare dell'assone nervoso (5-6).

E' stato evidenziato come, per i farmaci a potenziale effetto neurotossico periferico, esistano una correlazione diretta tra dose somministrata per singolo ciclo e danno neurologico, e tra effetto tossico e dose cumulativa del farmaco. Anche il ritmo di somministrazione può influenzare direttamente la insorgenza dell'effetto per i taxani, il danno neurologico è maggiormente frequente nelle somministrazioni settimanali). La presenza di comorbidità quali il diabete, le vasculopatie croniche o l'età del paziente rappresentano fattori di rischio indipendenti per la comparsa di un dolore iatrogeno. Infine, i trattamenti di associazione (quali ad esempio una associazione cisplatino-taxano) rappresentano una condizione di rischio aggiuntivo con effetto tossico sinergico (1).

Dolore iatrogeno in corso di trattamento con farmaci oppiacei

Un aspetto ancora controverso relativo al dolore iatrogeno è il fenomeno dell'iperalgia osservata in corso di trattamento cronico con farmaci oppiacei; pur non essendo ancora noti i meccanismi che ne stanno alla base, il fenomeno sembrerebbe essere correlato ai fenomeni della tolleranza ai farmaci oppiacei somministrati in maniera cronica, attraverso lo stimolo dei recettori NMDA spinali, l'azione della dinorfina a livello spinale, alcune anomalie nei processi di regolazione centrale dei processi di trasmissione dello stimolo nervoso, una azione della colecistochinina a livello del sistema nervoso centrale (7-9).

In sintesi, il dolore iatrogeno rappresenta un capitolo estremamente eterogeneo nell'ambito delle sindromi dolorose nel paziente oncologico. In presenza di una sintomatologia dolorosa complessa,

spesso resistente ai comuni trattamenti antalgici, una componente iatrogena deve sempre essere presa in considerazione e posta in diagnosi differenziale. In fase diagnostica e di inquadramento del paziente, una valutazione del danno iatrogenico acuto e cronico deve essere regolarmente effettuata. Il dolore iatrogeno deve, quanto più possibile, essere evitato attraverso l'uso di protocolli volti a prevenire condizioni quali le mucositi, o attraverso l'uso di farmaci chemioprotettori e, comunque, deve essere trattato tempestivamente, per i rilevanti effetti negativi che questa tipologia di clinica dolorosa può avere sul paziente (10-11).

Bibliografia

1. Maltoni M, Tassinari D. Il dolore iatrogeno nel paziente oncologico. In: Corli O, Apolone G (eds). Il dolore nel paziente con cancro. Riflessioni e approfondimenti dalla valutazione alle terapie. Selecta Medica, Pavia, 2008: 51-67
2. Marchettini P, Marangoni C, Mauri E, et al. Il dolore chirurgico persistente. In: Mercadante S (eds). Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento. Masson, Milano, 2006: 227-236
3. Hoskin PJ. Radiotherapy in symptom management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine (III edition), Oxford University Press, Oxford, 2004: 239-255
4. Mariani G, Lozza L. Danni iatrogeni. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P. Medicina oncologica (VIII edizione) Elsevier-Masson, Milano, 2007: 1753-1795
5. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced neuropathy. Semin Oncol 2006; 33: 15-49
6. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. J Clin Oncol 2006; 24: 1633-1642
7. King T, Ossipov MH, Vanderrah TW, et al. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an unrelying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? Neurosignals 2005; 14: 194-205
8. Pud D, Cohen D, Lawental E, et al. Opioids and abnormal pain perception: new evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. Drug Alcohol Depend 2006; 82: 218-223
9. Koppert W. Opioid-induced analgesia and hyperalgesia. Schmerz 2005; 19: 386-390
10. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of a meta-analysis. J Dent Res 2006; 85: 690-700
11. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2002; 20: 2895-2903

Tabella 2. Principali farmaci chemioterapici responsabili di dolore acuto o subacuto

Molecola	Meccanismo patogenetico
Citosina Arabinoside Interleukina 2# Interferoni#	Attivazione della fase acuta infiammatoria
G-CSF#	Attivazione della emopoiesi
Topotecan	Cefalea, meccanismo non noto
Vinorelbina Vinblastina FluoroUracile Adriamicina Clorodesossadenosina Dacarbazina Actinomicina D Daunorubicina Docetaxel Paclitaxel Epirubicina Etoposide Idarubicina Mitomicina C	Danno di parete venosa
Vincristina Zoledronato§ Pamidronato§	Dolori ossei, meccanismo non noto
Bacillo di Calmette-Guerin#	Irritazione locale
Oxaliplatino	Neurite acuta
Eritropoietina#	Reazione infiammatoria locale

§: Difosfonato;

#: Modificatore della Risposta Biologica/Fattore di Crescita.

Tabella 3. Farmaci responsabili di neuropatia periferica classificati in base al meccanismo patogenetico principale

Danno sensoriale	Danno sensoriale e motorio
<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib• Carboplatino• Cisplatino• Etoposide• Gemcitabina• Ifosfamide• Interferon-α• Oxaliplatino• Talidomide	<ul style="list-style-type: none">• Citosina Arabinoside• Docetaxel• Paclitaxel• Epotiloni• Vincristina• Vinblastina• Vinorebina• Vindesina

VALUTAZIONE DEL DOLORE

Il dolore è uno dei sintomi più comuni nei pazienti oncologici (1). Nonostante la diffusione di linee guida per il trattamento del dolore da cancro (2, 3) vari studi hanno mostrato come il dolore oncologico sia ancora non adeguatamente trattato. Una recente revisione sistematica (4) ha mostrato che circa un paziente oncologico su due è sottotrattato; un'adeguata valutazione è considerata un prerequisito essenziale per un appropriato trattamento del dolore.

Recentemente sono stati pubblicati vari lavori che affrontano il problema della valutazione del dolore da cancro attraverso la conduzione di revisioni sistematiche (5-7) o attraverso il report dei risultati di consensus conference di esperti (8, 9).

Sulla base delle revisioni della letteratura e delle indicazioni degli esperti, è ad oggi possibile formulare alcune utili raccomandazioni sul tema della valutazione del dolore nel paziente oncologico.

Aree rilevanti per la valutazione del dolore oncologico

Fra i vari domini individuati come importanti per la valutazione del dolore oncologico l'intensità del dolore, gli aspetti temporali (frequenza ed esacerbazioni) e gli effetti del trattamento (sollevio) sono da considerarsi quelli più comunemente accettati come essenziali (5-9) e quelli più comunemente inclusi negli strumenti di valutazione esistenti (7).

Sono state individuate poi molte altre caratteristiche del dolore utili nella diagnosi e cura del sintomo (aspetti qualitativi, interferenza con le comuni attività quotidiane, effetti collaterali dei trattamenti, componenti emotive, durata, attitudini e pregiudizi sui trattamenti, soddisfazione riguardo al trattamento) (5, 6, 9) ma risulta necessario operare una scelta fra queste al fine di limitare al massimo il potenziale disagio del paziente derivante da una compilazione di questionari eccessivamente prolungata.

Per quanto concerne il riferimento temporale e le cadenze della misurazione, dati disponibili (10) mostrano che una valutazione del dolore da cancro su un periodo di tempo superiore alla settimana e cadenze quindicinali o mensili possono minare la validità della misurazione stessa, mentre valutazioni giornaliere riferite alle 24 ore precedenti costituiscono misurazioni valide ed affidabili.

Quali sono gli aspetti da raccomandare come più rilevanti nella valutazione del dolore da cancro?

R1. Per un'adeguata gestione del dolore da cancro si raccomanda la misurazione dell'intensità, delle eventuali esacerbazioni del dolore e del sollievo dato dalle terapie riferiti alle 24 ore precedenti; la valutazione di altri aspetti deve essere introdotta senza creare disagio al paziente

Raccomandazione Positiva Forte

Misurazione dell'intensità del dolore

Esiste accordo in letteratura sulla sostanziale analogia riguardo alle proprietà psicometriche di validità ed affidabilità delle tre scale unidimensionali principalmente utilizzate per la misurazione dell'intensità del dolore: l'analogo visivo (Visual Analogue Scale, VAS), la scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS) e la scala verbale (Verbal Rating Scale, VRS) (5, 8, 9)

L'uso della NRS a 11 livelli (0= nessun dolore, 10 peggior dolore immaginabile) per la valutazione dell'intensità del dolore, può essere raccomandato sulla base delle seguenti considerazioni:

- è ben tollerata dai pazienti (11)
- è sensibile al cambiamento come il VAS (considerata la scala più potente per questo aspetto) (5, 12)
- esistono dati di riferimento per l'interpretazione di punteggi e delle variazioni di punteggio pre-post trattamento (13-15)

In pazienti con disfunzioni cognitive si consiglia l'uso di scale verbali con un limitato numero di livelli (Nessun dolore, dolore molto lieve, dolore lieve, dolore moderato, dolore forte, dolore molto forte) (5, 7-9, 16).

Quali scale sono raccomandate nella misurazione dell'intensità del dolore da cancro?

R2. Per la misurazione dell'intensità dolore oncologico si raccomanda l'uso della scala numerica a 11 livelli (0= nessun dolore, 10 peggior dolore immaginabile); in pazienti con disfunzioni cognitive si consiglia l'uso della scala verbale a 6 livelli (Nessun dolore, dolore molto lieve, dolore lieve, dolore moderato, dolore forte, dolore molto forte)''

Raccomandazione Positiva Forte

Misurazione degli aspetti temporali

Nel dolore cronico da cancro l'aspetto temporale più rilevante risulta essere la presenza di episodi di dolore più intenso, il cosiddetto "Breakthrough pain" (BKP) o dolore episodico intenso. Nonostante questo sia una peculiarità ampiamente riconosciuta del dolore da cancro, a tutt'oggi manca consenso non solo nella misurazione ma anche nella definizione del BKP (7).

Una recente consensus conference (17) ha sottolineato come la standardizzazione nella terminologia/definizione del BKP sia condizione necessaria per un adeguato trattamento del problema. Attualmente esistono due strumenti per la valutazione del BKP: il Breakthrough Pain Questionnaire (18) e l'Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool (19), entrambi in lingua inglese e purtroppo non ancora validati nemmeno nella versione originale

Con quale frequenza vanno rilevate le esacerbazioni del dolore da cancro?

R3. Per la valutazione delle esacerbazioni si raccomanda di misurare la presenza di picchi di dolore più intenso nelle 24 ore precedenti la rilevazione.

In caso di risposta affermativa, approfondire la valutazione al fine di arrivare ad una diagnosi di presenza o assenza di dolore episodico intenso secondo una definizione prestabilita''

Raccomandazione Positiva Forte

Misurazione degli effetti del trattamento (sollevio)

E' stato mostrato che il sollevio dal dolore costituisce un'aspetto distinto dalla differenza aritmetica fra le misurazioni di intensità pre e post trattamento (5, 20).

Riguardo alla scala di misura da utilizzare per il sollevio, non sono emerse differenze rilevanti riguardo alle proprietà psicometriche di analoghi visivi, scale numeriche e scale verbali. Comunque considerazioni pratiche suggeriscono di utilizzare scale verbali (ad es. nessun sollevio, sollevio leggero, sollevio moderato, sollevio elevato, sollevio completo) al fine di limitare la possibilità che il paziente confonda il sollevio con l'intensità del dolore(5).

E' raccomandato l'uso di scale specifiche per indagare il sollevio del dolore?

R4. Per la valutazione del sollevio dal dolore dato dai trattamenti si raccomanda l'uso di una scala specifica che rileva l'entità del sollevio nelle 24 ore precedenti la rilevazione; al fine di evitare confusione per il paziente, se l'intensità del dolore è stata rilevata con una scala numerica, per il sollevio si raccomanda di utilizzare una scala di valutazione verbale (nessun sollevio, sollevio leggero, sollevio moderato, sollevio elevato, sollevio completo).

Raccomandazione Positiva Forte

Bibliografia

1. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: A pan-european survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*, 2009 Feb 26. [Epub ahead of print]
2. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84:587-593
3. World Health Organization: Cancer Pain Relief, Second Edition, with a Guide to Opioid Availability. Geneva, 1996
4. Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19:1985-1991
5. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003; 4:2-21
6. Holen JC, Hjermstad MJ, Loge JH, et al. Pain assessment tools: Is the content appropriate for use in palliative care? *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 567-580
7. Hjermstad MJ, Gibbins J, Haugen DF, et al. Pain assessment tools in palliative care: An urgent need for consensus. *Palliat Med* 2008; 22:895-903
8. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care. Recommendations of an expert working group of the european association of palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:239-255
9. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005; 113: 9-19
10. Jensen MP, McFarland CA. Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain* 1993, 55:195-203
11. Preston CC, Colman AM. Optimal number of response categories in rating scales: Reliability, validity, discriminating power, and respondent preferences. *Acta Psychol (Amst)* 2000; 104: 1-15
12. Jensen MP, Turner JA, Romano JM. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain* 1994; 58: 387-392
13. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 88:287-294, 2000
14. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94:149-158
15. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61: 277-284
16. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, et al. Pain intensity assessment in older adults: Use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain* 2004; 20:207-219
17. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain: Consensus conference of an expert working group of the european association for palliative care. *Cancer* 2002; 94:832-839
18. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain. Characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81:129-134
19. Hagen NA, Stiles C, Nekolaichuk C, et al. The Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool for cancer patients: A validation study using a delphi process and patient think-aloud interviews. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 136-152
20. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Postsurgical pain outcome assessment. *Pain* 2002; 99:101-109

BARRIERE AD UN CORRETTO TRATTAMENTO DEL DOLORE

Le barriere ad un corretto trattamento del dolore sono state identificate nel corso degli anni e la “Agency for Health Care Policy and Research”, nelle sue linee guida nazionali di pratica clinica per il trattamento del dolore da cancro, le ha classificate in tre categorie: barriere legate al sistema, barriere legate ai professionisti, e barriere legate ai pazienti e ai loro familiari (1).

Fra le barriere di sistema si possono annoverare la bassa priorità data al trattamento del dolore da cancro e gli ostacoli normativi e regolatori all'utilizzo degli oppioidi per il dolore oncologico. Anche in Italia per lungo tempo si è assistito ad una confusione fra le normative atte a disincentivare l'utilizzo voluttuario non terapeutico dei farmaci oppioidi e quelle deputate invece a regolamentarne l'acquisizione terapeutica. Gli stessi professionisti possono essere preoccupati e disincentivati nella prescrizione dalla minuziosità formale delle normative sugli oppioidi. Nel corso degli anni si è assistito comunque, nel nostro Paese, ad un progressivo percorso verso la facilitazione della prescrizione degli oppioidi (2,3).

Le barriere di sistema sono state anche categorizzate come “interne”, rappresentate, per esempio, da tardivi o inadeguati programmi di interfaccia con le cure palliative, o “esterne”, costituite, come già detto, da eccessiva complicazione regolatoria. Nei paesi in via di sviluppo, le barriere di sistema possono essere relative anche agli elevati costi degli oppioidi e/o alle distanze geografiche tali da rendere difficoltosi la disponibilità e l'accesso ai trattamenti, o, infine, a livello più culturale, ad una non ancora sufficientemente affrontata “oppioidofobia” delle amministrazioni sanitarie (4).

Per quanto riguarda le barriere professionali, è stato riportato che esse consistono, da parte del medico, in un approccio di cura orientato esclusivamente alla malattia, anziché in un modello di intervento mirato (anche) ai sintomi presentati dal paziente. Vengono inoltre descritti: carenza di formazione sull'utilizzo degli oppioidi, assenza di conoscenza e di riferimento alle linee-guida esistenti, trattamento del dolore guidato dalla prognosi del paziente e non dall'intensità del dolore, timore dei falsi miti della morfina (depressione respiratoria, tolleranza, sviluppo di dipendenza psicologica o fisica), scarsa attenzione alla valutazione del dolore e mancanza di attiva ricerca del sintomo, insufficiente esperienza nella gestione del dolore (scarsa conoscenza della farmacologia degli oppioidi, delle tabelle di conversione ed equianalgesia da usare principalmente nella cosiddetta rotazione degli oppioidi, dosi e conversioni nell'uso dei farmaci al bisogno), insufficiente conoscenza dell'uso appropriato dei farmaci adiuvanti, timore della comparsa e scarsa capacità nella gestione degli effetti collaterali, insufficienza nel documentare le informazioni sui farmaci utilizzati (orari, dosaggi, farmaci al bisogno, lassativi) (5).

Per quanto riguarda gli atteggiamenti degli oncologi nei confronti delle cure palliative e della terapia del dolore da cancro, gli studi di Cherny (6) sugli oncologi europei hanno riportato una serie di limiti che emergevano da una loro autovalutazione sulla propria capacità di gestire i sintomi dei pazienti in fase avanzata, e di collaborare con altri professionisti della sanità. Solo il 33% dei questionari venne restituito, a dimostrazione di un interesse apparentemente non prioritario della maggior parte degli oncologi relativamente a questi aspetti. Solo il 43% degli oncologi rispondenti era coinvolto in modo continuativo nel trattamento dei pazienti in tutte le fasi di malattia, comprese le fasi terminali, solo il 39% conduceva incontri con le famiglie dei pazienti terminali, e solo l'11.8% si diceva in grado di gestire un sintomo frequente in fase avanzatissima di malattia, come il delirium. Osservazioni critiche emergevano sulla formazione conseguita in queste aree, e sulla stima relativa alla percentuali di colleghi oncologi esperti nelle cure palliative. Infine, anche i livelli di collaborazione con Servizi Specialistici di Cure Palliative erano piuttosto limitati (37.8%).

Le barriere correlate ai pazienti (e alle loro famiglie) sono state identificate e descritte: -riluttanza a riportare il dolore nel timore di “distrarre” l'attenzione dei curanti dall'affronto del problema vissuto come prioritario, cioè la lotta contro la malattia neoplastica; -dolore considerato come intrinsecamente correlato con il cancro e fatalisticamente accettato, nella convinzione che non possa essere eliminato; -percezione che l'ammissione di un più elevato livello di dolore corrisponda alla presa d'atto di una progressione della patologia oncologica, e conseguente atteggiamento di rimozione; -timore di non essere considerato un “bravo” paziente; -riluttanza ad assumere i farmaci antidolorifici (gli oppiacei, in particolare), in seguito ai ben noti “falsi miti” sugli oppiacei stessi:

paura della dipendenza psicologica e/o timore di essere considerati dei tossicodipendenti, timore della tolleranza, della dipendenza fisica, e degli effetti collaterali. L'insieme di questi fattori può condizionare la scelta di sopportare il dolore il più possibile, di assumere il minor numero possibile di medicine prolungando la strategia di trattamento al bisogno e rifiutando quella ad orari fissi (4,5). Tutte queste barriere possono essere rilevate sistematicamente tramite strumenti ad hoc, quale il Barriers Questionnaire, basato sull'analisi di Quattro fattori: effetti fisiologici, fatalismo, comunicazione, ed effetti collaterali (7) Dallo studio di Reid e coll (8) emerge che spesso le paure, le convinzioni, e le attitudini del medico curante verso gli oppioidi influenzano grandemente l'atteggiamento dei pazienti e delle loro famiglie. Se il medico considera l'utilizzo di oppioidi un segno di morte imminente, relegandoli quindi alle fasi terminali di malattia, ritiene la morfina "l'ultima spiaggia terapeutica", addirittura nella convinzione che il loro uso possa accelerare la morte (nonostante le schiacciante evidenze di sicurezza degli oppioidi) tali errate convinzioni saranno trasmesse anche al paziente e ai familiari. Molti anni di educazione sanitaria hanno prodotto un risultato modesto perfino nella patria delle cure palliative, il Regno Unito. Rimane tuttora vivo il problema che un elevato numero di oncologi tende ancora oggi a riservare il trattamento con oppioidi alle fasi terminali di malattia. Una visione della gestione del dolore e delle cure palliative come opzione positiva da offrire in simultanea alle cure antineoplastiche, e non solamente collegata alle fasi terminali di malattia, necessita di essere ulteriormente promossa e diffusa (9-11).

Altri due tipi di barriere ad una corretta gestione del dolore, oltre a quelle sopra delineate, sono state di recente individuate.

In primo luogo, il meccanismo fisiopatologico. I dolori difficili, quali la componente neuropatica del dolore oncologico ed il dolore osseo da cancro (Cancer-Induced Bone Pain – CIBP) vengono trattati in altra parte delle linee-guida.

In secondo luogo, è stato rilevato che le dosi di oppioidi necessarie ad alleviare il dolore sono largamente variabili da individuo a individuo, ed è stato suggerito che una predisposizione genetica del singolo individuo influenzi la risposta agli oppioidi (oltre che, come è stato dimostrato, la percezione del dolore). Vi è infatti una sia pure limitata evidenza di correlazione fra alcuni polimorfismi di geni umani e una variabilità nella analgesia e negli effetti collaterali da oppioidi per il trattamento del dolore moderato-severo. Gli studi hanno indagato l'effetto di polimorfismi singoli in geni candidati o associati in più di un gene, sia per l'analgesia che per altri effetti da oppioidi. I geni più indagati sono quelli che codificano per il recettore mu (OPRM1 o MOR-1), per le "glicoproteine trasportatrici di oppioidi" (MDR1), per i sistemi modulatori dell'analgesia oppiacea (COMT), e per gli enzimi epatici metabolizzatori dei farmaci, in particolare in relazione alla glucuronazione della morfina ad opera della UDP-glucuroniltransferasi (UGT)2B7. Finora, comunque, dagli studi preliminari effettuati, non emerge chiara evidenza che i markers genetici possano esser utilizzati per predire l'efficacia degli oppioidi o l'entità degli effetti collaterali. Per di più, essendo improbabile l'identificazione, in ogni paziente, di un solo step biologico alterato, è possibile che un'eventuale terapia individualizzata nel singolo paziente debba essere una "multi-targeted therapy", per quanto riguarda il bersaglio specifico da raggiungere a livello biomolecolare (12).

I motivi di difficoltoso trattamento del dolore oncologico sono sintetizzati nella Tab.4.

Bibliografia

1. Agency for Health Care policy and Research. Clinical Practice Guideline Cancer Pain Management. Rockville, MD: US Department of Health and Humann Services, 1994
2. Legge 8 febbraio 2001, n.12. "Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesic oppiacei nella terapia del dolore". Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.41 del 19 febbraio 2001
3. Ministero del Lavoro, della salute e delle Politiche Sociali. Ordinanza. Iscrizione temporanea di alcune composizioni medicinali nella tabella II sezione d allegata al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di

- prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza. Firmata il 16 giugno 2009
4. Sun VC, Borneman T, Ferrell B, et al. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 359–369
 5. Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Med* 2004; 21: 137–142
 6. Cherny NI, Catane R; European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. *Cancer* 2003; 98: 2502-2510
 7. Gunnarsdottir S, Donovan HS, Serlin RC, et al. Patient-related barriers to pain management: the Barriers Questionnaire II (BQ-II). *Pain* 2002; 99: 385-396
 8. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol.* 2008; 19:44-48
 9. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008; 19: 5-7
 10. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps – from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3052-3058
 11. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. *Tumori* 2009, in press.
 12. Skorpen F, Laugsand EA, Klepstad P, et al. Variable response to opioid treatment: any genetic predictors within sight? *Palliat Med* 2008; 22: 310 – 327

Tabella 4. Possibili cause di risultati insoddisfacenti nella terapia del dolore oncologico

- Barriere: operatori, pazienti e familiari, istituzioni
- Meccanismi fisiopatogenetici e modalità di comparsa
 - -componente neuropatica
 - -dolore osseo (cosiddetto Cancer-Induced Bone Pain: CIBP)
 - -accessi dolorosi: Dolore Episodico Intenso (DEI) (il “breakthrough pain” degli anglosassoni)
- Variabilità individuali: genetiche, ambientali

RUOLO PALLIATIVO ED ANTALGICO DELLE TERAPIE MEDICHE ANTITUMORALI

Questo capitolo esplora il ruolo palliativo dei trattamenti medici antitumorali nelle condizioni cliniche in cui tali trattamenti non hanno impatto sulla sopravvivenza del malato oncologico, o solo in modo marginale.

Outcomes tumorali e outcomes del paziente

Nel 1996 l'American Society of Clinical Oncology ha definito i principali obiettivi del trattamento antitumorale, suddividendoli in *cancer outcome* (risposta completa o parziale, durata della risposta, tempo alla progressione), che sono indicatori di attività della terapia, e *patient outcome* (sopravvivenza e qualità della vita), indicatori di efficacia del trattamento (1).

La distinzione tra attività ed efficacia del trattamento antitumorale è estremamente importante, poiché l'effetto di riduzione della massa tumorale è condizione indispensabile ma non sufficiente per ottenere un miglioramento della qualità della vita del malato, o un aumento della sopravvivenza. Poiché diversi studi hanno dimostrato che la risposta sul tumore e la sua durata hanno una ricaduta sugli *outcomes* del paziente, questo ha portato a considerarli surrogati dell'efficacia del trattamento. Tale semplificazione non può però essere accettata *tout court*, in quanto la qualità della vita, definita già nel 1948 dalla WHO e fatta propria dall'ASCO, come una condizione di benessere non solo fisico, ma psicologico e sociale, è un parametro multidimensionale e soggettivo, e gli effetti del cancro ed il suo trattamento si ripercuotono su tutte le aree coinvolte.

Lo studio di Geels condotto in oltre 300 donne affette da tumore della mammella metastatica ha dimostrato che anche qualora esista una correlazione tra la risposta sul tumore ed il miglioramento di alcuni sintomi (dolore in particolare), tali sintomi vengono notevolmente sottostimati se non si utilizza un test specifico (in questo caso EORTC QLQ-C-30), per il rilievo degli stessi. In questo studio il dolore veniva infatti rilevato nel 38% dei pazienti, utilizzando la scheda per la valutazione della risposta, e nell'81% utilizzando la scheda EORTC C-30. (2) Per lo stesso motivo può venire anche sottostimato l'effetto della chemioterapia su alcuni parametri della qualità della vita del malato.

I tentativi di definire scale unidimensionali per la valutazione della qualità della vita (3), che potrebbero semplificarne l'approccio, non hanno trovato a tutt'oggi una validazione ed è auspicabile che, per i motivi sopra esposti, i *tests* di qualità della vita vengano inseriti di routine nei *trials* clinici. L'EORTC ha validato negli anni una serie di *tests* specifici per il rilievo della qualità della vita nei principali tipi di tumori (4).

Pertanto gli studi che valutano l'efficacia di un trattamento, specie nella fase metastatica, dovrebbero sempre utilizzare test multidimensionali validati (del tipo EORTC C-30) che esplorano le modificazioni della qualità di vita del malato in corso di trattamento, anche se ciò rende ovviamente lo studio più complesso, impegnativo e costoso. L'utilizzo di test validati di qualità della vita aggiungono inoltre informazioni importanti sulla prognosi del paziente e si sono dimostrati un fattore indipendente predittivo di sopravvivenza (5): possono pertanto costituire un elemento che orienta la scelta (trattamento o *best supportive therapy*), in fase avanzata. La valutazione negli studi di fase III della qualità della vita risulta indispensabile a parità di attività di due regimi o farmaci, e quando è attesa una importante variazione in almeno uno dei parametri della qualità della vita del paziente.

Se non si utilizzano scale adeguate i sintomi vengono sottostimati e ciò può portare ad errate conclusioni, specie se il vantaggio ottenuto con il trattamento su alcuni parametri (tipo dolore), non viene bilanciato dalla perdita in qualità di vita dovuta alla tossicità dei trattamenti antitumorali (6).

Le terapie mediche antitumorali (chemioterapia, immunoterapia, ormonoterapia, e terapie targeted), e /o le terapie di supporto ad esse correlate, possono inoltre essere esse stesse causa di dolore (mucositi, neuropatie periferiche, mialgie da cortisonici e trattamenti ormonali, dolori ossei da fattori di crescita, etc), la cui durata non è sempre limitata nel tempo.

Interazioni tra caratteristiche dell'ospite, pregressi trattamenti e caratteristiche del tumore sono alla base di un diverso impatto delle sintomatologie algiche legate all'uso di ormonoterapia nel

carcinoma della mammella e nel carcinoma della prostata. Tutto ciò può risultare in una limitazione nella qualità della vita dei malati correlata ai trattamenti, anche per lunghi periodi di tempo, o ad insorgenza di comorbidità, più o meno reversibili (7).

Il dolore da cancro

Il dolore da cancro è un sintomo complesso che coinvolge più aspetti della vita di una persona: attività fisica, funzionale, aspetto psicologico, emozionale e stato sociale. La valutazione del dolore, che costituisce un problema prioritario nel malato, specie in fase metastatica per prevalenza, intensità, ed impatto sulla qualità della vita, resta pertanto un parametro indispensabile come *outcome* del paziente, e richiede una valutazione *ad hoc* specie quando la malattia è di non facile misurazione (es. metastasi ossee), o se si voglia verificare l'impatto di un trattamento antitumorale sul dolore. In realtà la popolazione dei pazienti inseriti nei trials nel quale è stato esplorato questo sintomo, seppur omogenea per tipo di tumore, risulta eterogenea per tipo di dolore, frequenza, durata, e stato cognitivo.

Una revisione della letteratura che esplorava nei trials clinici oncologici la valutazione del dolore come *end-point* primario o secondario, ha dimostrato notevoli *bias* legati ad una non corretta valutazione del dolore (in termini qualitativi e quantitativi), a volte valutato con scale non validate, o definito attraverso un singolo parametro. Le conclusioni di questa revisione pone cautela nel considerare definitivi i risultati di alcuni studi sulla efficacia antalgica dei trattamenti antitumorali, e suggerisce la necessità di condividere una metodologia di misurazione del dolore nei trials clinici oncologici, non ultimo un ottimale trattamento antalgico (8). Una ulteriore revisione sistematica ha valutato le diverse classificazioni del dolore oncologico utilizzate negli ultimi 20 anni. Se ne evince la necessità di definire internazionalmente un sistema di classificazione del dolore, al fine di migliorare l'approccio sia clinico che di ricerca in questo settore (9).

Una ulteriore possibile *bias* nella valutazione del reale vantaggio di un trattamento specifico antitumorale sulla qualità della vita dei malati, è che, salvo rare eccezioni, gli studi non presentano un braccio randomizzato di solo *best supportive therapy*. Ciò rende difficoltoso quantizzare l'impatto del trattamento medico antitumorale sulla qualità della vita in generale e sul parametro dolore in particolare, rispetto ad un trattamento antalgico, impostato in modo ottimale per tipo, intensità, durata e sede del dolore. Viceversa, in letteratura si è evidenziato come l'aggiunta alla chemioterapia delle terapie per il controllo dei sintomi, siano in grado di migliorare alcuni indicatori di qualità della vita del paziente rispetto al solo trattamento antitumorale.

Il beneficio clinico

Negli ultimi anni sempre più frequentemente viene utilizzato il parametro del beneficio clinico (BC), originariamente proposto da Burris (nello studio di comparazione tra gemcitabina e 5-fluorouracile nei pazienti affetti da carcinoma del pancreas in fase metastatica), che valuta il parametro dolore (misurando intensità e consumo di analgesici), insieme al Performance Status (PS) e al calo ponderale (10). La dimostrazione che la gemcitabina era in grado di migliorare i tre parametri sopramenzionati, è alla base della sua registrazione da parte della FDA per il carcinoma del pancreas metastatico.

Sebbene il BC proposto da Burris, non sia a tutt'oggi validato, e presenta una serie di limitazioni note, la più importante delle quali è l'interdipendenza tra dolore, PS e calo ponderale, negli ultimi anni esso è andato affermandosi, specie negli studi che valutano l'efficacia di farmaci antitumorali nelle patologie gastrointestinali in fase avanzata (pancreas, vie biliari in particolare) (11). Un recente studio del SAKK che confronta il BC con un test più estensivo di valutazione della qualità della vita (in pazienti affetti da carcinoma del pancreas avanzato), ha confermato la necessità di utilizzare una scala multiparametrica per valutare il reale impatto della chemioterapia sulla qualità della vita dei malati, dolore compreso (12).

Una analisi degli studi pubblicati dal 1997 al 2008 sui diversi tipi di tumori in fase avanzata, con parola chiave BC, suddivide quelli che valutano parametri correlati al cancro (valutazione della risposta), da quelli che realmente valutano *outcomes* paziente-correlati (miglioramento dei parametri proposti da Burris o di altri sintomi). Dei 79 studi selezionati (37 per carcinoma della

mammella, 8 tumori del pancreas e 26 altri tipi di tumori), solo in 20 (il 28%) il BC era riferito a parametri di qualità della vita del malato (13). La notevole confusione terminologica della letteratura sulla definizione di BC e sue varianti, spesso ancora una volta centrata solo sulla risposta antitumorale, rende ulteriormente difficoltoso un giudizio definitivo sul reale impatto delle terapie mediche oncologiche (in particolare le seconde linee e le successive), rispetto ad una terapia di supporto ottimale, sulla qualità della vita e sul dolore del malato oncologico in fase avanzata di malattia. Nel capitolo seguente analizzeremo i dati disponibili per i principali tipi di tumore, rinviando al capitolo specifico il ruolo dei bisfosfonati nel dolore osseo.

Pazienti affetti da tumori della mammella

Data l'elevata attività dei trattamenti in prima linea (risposte intorno al 40%) per i tumori della mammella in fase metastatica, studi randomizzati che confrontano l'efficacia dei trattamenti antitumorali con il *best supportive therapy* non sono considerati eticamente giustificati, e il trattamento trova indicazione in tutte le pazienti (14, 15). Alcuni studi confermano il beneficio in termini di efficacia e su alcuni parametri (dolore) della qualità della vita (3), altri riferiscono che solo il 26% delle pazienti dopo chemioterapia palliativa si sente meglio. L'utilizzo di test di qualità della vita ha dato in effetti risultati contrastanti, nel confronto tra schemi di chemioterapia (3,16). In alcuni studi, a parità di sopravvivenza, l'adriamicina ha dimostrato un migliore intervallo libero di malattia rispetto al paclitaxel, ma peggioramento della qualità della vita. In un secondo studio la qualità della vita era migliore nel braccio doxo-ciclofosfamide rispetto a doxo-paclitaxel.

In presenza di non significative differenze di sopravvivenza tra due o più opzioni di trattamento, vanno valutati gli obiettivi da perseguire (obiettivo sollievo dei sintomi, o piuttosto trattamento più aggressivo per ridurre la massa tumorale), e la preferenza del malato. Ove possibile vanno evitate tossicità inutili (scelta di una monochemioterapia rispetto ad una polichemioterapia) e scelte in modo oculato la via di somministrazione (orale verso endovena), e la schedula (settimanale rispetto ogni 3 settimane) (17).

Il problema si pone oggi se intraprendere una terza o quarta linea di trattamento, diventate la regola nel carcinoma della mammella avanzata. Poiché è improbabile che la chemioterapia migliori la qualità della vita, i benefici del trattamento vanno sempre bilanciati con le potenziali tossicità degli schemi proposti, la sintomatologia del malato, e avendo ben chiaro, condividendolo con il malato, l'obiettivo che vogliamo raggiungere, la reale attesa di vita (generalmente sovrastimata dagli oncologi medici), e le alternative disponibili di terapia di supporto (15).

Pazienti affetti da tumori del polmone non microcitoma (NSCLC)

La valutazione della qualità della vita e dei principali sintomi presenti nel malato affetto da NSCLC in fase avanzata, deve costituire un *end point* primario nei *trials* clinici che hanno l'obiettivo di definire attività ed efficacia di nuovi farmaci (18).

La chemioterapia di prima linea ha dimostrato avere un ruolo palliativo nel NSCLC metastatico, sul dolore e sulla dispnea (19). A parità di efficacia, i diversi profili di tossicità degli schemi di chemioterapia vanno tenuti nella giusta considerazione nella scelta del trattamento, in relazione alle caratteristiche del paziente, comorbidità, e così via.

Di recente uno studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia di una seconda linea di chemioterapia con docetaxel, ma al momento non ci sono evidenze sufficienti per raccomandarne l'uso nella pratica clinica in tutti i pazienti, in particolare se il paziente ha uno scarso PS, considerata la tossicità del trattamento (20). Analogamente, al momento un solo studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia di erlotinib su parametri di qualità della vita (dolore, tosse e dispnea), in pazienti in progressione dopo chemioterapia (21).

Pazienti affetti da neoplasie del tratto gastrointestinale

Gli studi attualmente disponibili sono inadeguati per definire il ruolo palliativo dei trattamenti medici antitumorali nei tumori gastrointestinali in fase avanzata (22).

La chemioterapia prolunga la *disease free survival* e sopravvivenza nei pazienti affetti da tumore coloretale metastatico. La tossicità e l'impatto sul controllo dei sintomi e qualità della vita sono

state nella maggioranza degli studi non adeguatamente valutati. Pertanto nuovi studi sono necessari per chiarire definitivamente il ruolo palliativo dei trattamenti medici antitumorali nel tumore coloretale avanzato (23).

Per quanto riguarda il carcinoma dello stomaco, la chemioterapia di prima linea aumenta significativamente la sopravvivenza rispetto alla terapia di supporto. Per contro la tossicità del trattamento è elevata e al momento l'impatto sulla qualità della vita del paziente non è stata accuratamente valutata (24).

La chemioterapia prolunga la sopravvivenza nei pazienti con carcinoma del pancreas avanzato, e può determinare un beneficio clinico ed un miglioramento della qualità della vita (25). Il vantaggio della polichemioterapia (platino+gemcitabina) è significativamente correlato al PS del paziente (vantaggio solo se buon PS) (26).

Pazienti affetti da tumori della prostata

Un recente revisione della letteratura ha valutato il ruolo della chemioterapia nel paziente affetto da carcinoma della prostata in fase metastatica refrattario alla terapia ormonale in *trials* randomizzati in cui il dolore e la qualità della vita erano considerati obiettivi secondari. Di 107 studi randomizzati, 47 sono stati inclusi nella valutazione, per un totale di 6929 pazienti. Il trattamento chemioterapico, in particolare il Docetaxel ha dimostrato miglioramenti incoraggianti nella sopravvivenza globale, sollievo del dolore (dal 35 al 76% dei pazienti nei diversi studi), e sulla qualità della vita. La tossicità del trattamento è frequente e può essere severa. La chemioterapia è una valida opzione di trattamento per questi pazienti, i quali devono ricevere una informazione adeguata riguardo i rischi e benefici del trattamento, per poter condividere una decisione finale con l'oncologo medico(27).

Valutazione costi/benefici nella pratica clinica

In presenza di malattia metastatica l'uso dei trattamenti medici sistemici riscontra un livello di evidenza in genere forte ed un grado di raccomandazione alto per la prima linea; scarsi oggi gli studi per un giudizio definitivo per le successive linee di trattamento, nei pazienti con malattia metastatica la cui prognosi a breve, è infausta.

C'è un reale rischio di sovra trattamento dei malati, se non si adotta una valutazione multiparametrica che tenga conto delle diverse componenti del paziente nella scelta decisionale, utilizzando *tests* qualitativi che esplorino la qualità della vita per i diversi tipi di tumore.

Un sondaggio tra oncologi ha dimostrato ampia variabilità nell'approccio a questa fase di malattia, anche se in genere tale scelta cade quasi sempre sul trattamento antitumorale (28). In tale contesto, una comunicazione chiara ed esaustiva (rispettando il tempo necessario al malato per accettare e comprendere, da effettuarsi in più tempi), riferita soprattutto al reale beneficio che un trattamento può dare in questa fase, e alle alternative disponibili per il controllo dei sintomi, permette una scelta più oculata, e condivisa, evitando inutili aspettative (29).

Per le seconde e terze linee di trattamento in generale possiamo dire che laddove sono presenti più opzioni di trattamento la cui attività è nota (in particolare mammella, colon-retto, polmone, linfomi, mieloma), in rapporto alle caratteristiche biologiche della malattia, e in relazione alle condizioni generali del paziente, può essere presa in considerazione una seconda linea di trattamento.

Per altri tipi di tumore nel quale le scelte opzionali sono minori, o i trattamenti più tossici, e la malattia in genere determina un importante impatto sul PS e qualità della vita in fase di progressione (tumori cervico-facciali, urologici, ginecologici, gastrici, esofagei, delle vie biliari, cerebrali) vanno valutati accuratamente i vantaggi e gli svantaggi di un trattamento specifico, rispetto ad una ottimale terapia di supporto (controllo di dolore, fatigue, dispnea, ed altri sintomi, oltre ad una adeguata nutrizione).

Considerazioni conclusive

Non vi è dubbio che nella fase metastatica gli *outcomes* del paziente, in particolare dolore e qualità della vita, devono costituire un obiettivo prioritario in tutti i tipi di tumore.

Le terapie mediche antitumorali hanno dimostrato vantaggi per il controllo del dolore del paziente nella prima linea metastatica, e sono indicate nella prevalenza dei vari tipi di tumore, mentre mancano dati chiari a supporto del fatto che oltre la prima linea i trattamenti antitumorali dei tumori solidi abbiano un beneficio sul dolore, salvo forse per il carcinoma polmonare non microcitoma.

L'utilizzo di scale validate *disease-oriented* che esplorano la qualità della vita, oltre che rilevare adeguatamente i bisogni, permettono una più accurata valutazione della prognosi, la quale deve sempre precedere la decisione sul trattamento da proporre al malato.

Il trattamento va discusso e concordato con il paziente, dopo attenta informazione dei vantaggi e tossicità dei trattamenti. A parità di efficacia sarà preferita la scelta che il malato ritiene più opportuna per la qualità della sua vita. E' comunque necessario prevedere la valutazione della risposta sul tumore, per decidere di sospendere il trattamento in caso di progressione (evitando tossicità inutili).

E' doveroso sottolineare che in nessun caso il trattamento antitumorale sostituisce una terapia antalgica che deve essere impostata valutando tipo, intensità, durata, componente psicologica e cognitiva del dolore, e trattato indipendentemente dalla scelta della terapia antitumorale (30).

Il trattamento medico antineoplastico trova indicazione anche per un impatto positivo sul dolore?

R5. Specie nei trattamenti di prima linea delle neoplasie responsive, il trattamento medico antineoplastico deve essere effettuato anche per il suo potenziale impatto sul dolore (anche se in nessun caso sostituisce la terapia antalgica specifica).

Raccomandazione Positiva Forte

R5 bis. In neoplasie non responsive o in linee successive di trattamento, le prove sono meno evidenti per cui la terapia antitumorale avente come obiettivo principale il trattamento del dolore va contestualizzata caso per caso.

Raccomandazione Negativa Debole

Bibliografia

1. ASCO. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. J Clin Oncol 1996; 14:671-679
2. Geels P, Eisenhauer E, Bezjak A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2395-2405
3. Ballatori E, Porzio G, Roila F, et al. Is there still a role for the uniscale assessment of quality of life? Tumori 2007; 93:78-81
4. Bottomley A, Flechtner H, Efficace F, et al. Health related quality of life outcomes in cancer clinical trials. Eur J Cancer 2005; 41: 1697-1709
5. Bottomley A. Predicting survival in advanced cancer patients: it is possible with patient-reported health status data? Ann Oncol 2006; 17:1037-1038
6. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. Ann Oncol 2001; 12 (suppl 3) S3-S6,
7. Goodwin P, Sridhar SS. Health-related quality of life in cancer patients- more answers but many questions remain. Editorial. J Natl Cancer Inst 2009; 101:838-839
8. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, et al. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999-2002). J Pain Symptom Manage 2005; 29:507-519
9. Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, et al. Classification of pain in cancer patients- a systematic literature review. Palliat Med 2009; 23: 295-308
10. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-2413

11. Koeberle D, Saletti P, Borner M, et al. patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter phase II trial of the Swiss group for clinical cancer research. *J Clin Oncol* 2008; 26:3702:3708
12. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomised multicenter phase III trial-SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol* 2008, 26: 3695-3701
13. Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM, et al. Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centered or tumor-centred end-point? *Eur J Cancer* 2009, doi:10.1016/j.ejca.2009.05.033
14. Archer VR, Billingham LJ, Cullen MH. Palliative chemotherapy: no longer a contradiction in terms. *Oncologist* 1999; 4:470-477
15. Smith IE. Which tools can I use in daily clinical practice to improve tailoring of treatment for breast cancer? Treatment decision-making in advanced disease. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl7) vii51-57,
16. Goodwin PJ, Black JT, Bordeleau LJ, et al. Health-related quality of life measurement in randomised clinical trials in breast cancer- taking stock. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:263-81,
17. Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Apr 15;(2):CD003372.
18. Gridelli C, Perrone F, nelli F, et al Quality of life in lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 1) S21-S25
19. NCCLC meta-analyses collaborative group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomised controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-4625
20. Bonfill Cosp X, Serra C, Sacristan M, et al. Second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer *Cochrane Database Syst Rev* 2001; Issue 4. Art. NO: CD002804
21. Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the international cancer institute of Canada clinical trials group study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3831-3837
22. Ahmed N, Ahmedzai S, Vora V, et al. Supportive care for patients with gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD003445
23. Best L, Simmonds P, Baughan C, et al. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. . *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 1. Art. NO:CD001545
24. Wagner AD, Grothe W, Behl S, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Apr18;(2):CD004064
25. Heinemann V, Boeck S, Hinke A , et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; mar 28; 8: 82
26. Yip D, Karapetis C, Strickland A et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Jul 19;3:CD002093
27. Shelley M, Harrison C , Coles B et al. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; Issue 4. Art NO: CD005247
28. Koedoot CG, De Haes JC, Heisterkamp SH, et al. Palliative chemotherapy or watchful waiting? A vignettes study among oncologists. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3658-3664
29. Audrey S, Abel J, Blazeby JM, et al. What oncologists tell patients about survival benefits of palliative chemotherapy and implications for informed consent: qualitative study. *Br Med J* 2008; 337:492-496
30. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3879-3885

STRATEGIA DI GESTIONE DEL DOLORE

La strategia terapeutica che rimane tuttora una pietra miliare nel trattamento del dolore da cancro è quella proposta nel 1986 dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, la cosiddetta Analgesic Ladder (1), e alla quale le altre linee-guida prodotte da varie Agenzie e Società Scientifiche fanno comunque riferimento (Fig 2). Essa consiste nell'utilizzo di Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) e Paracetamolo nel dolore lieve (farmaci del primo gradino), di "oppioidi per il dolore lieve-moderato" o "oppioidi deboli" per il dolore lieve-moderato (farmaci del secondo gradino), associati o meno a farmaci del primo, e "oppioidi per il dolore moderato-severo" o "oppioidi forti" per il dolore moderato-severo (farmaci del terzo gradino), associati o meno a farmaci del primo. Ciò che caratterizza gli oppioidi del secondo gradino (analogamente ai FANS e al paracetamolo), è la presenza dell'effetto-tetto, ossia di un dosaggio massimale di farmaco oltre il quale peggiora l'indice terapeutico in quanto, in assenza di effetto terapeutico aggiuntivo, aumentano, per contro, gli effetti collaterali.

I farmaci vanno somministrati secondo alcune regole semplici e condivise (oggi, ma non nel momento in cui la scala venne proposta!):

- somministrazione a orari fissi, alla quale va necessariamente associata una previsione di necessità di somministrazione al bisogno;

- per bocca: questa seconda indicazione può essere intesa in senso letterale, o nella accezione "nella modalità meno invasiva e più accettabile per il paziente"; in questo senso troverebbero spazio le formulazioni transdermiche, che alla luce di una recente revisione di letteratura effettuata dal nostro gruppo, sarebbero vantaggiose rispetto alla via orale in termini di alcuni effetti collaterali e di preferenza per il paziente (2);

- individualizzata (mirare le dosi in base alle caratteristiche del paziente fino alla dose minima efficace);

- con attenzione ai dettagli (dettagliare dosi, orari, effetti collaterali).

Nel corso degli anni sono state effettuate alcune osservazioni critiche alla Scala OMS, e la stessa OMS ha identificato del tutto recentemente aree passibili di ulteriori verifiche scientifiche (3). In primo luogo, se ne è stigmatizzato l'utilizzo schematicamente "progressivo": secondo questa prospettiva critica, un paziente che si presenti con dolore severo, non necessariamente deve "passare" sequenzialmente attraverso tutti e tre gradini, ma è stato suggerito che possa assumere farmaci del secondo e terzo gradino fin dall'esordio, a dosaggi opportuni, in base all'intensità del dolore (4,5). Un attacco ancora più radicale portato alla strategia nel suo complesso, accusata di essere costruita solo in base all'intensità del dolore, e non ai meccanismi patogenetici dai quali è provocato (6). Bisogna affermare, però, che tale critica non appare del tutto fondata, in quanto la scala prevede, in ciascun gradino della stessa, il possibile utilizzo di farmaci adiuvanti, proprio in funzione del meccanismo doloroso sottostante. I farmaci adiuvanti sono definiti come "farmaci non specificamente analgesici ma che, nel contesto del dolore da cancro, possono contribuire all'ottenimento di una riduzione del dolore" (esempi: anticonvulsivanti, antidepressivi, corticosteroidi): essi possono essere associati ai farmaci di tutti e tre i gradini della scala analgesica. Modernamente si tende a completare la scala con ulteriori due steps, quello relativo al cambio di oppioide e/o di via di somministrazione non invasiva (transdermica, sottocutanea, endovenosa) e quello, indicato in una percentuale che si aggira intorno al 2.7-5.4% di pazienti (7), relativo ad approcci antalgici invasivi, attraverso interventi di neurolesione o neuro modulazione (Fig. 3). Il cambio di via non-invasiva e/o di oppioide sono stati descritti come necessari in una maggioranza di pazienti, fino all'80% dei pazienti sottoposti a trattamento antidolorifico, fra cui la sottopolazione con dolore difficile che rappresenta il 10-15% del totale, con un risultato positivo in più del 50% in una recente revisione di letteratura (8).

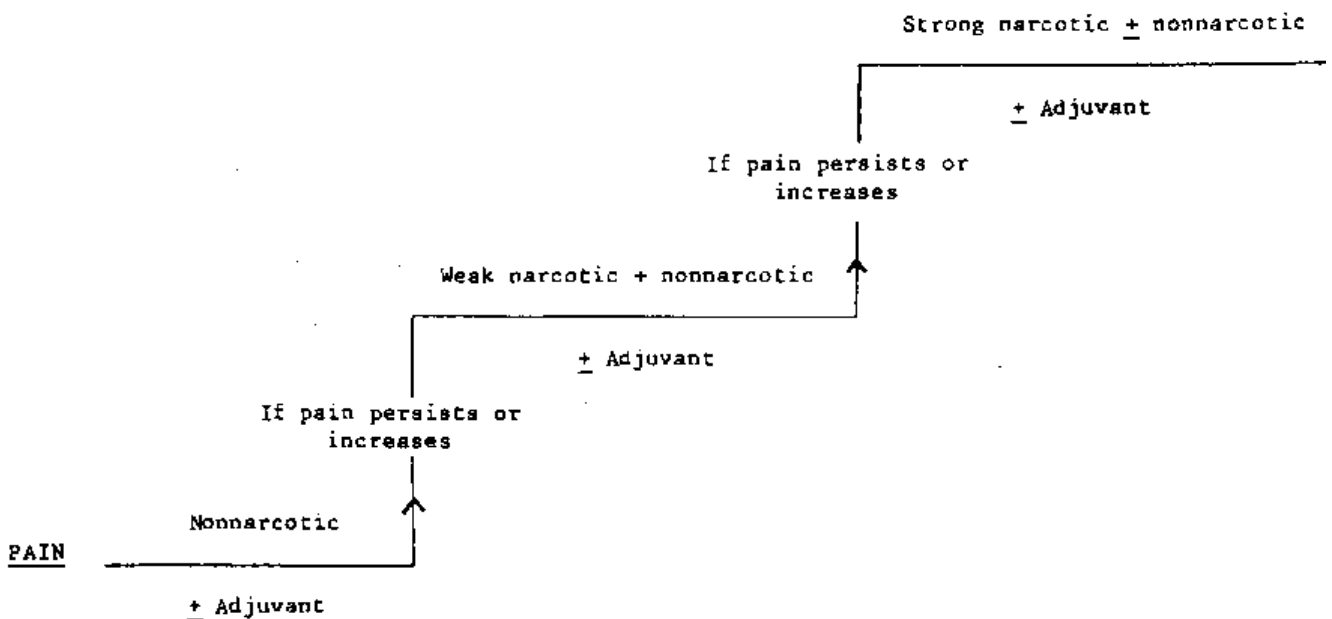
Il dolore da cancro deve in ogni caso essere affrontato in modo multidisciplinare, sfruttando l'effetto antalgico di altri approcci, quali quello chemio- ormono-terapico rivolti contro la neoplasia di base, le potenzialità della radioterapia esterna e della radioterapia metabolica, le indicazioni ad un trattamento radiologico interventista e chirurgico.

Bibliografia

1. World Health Organization: Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva, 1986
2. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. J Palliat Med 2008; 11: 492-501
3. WHO normative guidelines on pain management: report of a delphi study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by who. Geneva june 2007
4. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized study. J Pain Symptom Manage. 2004; 27:409-416
5. Maltoni M, Scarpi E, Modenesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer 2005; 13: 888-894
6. Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, et al. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer. Preliminary report. Pain 1992; 51:153-161
7. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al: Symptoms during cancer pain treatment following who-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain 2001; 93: 247-257
8. Mercadante S, Bruera E: Opioid switching: a systematic and critical review. Curr Treat Rev 200: 304-315

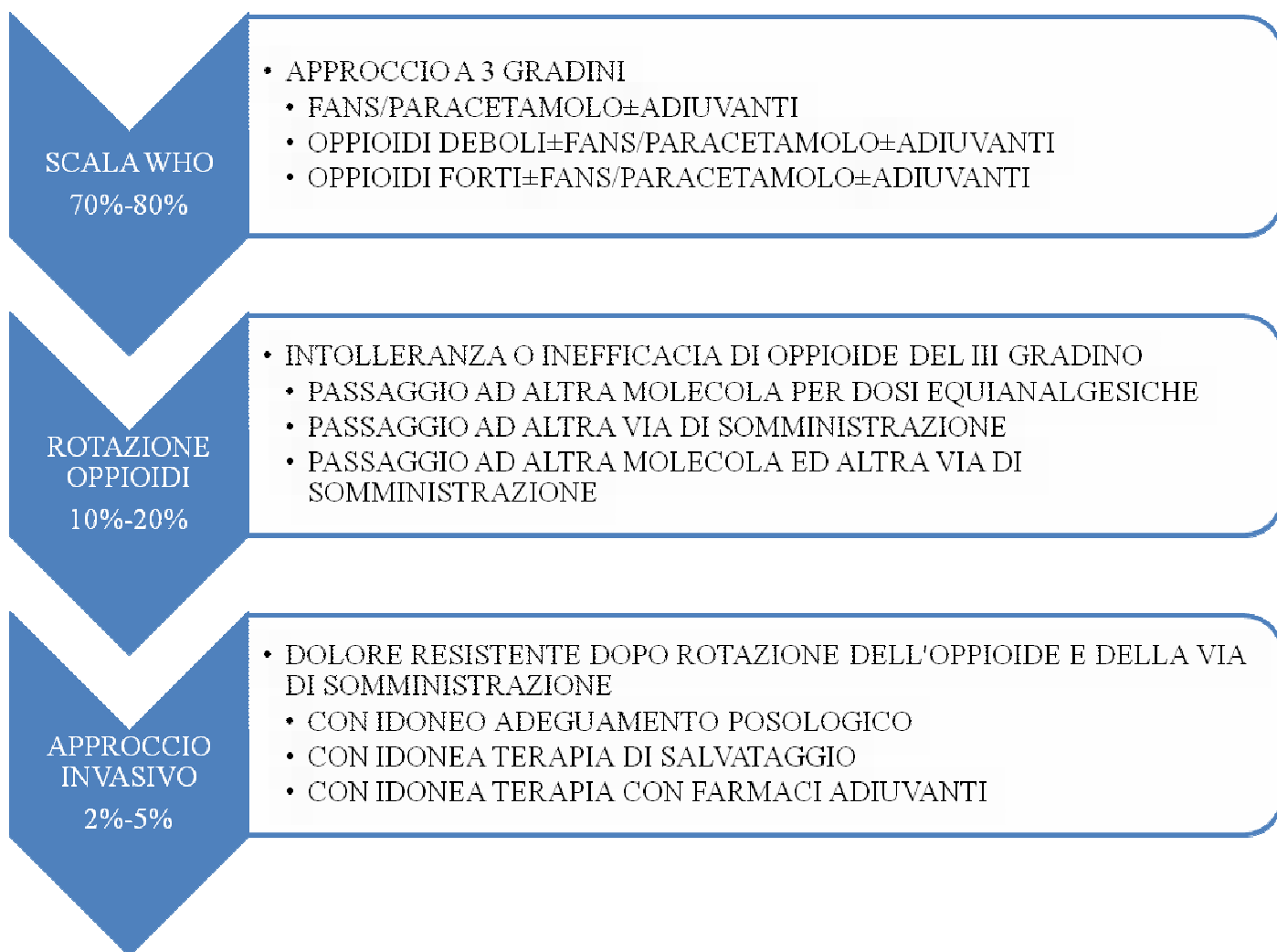
Figura 2. La scala analgesica OMS a tre gradini nella sua formulazione originale

Figure 1 - Analgesic Ladder



The four groups of drugs will now be discussed in detail:

Figura 3. Strategia terapeutica antalgica basata sulla scala analgesica a tre gradini dell'OMS



FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) E PARACETAMOLO

I FANS ed il paracetamolo (Tab. 5) sono considerati parte integrante della terapia del dolore da cancro (1,2), sia assunti singolarmente, sia in associazione con oppioidi.

La review di McNicol (3) si poneva l'obiettivo di valutare l'efficacia analgesica dei FANS nel trattamento dei pazienti oncologici con dolore, confrontando bracci con placebo, oppioidi ed altri FANS. Gli outcomes considerati erano la differenza di intensità del dolore, il tempo necessario a ridurre il dolore del 50% e l'incidenza degli effetti collaterali. Gli studi considerati presentavano diverse scale di misurazione dell'intensità del dolore, per cui si rese necessario parametrare i singoli valori su una scala di riferimento da 0 a 100. Nessun lavoro presentava l'utilizzo di COX-2 inibitori ed il valore mediano di qualità degli studi reclutati, nel range 1-5, era 3. La eterogeneità clinica degli studi ha permesso l'effettuazione di una metanalisi solo in alcuni diversi sottogruppi, omogenei per outcome e metodi di misurazione, e non vi sono state differenze significative circa l'efficacia e gli effetti collaterali. È importante, comunque, considerare che la maggior parte di questi studi presentava un breve periodo di osservazione (nella maggior parte l'intervallo andava da poche ore sino a 7 giorni, e non era mai superiore alle 12 settimane) e che gli studi spesso riguardavano gli effetti su pazienti sottoposti a monosomministrazioni di terapia. Negli 8 studi di confronto con il placebo, pur essendo preclusa una metanalisi per l'eterogeneità degli outcome, i FANS hanno presentato una maggiore riduzione del dolore. Su 13 studi confrontanti tra loro i diversi FANS, 4 studi hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa di efficacia analgesica, che si riduceva nel caso in cui fossero contemplati i lavori di durata pari o superiore ai 7 giorni (4-7). Tra i 23 studi analizzati non fu possibile trarre conclusioni statisticamente significative nel confronto tra FANS associati o meno ad oppioidi, per la variabilità di oppioidi utilizzati e l'inclusione sia di oppiacei deboli che forti. Invece, per quanto riguarda la metanalisi condotta per valutare l'uso di FANS vs oppioidi; i quattro studi inseriti (8-11) dimostrarono una significativa minor percentuale di pazienti con effetti collaterali, durante l'assunzione di FANS vs oppioidi (OR= 0.38 [95% IC 0.15-0.97]. Va tuttavia tenuto in conto che una durata maggiore del trattamento (quelli riportati erano di soli 7 giorni) potrebbe modificare di molto tale risultato. Una metanalisi degli studi di confronto dei FANS da soli ed in associazione con oppioidi (12-14) non ha permesso di dimostrare che la somministrazione congiunta FANS ed oppioidi determini un incremento dell'effetto analgesico e che tale effetto sia attribuibile ad un'azione sinergica dei due farmaci; non ha rilevato, inoltre, alcuna differenza significativa tra i due gruppi rispetto alla comparsa di effetti collaterali e conseguente sospensione del trattamento. Va sottolineato, anche in questo caso, il breve periodo di durata del trattamento, con caratteristiche verosimilmente non equiparabili a quelle di una terapia cronica di più settimane o mesi. In conclusione, si può affermare che l'utilizzo dei FANS è certamente efficace nel trattamento del dolore da cancro; non vi sono evidenze sufficienti, allo stato attuale, per raccomandare l'associazione con oppioidi deboli. La scarsa durata degli studi presenti non permette considerazioni di merito circa l'incidenza degli effetti collaterali dei FANS a lungo termine (sicurezza), come spesso sarebbe necessario nel trattamento dei pazienti oncologici. Non è stato possibile definire la superiorità di un FANS rispetto ad altri, per l'esiguità della differenza clinicamente significativa. La qualità degli studi è moderata, visto che è probabile che ulteriori studi possano confermare o modificare la fiducia nella stima di effetto. Si suggerisce di seguire le indicazioni regolatorie per quanto riguarda dosaggio e durata massima di somministrazione dei FANS, con attenzione particolare a quelli da utilizzare esclusivamente per il dolore acuto.

Sono raccomandati i FANS nel trattamento del dolore da cancro?

R6. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia la somministrazione dei FANS dovrebbe essere effettuata, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali

Raccomandazione Positiva Debole

Bibliografia

1. Stockler M, Vardy J, Pillai A, et al. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3389-3394
2. Mercadante S.: The use of anti-inflammatory drugs in cancer pain. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 51-61
3. McNicol ED, Strassels S, Goudas L, et al. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. N .: CD005180.
4. Sacchetti G, Camera P, Rossi AP, et al. Injectable ketoprofen vs. acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double blind, crossover trial. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 403-406
5. Wool C, Prandoni P, Polistena P, et al. Ketorolac suppositories in the treatment of neoplastic pain. A randomized clinical trial versus diclofenac. *Curr Ther Res* 1991;49: 854-861
6. Yalcin S, Gullu I, Tekuzman G, et al. Ketorolac tromethamine in cancer pain. *Acta Oncol* 1997; 36: 231-232
7. Yalcin S, Gullu IH, Tekuzman G, et al. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyron) in the treatment of moderate to severe cancer pain: a randomized crossover study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 185-188.
8. Stambaugh JE Jr. Additive analgesia of oral butorphanol/acetaminophen in patients with pain due to metastatic carcinoma. *Curr Ther Res* 1982; 31: 386-392
9. Staquet M, Renaud A. Double-blind, randomized trial of piroxicam and codeine in cancer pain. *Curr Ther Res* 1993; 53:435-439
10. Sunshine A, Olson NZ. Analgesic efficacy of ketoprofen in postpartum, general surgery, and chronic cancer pain. *J Clin Pharmacol* 1988; 28(Suppl): S47-S54.
11. Tonachella R, Curcio C, Grossi E. Diclofenac sodium in cancer pain: A double-blind within-patients comparison with pentazocine. *Curr Ther Res* 1985; 37: 1130-1133
12. Minotti V, Patoia L, Roila F, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain* 1989; 36: 177-183
13. Minotti V, De Angelis V, Righetti E, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered diclofenac, diclofenac plus codeine, and diclofenac plus imipramine in chronic cancer pain. *Pain* 1998; 74: 133-137
14. Carlson RW, Borrison RA, Sher H, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 211-216

Tabella 5: Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei e Paracetamolo

Farmaco	Forma e posologia	Dose giornaliera massima raccomandata (mg)	Tempo per picco massimo (ore)	Emivita (ore)
Paracetamolo	Cp, supposte 500-1000 mg	3000mg	1	1-4
Acido Propionico				
Ibuprofene	Cp 200-400-600mg; cp 800mg a rilascio modificato	3200mg	1-2	1.8-2.5
Ketoprofene	Cp 25-75mg; cp a rilascio modificato 100-150-200mg	300mg	0.5-2	2-4
Naprossene	Cp 250-375-500mg	1500mg	2-4	12-15
Acido acetil salicilico				
Acido Acetil-salicilico	Cp 500-1000mg	3000mg	1-2	3-5
Acido Acetico				
Diclofenac lento rilascio	Cp 100mg	225	2-3	1-2
Diclofenac potassico	Cp 25-50-75mg	200	1	1-2
Ketorolac*	Cp 10mg, gocce 20mg/ml	Os 40 mg Parenter 90 mg	0.5-1	3.8-8.6
Fenamati				
Acido mefenamico	Cps 250-500mg	1000	2-4	2-4
Agenti non acidi				
Nabumetone	Cp o granuli per os 1gr	2000	3-6	24
Oxicam				
Piroxicam	Cp 20mg	20	3-5	30-86
Meloxicam	Cp 7,5-15mg	15	5-10	15-20
Coxib				
Celecoxib	Cp 100-200mg	800	2-4	6-12

*Durata massima 5 giorni

RUOLO DEGLI OPIOIDI

Gli oppioidi come caposaldo del trattamento del dolore da cancro

Gli oppioidi costituiscono il caposaldo del trattamento del dolore da cancro secondo tutte le linee guida cliniche disponibili.

La scelta di un oppioide appropriato è basata su diversi fattori che coinvolgono l'intensità del dolore, la farmacocinetica dei diversi principi attivi, la disponibilità e la possibilità di più vie di somministrazione, eventuali comorbidità ed effetti collaterali.

Un altro elemento da tenere in considerazione è la variabilità interindividuale nella risposta antalgica agli oppioidi che trova spiegazioni, ancora insufficienti per essere utilizzate nella pratica clinica, anche nella variabilità genetica individuale dei sistemi recettoriali, metabolici e di altri fattori fisiologici che regolano l'analgia da oppioidi (1,2). Una classificazione tradizionale dei farmaci oppioidi assegna alcuni di essi, per i dosaggi impiegati e per le formulazioni e associazioni disponibili, alla indicazione nel dolore da lieve a moderato e altri alla indicazione nel dolore da moderato a forte, corrispondenti rispettivamente ai farmaci consigliati al II scalino e al III scalino secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 1986 (3).

La sintesi di queste considerazioni preliminari porta a concludere che un numero non precisabile di diversi farmaci oppioidi è utile alla gestione ottimale del dolore oncologico. Le raccomandazioni dell'OMS sui farmaci indispensabili per questa indicazione considerava irrinunciabile, anche in condizioni di risorse limitate, almeno un farmaco per ogni livello della scala analgesica dell'OMS con riferimento storico all'aspirina, alla codeina e alla morfina per il I, il II ed il III scalino terapeutico. Attualmente, e per paesi sviluppati come l'Italia, si può ritenere che la disponibilità di più farmaci oppioidi sia del livello della codeina che della morfina è utile per ottimizzare il risultato terapeutico nel controllo del dolore da cancro. Come descritto nelle raccomandazioni specifiche che seguono non è invece definibile quanti e quali tra gli oppioidi disponibili siano da considerare necessari e sufficienti a coprire le diverse richieste terapeutiche.

Ruolo del II scalino

La raccomandazione contenuta nelle linee guida dell'OMS per la gestione del dolore oncologico suggerisce che quando un farmaco non oppioide non controlla più adeguatamente il dolore, dovrebbe essere aggiunto un oppioide analgesico per il dolore lieve o moderato.

Per motivi pratici gli oppioidi analgesici sono divisi in quelli usati per il dolore da lieve a moderato e quelli usati per il dolore da moderato a severo. Questa distinzione è arbitraria ed è basata sull'esistenza di un effetto tetto che dipende dalle caratteristiche di questi farmaci, e dalla loro associazione con analgesici non oppioidi che ne rendono non praticabile la somministrazione ad alte dosi per dolori più severi (4).

Ad oggi la raccomandazione dell'OMS è basata su un certo numero di studi che hanno valutato l'effetto analgesico e il profilo degli effetti collaterali dei principali farmaci del II scalino: codeina, tramadololo.

Nella ricerca clinica successiva alla formulazione della Scala è emersa anche, d'altra parte, una efficacia sovrapponibile, e simili profili di tossicità, per alte dosi di oppioidi deboli versus basse dosi di oppioidi forti in pazienti affetti da dolore oncologico lieve-moderato (5). Altri studi hanno dimostrato anche che è possibile passare direttamente dal I al III scalino della scala OMS senza effetti collaterali importanti (6,7). Volendo, comunque, mantenere e razionalizzare l'approccio tradizionale più utilizzato, schemi terapeutici considerati tipici del II scalino delle linee guida dell'OMS sono riassunti nella Tabella 6.

Codeina

In commercio si trovano formulazioni contenenti codeina e paracetamolo, o codeina e caffeina. L'associazione di un oppioide con un altro farmaco aumenta l'effetto analgesico riducendo gli effetti secondari, ma per quanto riguarda l'associazione col paracetamolo il suo impiego è limitato dalla tossicità epatica di quest'ultimo (4g/die).

In uno studio pubblicato nel 1995, 35 pazienti con dolore lieve/moderato sono stati randomizzati a ricevere codeina o placebo. Dopo 7 giorni di trattamento il gruppo codeina aveva una intensità del dolore significativamente più bassa ed un ricorso alle dosi rescue inferiore rispetto al gruppo placebo (8).

In uno studio di confronto 460 pazienti con dolore da metastasi ossee sono stati randomizzati a ricevere radioterapia più fentanyl transdermico (FTTS) (25 µg/h) o codeina/paracetamolo (120 mg/die). L'intensità del dolore nel gruppo FTTS è diminuita in modo statisticamente significativo nel corso dello studio rispetto a quella della codeina / paracetamolo ($p < 0,05$). Allo stesso modo, c'è stato un aumento significativo ($p < 0,05$) nella soddisfazione del paziente per il gruppo FTTS ad ogni visita successiva a quella basale e per i due mesi successivi. La stragrande maggioranza (95,8%) dei pazienti nel gruppo codeina/paracetamolo ha aumentato il dosaggio di farmaci, fino alla fine dello studio, mentre nel gruppo FTTS la percentuale era solo del 6,1%. Entrambi i trattamenti sono stati generalmente ben tollerati, con la stipsi come effetto indesiderato più comune seguita da nausea e disturbi del sonno (9).

In un altro studio 24 pazienti con dolore moderato da cancro sono stati randomizzati a ricevere codeina 100, 200, o 300 mg ogni 12 ore o paracetamolo/codeina (600 mg/60 mg) ogni 6 ore. L'intensità del dolore e il sollievo dal dolore erano statisticamente migliori nel gruppo codeina ed è stato dimostrato che la sola codeina alla dose di 150 mg ogni 12 ore equivale a paracetamolo/codeina 600 mg/60 mg ogni 6 ore (10).

Nel 1996 il Dutch Cochrane Centre ha condotto una revisione sistematica degli studi sulla combinazione codeina/paracetamolo nel dolore acuto benigno. Su 24 studi, 21 erano sul dolore post-operatorio, uno sul dolore postpartum, uno sull'osteoartrite e uno sul dolore indotto. I dosaggi variavano da 400 a 1000 mg di paracetamolo e 10-60 mg di codeina. Sia l'efficacia che la tossicità sono stati valutati. L'aggiunta di codeina al paracetamolo ha prodotto un aumento stimato pari al 5,5% (95% CI 4.9-6.2). I dati della efficacia tardiva non erano disponibili per gli studi multidose, eccetto per uno sul dolore nell'osteoartrite che suggeriva che il beneficio precoce della combinazione si perdeva col tempo. Nessuna relazione con le dosi era trovata quando si paragonavano 1000/60mg versus 600/60mg versus dose variabile/30mg della combinazione paracetamolo/codeina. Nessuna interazione farmacocinetica è stata riportata tra codeina e paracetamolo (11).

Tramadolo

Diversi studi clinici confermano l'efficacia analgesica del tramadolo nel trattamento del dolore da cancro di intensità moderata (12).

Altri studi dimostrano un possibile utilizzo del farmaco, in casi selezionati, in pazienti con dolore da cancro di intensità severa o in presenza di dolore neuropatico.(13-16).

La presenza di un doppio meccanismo d'azione (oppioidi e non oppioidi) potrebbe inoltre giustificare un possibile utilizzo del farmaco in presenza di una componente neuropatica del dolore.

Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II scalino delle linee guida dell'OMS come codeina o tramadolo?

R7. Un dolore da cancro di intensità lieve-moderata dovrebbe essere trattato con un oppioide come codeina o tramadolo

Raccomandazione Positiva Debole

Morfina e altri oppioidi alternativi per il III scalino

Le prove di evidenza riguardo a questo argomento sono costituite da tutti gli studi ad oggi pubblicati che esaminano efficacia e profili di tollerabilità relativamente ai diversi oppioidi forti.

Come già segnalato nelle linee guida dell'OMS, gli oppioidi analgesici sono divisi in quelli usati per il dolore da lieve a moderato e quelli usati per il dolore da moderato a severo e hanno per riferimento la morfina (Tab.7) (4).

Per il controllo del dolore severo sono da preferire le formulazioni a lento rilascio orali o transdermiche da utilizzare in combinazione con l'uso di formulazioni a pronto rilascio per quanto

riguarda la titolazione della dose (morfina) e il controllo del breakthrough pain (morfina o fentanyl transmucosale) (17).

La revisione sistematica di Wiffen sulla morfina orale nel dolore da cancro porta a concludere che la morfina è paragonabile, in studi randomizzati controllati di buona qualità, in termini di efficacia, ad altri oppioidi presi in esame (idromorfone, ossicodone, metadone, fentanyl).

Per questo motivo, sulla base delle evidenze citate -che non dimostrano un vantaggio terapeutico definito a favore di un oppioide rispetto ad un altro- e del parere di esperti, si può raccomandare l'uso della morfina o di un oppioide equivalente per via orale per il trattamento del dolore moderato-severo da cancro. I farmaci transdermici hanno mostrato uguale efficacia rispetto alla morfina per via orale con un profilo di minore incidenza di stipsi e vi sono segnalazioni da confermare che l'ossicodone sia associato a minor incidenza di tossicità neuropsichica (allucinazioni).

Morfina

Secondo le raccomandazione dell'Associazione Europea di Cure Palliative (EAPC) pubblicate nel 2001, la morfina orale costituisce il gold standard nel trattamento del dolore oncologico moderato-severo (18). In questi anni sono stati condotti diversi studi che paragonano la morfina nelle sue differenti formulazioni, a dosaggi diversi o versus altri oppioidi. In tutti gli studi la morfina ha dimostrato essere un oppioide efficace nel controllo del dolore e c'è una evidenza qualitativa per l'efficacia della morfina orale che è sovrapponibile a quella di altri oppioidi. Gli effetti collaterali sono comuni, ma solo il 4% dei pazienti è costretto ad interrompere il trattamento a causa di essi. La più recente revisione sistematica sull'uso della morfina orale nel dolore da cancro conclude che essa rimane il farmaco di riferimento più importante per questa indicazione (17).

Ossicodone

Secondo la scala OMS l'ossicodone del III scalino. Nella pratica clinica, a basse dosi e associato ad un FANS o al paracetamolo, è utilizzato anche per il dolore lieve-moderato. Gli effetti collaterali sono gli stessi di tutti gli altri oppioidi sebbene risulti che in casi selezionati l'ossicodone causi meno nausea e allucinazioni rispetto alla morfina (19).

Gli studi che paragonano ossicodone e morfina dimostrano una adeguata analgesia con entrambi i principi attivi (20,21). Uno studio di confronto tra l'ossicodone orale a rilascio prolungato e l'idromorfone orale non ha dimostrato significative differenze in termini di sollievo del dolore ed effetti collaterali tra le due molecole (22).

Metadone

Ci sono evidenze che suggeriscono che il metadone sia un analgesico con efficacia simile alla morfina e con effetti collaterali sovrapponibili. Tuttavia la maggior parte degli studi è indirizzata a paragonare singole dosi o trattamenti per brevi periodi di tempo (23,24).

La complessa farmacocinetica e l'alta interindividualità della risposta al farmaco richiedono una grande esperienza da parte del clinico nel titolare e monitorare il metadone.

In uno studio in doppio cieco 103 pazienti trattati con non oppioidi o con oppioidi deboli erano randomizzati a ricevere o metadone orale 7.5 mg due volte al giorno o morfina orale a rilascio prolungato 15 mg ogni 12 ore per 4 settimane. L'opioid escalation index (OEI) al giorno 14 e 28 era simile per i due gruppi come simile era la proporzione di pazienti con un miglioramento del dolore del 20% o più a 4 settimane dall'inizio della terapia. Nel gruppo metadone si registrava un maggiore numero di pazienti con effetti collaterali tali da giustificare l'interruzione del trattamento (22% vs 6%) (25).

In un altro studio 108 pazienti non più responsivi agli oppioidi del II scalino erano randomizzati a ricevere una dose iniziale giornaliera di 60 mg di morfina a rilascio prolungato, 15 mg di metadone o 25 µg/h di fentanyl transdermico e valutati per 4 settimane. Non si è registrata nessuna differenza nell'intensità del dolore e dei sintomi. L'OEI era significativamente più basso ($p < 0.001$) in pazienti trattati con metadone sebbene richiedesse continue modifiche del dosaggio (in più o in meno). Alle

dosi usate, il metadone è risultato essere significativamente meno costoso ($p < 0.0001$), mentre l'uso e il costo dei farmaci adiuvanti e di altri analgesici era lo stesso nei due gruppi (26).

Idromorfone

Una preparazione di idromorfone a rilascio controllato consente il mantenimento di livelli adeguati di analgesia per 24 ore con una sola somministrazione al giorno. La maggior parte degli studi sull'idromorfone dimostra che questo farmaco è un potente analgesico, che la sua efficacia è dose-correlata e che il profilo degli effetti collaterali è simile a quello degli altri oppioidi. (27).

Uno studio randomizzato in doppio cieco di confronto tra morfina e idromorfone ha dimostrato che vi è una equivalenza in termini di miglioramento del dolore tra morfina e idromorfone ad immediato rilascio, ma che l'idromorfone a rilascio prolungato è superiore alla morfina a rilascio controllato (28).

Fentanyl

Una analisi dei dati pubblicati in letteratura per valutare l'efficacia e la sicurezza della morfina a lento rilascio e del fentanyl transdermico è stata pubblicata nel 2004. Gli Autori concludono che vi è un miglioramento del sollievo del dolore con il fentanyl transdermico e una minor incidenza di effetti collaterali come la stipsi e la sonnolenza (29).

Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio multicentrico su 202 pazienti, crossover, con queste due formulazioni (30).

Una meta analisi condotta sugli effetti collaterali degli oppioidi transdermici rispetto alla morfina ha permesso di dimostrare che sebbene il profilo generale degli effetti avversi sia uguale, sembra che le formulazioni transdermiche provochino meno stipsi della morfina (31).

Ci sono evidenze di buona qualità che il fentanyl citrato transmucosale sia efficace nel trattamento del breakthrough pain(32) .

Buprenorfina

La buprenorfina come oppioide agonista parziale era considerata un farmaco con limiti di dosaggio legati all'ipotetico verificarsi di un effetto tetto all'aumentare delle dosi richieste. La disponibilità di preparazioni transdermiche ha permesso un'esperienza clinica e un numero di studi che ha dimostrato una analgesia efficace e duratura in pazienti con dolore oncologico di intensità moderata-severa con una bassa incidenza di stipsi, nausea e vertigini. Una consensus di esperti ha concluso che la buprenorfina è un trattamento valido per il dolore cronico da cancro.

Una dose compresa tra 35 e 140 µg/h di buprenorfina transdermica è considerata adeguata per raggiungere un sufficiente sollievo del dolore per la maggior parte dei pazienti (33).

Non esistono studi di confronto tra buprenorfina e altri oppioidi, ma gli studi verso il placebo hanno dimostrato che questo oppioide analgesico permette un significativo maggiore sollievo del dolore e un minor ricorso a dosi rescue.

In uno studio pubblicato nel 2006, pazienti in terapia con buprenorfina transdermica sono stati trattati con morfina endovenosa per gli episodi di breakthrough pain. La morfina endovena ha prodotto un effetto analgesico forte e rapido in pazienti con picchi di dolore di intensità severa. Non si è manifestata alcuna interferenza tra i due oppioidi né alcun sintomo di astinenza (34).

La buprenorfina, non essendo escreta a livello renale, può essere utilizzata nei pazienti con insufficienza renale di qualsiasi grado e anche in pazienti sottoposti a dialisi, senza il bisogno di modificare la dose.

Il trattamento del dolore da cancro da moderato a forte deve essere effettuato con oppioidi classificati al III scalino delle linee guida dell'OMS come morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, metadone ed idromorfone?

R8. Un dolore da cancro di intensità moderata-severa deve essere trattato con un oppioide come la morfina, il fentanyl, l'ossicodone, il metadone e l'idromorfone. La buprenorfina ha mostrato nei range di dosaggio impiegati di essere equivalente agli altri farmaci considerati. La scelta del farmaco deve privilegiare i preparati orali a lento rilascio e i preparati transdermici

Raccomandazione Positiva Forte

Titolazione degli oppioidi

La scelta di un oppioide per il dolore moderato-severo va basata sull'uso dell'oppioide precedente. Il dosaggio iniziale può essere determinato con un preparato a lento o a pronto rilascio a seconda della tipologia del paziente e delle dosi di farmaco precedenti.

Per esempio, per un paziente che passa da un farmaco del II scalino OMS ad uno del III la dose iniziale sarà non inferiore a 60 mg di morfina orale o equivalente (35), mentre per un paziente naïf per gli oppioidi la dose iniziale sarà di 30 mg di morfina orale o equivalente (36).

In qualsiasi caso bisogna sempre rendere disponibile un farmaco a pronto rilascio per os (morfina) per permettere una flessibilità del dosaggio e per controllare gli episodi di riacutizzazione del dolore (breakthrough pain o dolore episodico). Il solo studio randomizzato che confronta due diversi metodi di titolazione per os (morfina a lento rilascio vs morfina a pronto rilascio) conclude che la titolazione con la morfina a rilascio prolungato somministrata una volta al giorno è ugualmente efficace della titolazione con la morfina a pronto rilascio somministrata ogni quattro ore (37). Una somministrazione di oppioidi per una via non invasiva quale quella transdermica trova spazio solo a dosaggio di oppioide stabilizzato, e talvolta in condizioni di impossibilitata assunzione orale, o in presenza di preferenza del paziente (31,36).

Ci si attende che il dolore sia controllato entro 24 ore; nel caso di un controllo non adeguato del dolore è consigliato un incremento giornaliero della dose dell'oppioide del 30-50% della dose complessiva. Un insoddisfacente controllo del dolore e la presenza di effetti collaterali importanti rendono necessaria una rivalutazione del paziente e del trattamento analgesico.

La titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti va effettuata con morfina a immediato rilascio o a rilascio controllato? La via orale e' la via di prima scelta nella titolazione dell'oppioide forte ?

R9. Il trattamento iniziale con farmaci oppioidi per il dolore forte deve essere effettuato con una combinazione di un farmaco a lento rilascio e un farmaco a immediato rilascio. Per la scelta del farmaco dovrebbero essere utilizzate preparazioni orali di oppioidi a lento rilascio e di morfina a immediato rilascio.

Raccomandazione Positiva Debole

Le vie di somministrazione sottocutanea ed endovenosa

Nel paziente che per non è in grado di assumere la terapia con oppioidi per via orale possono essere utili alternative le vie di somministrazione transdermica, sottocutanea o endovenosa (18).

La somministrazione transdermica, che trova indicazione nelle fasi non terminali, può essere proseguita anche nelle fasi terminali e quindi fino all'exitus del paziente, ma più spesso, in presenza di condizioni come nausea, vomito, occlusione intestinale, scadimento delle condizioni generali e deficit periferico, è necessario il ricorso a infusioni sottocutanee o endovenose (38).

Vi sono diverse casistiche non controllate che testimoniano la fattibilità e l'utilità della somministrazione sottocutanea continua di morfina in questa indicazione (39-40) e questa modalità terapeutica trova larghissimo impiego da decenni negli hospice.

Non vi sono studi che confrontino la praticabilità e l'efficacia delle somministrazioni transdermiche o sottocutanee in questa indicazione.

Il passaggio dalle vie di somministrazione non invasive all'infusione continua sottocutanea o intravenosa richiede che la dose equivalente di morfina orale assunta nelle 24 ore sia divisa per tre per ottenere una dose equianalgesica, tenendo conto che la variabilità individuale comporta la necessità di adattare il dosaggio con un range di rapporti di equianalgesia che va da 1/2 a 1/6.

Alcune serie di casi hanno dimostrato che in pazienti con dolore difficile da controllare con la titolazione di oppioidi per via non invasiva l'uso della infusione venosa o sottocutanea continua eventualmente combinata con la tecnica della patient-controlled analgesia (nella quale il paziente può fare ricorso a boli autosomministrati del farmaco analgesico in aggiunta alla infusione continua) riesce a recuperare un adeguato controllo del dolore (41-46). Non ci sono studi clinici

controllati su queste metodiche mentre ci sono alcuni studi che dimostrano che la infusione sottocutanea può avere la stessa efficacia della infusione endovenosa.

Tre studi randomizzati condotti su casistiche limitate hanno messo le due vie a confronto confermando una sostanziale equivalenza fra le due (47-49)

Uno studio osservazionale (50) confermava questo risultato , mentre un altro riportava risultati analoghi, ma conclusioni degli autori opposte (51).

In caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie transdermica, sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla via orale nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?

R10. In caso di impossibilità all'assunzione di oppioidi orali, il trattamento parenterale è fortemente raccomandato, a partire dalla via meno invasiva, la transdermica.

Raccomandazione Positiva Forte

R11. In presenza di dolore non controllato con le somministrazioni non invasive, e/o di sintomatologia ingravescente (vomito, nausea, disfagia o occlusione intestinale), la via di somministrazione di prima scelta è l'infusione sottocutanea continua di morfina. Se la situazione clinica lo fa preferire, può essere utilizzata l'infusione intravenosa continua. In ambedue i casi, eventualmente, con la tecnica della Patient Controlled Analgesia (PCA). E' opportuno che questi trattamenti siano effettuati in collaborazione con uno specialista di cure palliative o della terapia del dolore

Raccomandazione Positiva Forte

Bibliografia

- 1-Skorpen F, Laugsand EA, Klepstad P, et al. Variable response to opioid treatment: any genetic predictors within sight? Palliat Med 2008; 22:310-327
- 2-Kasai S, Hayashida M, Sora I, et al. Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2008; 377: 269-281
- 3-World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva 1986
- 4-World Health Organization. Cancer pain relief. Second edition. Geneva 1996
- 5-Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. J Pain Symptom Manage 1999; 18:174-179
- 6-Maltoni M, Scarpi E, Modenesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer 2005; 13: 888-894
- 7-Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized study. J Pain Symptom Manage. 2004; 27:409-416
- 8-Dhaliwal HS, Sloan P, Arkininstall WW, et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 612-620
- 9-Mystakidou K, Katsouda E, Kouloulis V, et al. Comparison of transdermal fentanyl with codeine/paracetamol, in combination with radiotherapy, for the management of metastatic bone pain. J Opioid Manag. 2005; 1: 204-210
- 10-Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, et al. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage. 1994; 9 :363-371
- 11-De Craen A, Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers A, et al. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combination versus paracetamol alone: a systematic review. Br J Med 1996; 10; 313: 321-325
- 12-Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment-a review. Support Care Cancer 2005; 13: 5-17
- 13- Leppert W, Luczak J, et al. Tramadol and cancer pain. Eur J Palliat Care 2002; 9: 49-51
- 14-Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. Pain 1999; 83: 85-90.
- 15-Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R, et al. Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain-an open multicenter trial. Support Care Cancer 2001; 9: 48-54

- 16-Likar R, Wittels M, Molnar M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: a prospective, age-group-controlled study. *Clin Ther* 2006 28: 2022-2039
- 17-Wiffen PJ, Mc Quay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003868
- 18-Hanks GW, DeConno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84:587-593
- 19-Ordóñez Gallego A, González Baron M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 298-307
- 20- Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008, 1: 175-192
- 21-Reid CM., Martin RM Sterne JA, et al Oxycodone for cancer related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 837-843
- 22-Hagen N., Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer* 1997; 79:1428-1437
- 23- Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4):CD003971
- 24-Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment-a review. *Int J Clin Pract*, 2009, 63: 1095-1109
- 25-Bruera E, Palmer JN, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22:185-192
- 26-Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008; 12: 1040-1046
- 27-Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003447
- 28-Hanna M., Thipphawong J. A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliative Care* 2008; 7:17
- 29-Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1419-1428
- 30-Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:59-89
- 31-Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Pall Med* 2008; 3: 492-502
- 32-Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004311.
- 33-Pergolizzi JV, Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin*. 2009 May 11
- 34-Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32:175-179
- 35-Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain*. 2007; 11: 823-830
- 36-Ripamonti C, Campa T, Fagnoni E, et al. Normal-release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clin J Pain* 2009; 25:386-390
- 37-Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate or sustained release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003;101:193-198
- 38- Jakobsson M, Strang G. Fentanyl patches for the treatment of pain in dying cancer patients *Anticancer Res* 1999;19(5C): 4441-4442

- 39- Ventafridda V, Spoldi E, Caraceni A et al The importance of subcutaneous morphine administration for cancer pain control. *Pain Clin* 1986; 1:47-55
- 40-Bruera E, Brenneis C, MacDonald RN. Continuous sc infusion of narcotics for the treatment of cancer pain:an update. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 953-958
- 41-Swanson G, Smith J, Bulich R, et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1903-1908
- 42-Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia *J Pain Symptom Manage.* 1997; 14:202-209
- 43-Kerr IG, Sone M, Deangelis C. Continuous narcotic infusion with patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in outpatients. *Ann Intern Med.*1988; 108: 554-557
- 44-Meuret G, Jocham H. Patient-controlled analgesia (PCA) in the domiciliary care of tumour patients. *Cancer Treat Rev* 1996, 22(Sup. A), 137-140
- 45-Citron ML, Johnston-Early A, Boyer M, et al. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Arch Intern Med* 1986; 146: 734-736
- 46-Citron ML, Kalra JM, Seltzer VL, et al. Patient-controlled analgesia for cancer pain: a long term study for inpatient and outpatient use. *Cancer Invest* 1992; 10: 335-341
- 47-Elsner F, Radbruch L, Loick G, et al. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med* 2005; 8:7 43-750
- 48-Nelson KA, Glare PA, Walsh D, et al. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1997; 13: 262-267
- 49-Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, et al. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* 1991; 337:465-468
- 50- Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion. *Cancer.* 2002; 95: 203-208
- 51- Radbruch L, Loick G, Schulzeck S, et al. Intravenous titration with morphine for severe cancer pain: report of 28 cases. *Clin J Pain.* 1999; 15:173-178

Tabella 6. I farmaci oppioidi del II scalino delle linee guida dell'OMS in commercio in Italia e i loro dosaggi di utilizzo

Codeina 30-60mg + paracetamolo 325-500 mg ogni 8-6 ore Tramadolo 50-100 mg ogni 8-6 ore
--

Tabella 7. I farmaci analgesici oppioidi

<u>Farmaci per via orale</u>	<u>Durata (h)</u>	<u>Emivita (h)</u>	<u>Dosaggi Disponibili (mg)</u>	<u>Inizio effetto (min o ore)</u>
<i>Agonisti puri</i>				
Codeina	3-6	2-3	30*	30 m
Tramadolo IR*	4-6		50, 100	30 m
Tramadolo CR**	12		100,150, 200	60-120 m
Ossicodone IR	3-6	2-3	5,10,20	40 m
Ossicodone CR	12	2-3	10,20,40.80	40 m
Morfina IR	4-6		10,30,60,100	30 m
Morfina CR	12	2-3	10,30,60,100	60-120 m
Metadone	4-8	15-57	1 mg/ml,5 mg/ml	
OTCF	1-2		200,400,800,1200,1600 μ g	10 m
<i>Agonisti parziali</i>				
Buprenorfina sublinguale	6-8	2-5	5-6	30 m
<u>Farmaci per via transdermica</u>				
<i>Agonisti puri</i>				
Sistema transdermico di fentanyl	60- 72	24-40	25, 50, 75, 100 μ g/h	6-12 ore**
<i>Agonisti parziali</i>				
Sistema transdermico di buprenorfina	72	25-36	35-52,5-70 μ g/h	12-24 ore**

* in associazione a paracetamolo 500 mg

** dipende anche dalla dose (maggiore la dose piu' breve l'intervallo all'inizio dell'effetto)

ROTAZIONE DEGLI OPIOIDI

La morfina rimane il farmaco di prima scelta per il dolore severo da cancro, ma è ora riconosciuto che esiste un'ampia variabilità individuale nella risposta ai diversi oppioidi. La finestra terapeutica, cioè il bilancio tra effetti terapeutici ed effetti collaterali, varia da farmaco a farmaco e può essere più favorevole con un oppioide diverso dalla morfina. I processi di sviluppo della tolleranza e della resistenza all'analgesia di un farmaco oppioide sono inoltre diversi da molecola a molecola e dipendenti dall'esposizione a una data molecola. I pazienti che hanno avuto esperienza di effetti collaterali dose-dipendenti con un oppioide, possono trarre beneficio dall'utilizzo di un altro oppioide. Quindi occorrono alternative al trattamento con morfina: i farmaci oppioidi agonisti come la morfina, cioè idromorfone, fentanyl, ossicodone, metadone, buprenorfina sono alternative utili alla morfina.

La migliore risposta clinica a un secondo oppioide dopo un periodo di relativa efficacia di cura con un primo farmaco oppioide può trovare diverse spiegazioni teoriche, ma la più coerente è che una riduzione dell'efficacia del farmaco in uso per i processi complessi della tolleranza sia legata a processi recettoriali farmaco-specifici che, confrontati con un oppioide alternativo, comportano una relativa maggiore risposta (= minore tolleranza) al secondo farmaco. Questo fenomeno, denominato *cross-tolleranza incompleta*, spiegherebbe come la migliore efficacia del farmaco oppioide sostitutivo si verifichi spesso per dosi del secondo farmaco che sono inferiori, se comparate utilizzando le tabelle di equianalgesia, a quelle del primo farmaco. Ecco quindi che secondo questa ipotesi, una dose relativamente inferiore otterrebbe, come ovvio, meno effetti collaterali, mentre produrrebbe la stessa o una maggiore analgesia rispetto al farmaco che si giudica in quel momento poco efficace.

Una revisione sistematica della letteratura, aggiornata sino al 2004, ha potuto descrivere 14 studi osservazionali prospettici, 15 valutazioni retrospettive e nessuno studio clinico controllato e randomizzato (1).

L'indicazione alla rotazione è stata l'insufficiente analgesia con eccessivi effetti collaterali in più del 50% dei casi pubblicati, eccessivi effetti collaterali come sola indicazione in circa il 30% dei casi.

L'efficacia della rotazione è stata riportata in un numero di pazienti variabile tra il 40 e l'80% dei casi, a seconda delle casistiche, e il maggior numero di switch ha riguardato un passaggio da diversi oppioidi (morfina, idromorfone, fentanyl) a metadone, ma una casistica numerosa ha anche descritto il passaggio da morfina a ossicodone in pazienti con efficacia limitata ed effetti collaterali da morfina, che ottenevano una migliore analgesia con il nuovo farmaco (2-5).

Quello che non si può facilmente argomentare è invece da quale oppioide a quale oppioide sia più efficace passare, quali tipi di pazienti e quali tipi di dolore ne traggano il migliore vantaggio, né quale sia il momento migliore di applicazione rispetto ad altre strategie alternative nel trattamento di condizioni relativamente resistenti all'analgesia oppioide (l'uso di adiuvanti o il ricorso alla via spinale di somministrazione) per questi motivi è una procedura da riservare alla valutazione specialistica.

La dose deve essere aggiustata individualmente e deve generalmente essere ridotta del 25-50% calcolando una *cross tolleranza incompleta* tra i diversi oppioidi (Tabella 8). Altri fattori da considerare per la riduzione della dose sono: l'intensità del dolore, l'età, le patologie associate ed i trattamenti concomitanti.

Nel caso in cui si utilizzino dosi elevate di oppioidi la conversione va individualizzata. In alcuni casi può essere meglio iniziare a convertire il dosaggio in corso in una dose equivalente di morfina per infusione venosa continua e passare successivamente al dosaggio iniziale individuato per il nuovo oppioide indicato. In pratica, quando è possibile, è preferibile iniziare con dosi relativamente basse e adattare rapidamente il dosaggio.

La rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro ?

R12. La rotazione degli oppioidi è efficace per il controllo del dolore da cancro soprattutto quando sono presenti effetti collaterali che limitano l'aumento del dosaggio di un oppioide già

in terapia e un controllo insufficiente del dolore. E' opportuno che questa procedura sia effettuata in collaborazione con uno specialista di cure palliative o della terapia del dolore
Raccomandazione Positiva Debole

Bibliografia

- 1-Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004847. Review. PubMed PMID: 15266542.
- 2-Mercadante S, Ferrera P, Villari P et al. Frequency, indications, outcomes and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. J Pain Sympt Manage, 2009, 37:632-641.
- 3-Mercadante S., Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. Cancer Treatment Review, 2006, 32:304-315.
- 4-Riley J, Ross JR, Rutter D et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. Supp Care Cancer, 2006, 14:56-64.
- 5-Muller-Busch HC., Lindena G., Tietze K. et al. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. Eur J Pain 2005; 9:571-579

Tabella 8. Dosaggi di conversione degli oppioidi

Cod° (mg)	Tram (mg)	BTDS (mcg/ora)	FTTS (mcg/ora)	Ox (mg)	Id^ (mg)	Met* (mg)	Mor (mg) OS ATC	Mor (mg) SC	Mor (mg) EV	Mor (mg) PD/SA	Mor (mg) PRN OS	Mor (mg) PRN SC/EV	OTFC^^ (mcg)
120	150		12	15	6		30	15	10	1,5/0,15	5		200
240	300	35	25	30	12	15	60	30	20	3,0/0,30	10	5/3,3	400
		52,5		45	18		90	45	30	4,5/0,45	15		400/600
		70	50	60	24	20	120	60	40	6,0/0,60	20	10/6,6	600
			75	90	36		180	90	60	9,9/0,90	30		800/1200
			100	120	48		240	120	80	12/1,2	40		1200/1600
						30	300				50		1600

- ° Rapporto codeina/morfina basato su letteratura ed esperienza degli autori
 ^ Rapporto idromorfone/morfina su formulazione retard di idromorfone presente in Italia
 ^^ Rapporto OTFC/altri oppioidi basato su letteratura ed esperienza degli autori
 * Rapporto morfina/metadone non è lineare, ma cambia all'aumentare della dose di morfina

Legenda:

- Cod = Codeina*
Tram = Tramadololo
BTDS = Buprenorfina Transdermica
FTTS = Fentanyl Transdermico
Ox = Ossicodone
Id = Idromorfone
Mor = Morfina
Met = Metadone
ATC = Around The Clock, a orari fissi
PRN = Pro Re Nata, al bisogno
OS = Orale
SC = Sottocutaneo
EV = Endovenoso
PD = Peridurale
SA = Subaracnoideo
OTFC = Oral Transmucosal Fentanyl Citrate

GESTIONE DEGLI EFFETTI AVVERSI DEGLI OPIOIDI

La gestione degli effetti collaterali da oppioidi rappresenta, insieme ad un'adeguata analgesia, il presupposto primario per l'efficacia del trattamento del dolore. Nella valutazione complessiva dell'esito degli studi sulla gestione degli effetti collaterali da oppioidi, abbiamo incontrato problemi di carattere metodologico legati alla qualità del disegno degli studi, alla eterogeneità della popolazione oggetto degli studi (pazienti con dolore da cancro, pazienti con dolore cronico non cancro correlato, pazienti nel post-operatorio) e ai molteplici approcci terapeutici testati. In Tabella 9 sono descritti gli effetti collaterali più frequentemente osservati nei pazienti sottoposti a terapia con farmaci oppioidi; sono stati selezionati alcuni specifici effetti collaterali al fine di analizzare qualitativamente i dati presenti in letteratura a supporto dell'utilizzo di presidi farmacologici o non farmacologici nella gestione degli effetti avversi da oppioidi. Per i sintomi sedazione, stipsi, nausea/vomito, prurito abbiamo inoltre eseguito un'analisi qualitativa delle evidenze di letteratura per sottogruppi, allo scopo di fornire una valutazione di esito su interventi specifici. Per quanto concerne le evidenze a supporto dell'utilizzo della rotazione degli oppioidi, al fine di ridurre gli effetti collaterali, si rimanda al capitolo dedicato. Per quanto concerne un supporto reidratante, esistono dati preliminari e revisioni qualitative di letteratura, oltre che l'utilizzo nella pratica clinica, a verosimile sostegno dell'impatto positivo dell'idratazione sulla tossicità (specie centrale) da oppioidi.

Mioclono

Il mioclono è un effetto collaterale dose correlato, relativamente poco frequente, caratterizzato da spasmi involontari della muscolatura. Uno studio (1) ha messo in evidenza come il mioclono sia tre volte più frequente nei pazienti che assumono morfina per os rispetto a quelli che assumono morfina parenterale ipotizzando un possibile ruolo dei metaboliti epatici nella patogenesi del sintomo. Ad un'analisi di letteratura non sono stati identificati studi di tipo prospettico sul trattamento del mioclono indotto da farmaci oppioidi. Alcuni case-reports hanno descritto l'impatto di differenti molecole (clonidina, baclofen, midazolam, diazepam, dantrolene, bubivicaina, clonazepam, donepezil) sul controllo del sintomo (2,3). Le caratteristiche del sintomo, la difficoltà nel misurare gli esiti di un intervento sul mioclono oltre alla bassa incidenza nei pazienti in trattamento cronico con oppioidi, rendono di difficile realizzazione trial disegnati ad hoc su tale endpoint. Non essendo possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili, l'utilizzo di farmaci per il controllo del mioclono dovrebbe essere esclusivamente considerato nell'ambito di protocolli di ricerca, finalizzati ad una chiara definizione del ruolo che potrebbero rivestire nella pratica clinica.

Per controllare il mioclono indotto da oppioidi è raccomandato un approccio farmacologico?

R13. L'utilizzo di farmaci per il controllo del mioclono indotto da oppioidi non dovrebbe essere preso in considerazione.

Raccomandazione Negativa Debole

Sedazione

La sedazione è un effetto collaterale frequentemente descritto all'inizio della terapia con oppioidi e correlata agli aumenti di dose; l'incidenza varia dal 20 al 60% dei pazienti sottoposti a terapia con oppioidi. Ad un'analisi di letteratura alcuni studi prospettici hanno valutato l'impatto dell'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato o destroamfetamine) e altri approcci farmacologici (donepezil, nalmefene, naloxone, desametasone, droperidolo, e ketamina) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi (2,3,4-8). Quattro studi randomizzati verso placebo hanno valutato l'impatto del Metilfenidato e delle destroamfetamine sul controllo della sedazione. La scarsa numerosità campionaria e l'eterogeneità dei risultati degli studi sul metilfenidato hanno di fatto diminuito la qualità globale desumibile dal disegno degli studi. Inoltre i benefici descritti, vengono in parte ridimensionati alla luce degli effetti collaterali quali confusione, ansia, sindrome paranoide, sonnolenza e anoressia. La scarsa numerosità campionaria, i limiti gravi nella qualità di conduzione degli studi e l'incertezza circa la diretta trasferibilità dei risultati suggeriscono come il donepezil, il

desametazone o il droperidolo andrebbero presi in considerazione solamente nell'ambito di protocolli di ricerca scientifica.

E' raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?

R14. Pur essendo necessari ulteriori studi clinici per definire l'esatto ruolo degli psicostimolanti nel controllo della sedazione indotta da oppioidi, il loro utilizzo può essere preso in considerazione.

Raccomandazione Positiva Debole

Depressione respiratoria

Ad un'analisi di letteratura alcuni trial randomizzati hanno valutato l'impatto dell'utilizzo di antagonisti del recettore mu degli oppioidi (il nalmefene e il naloxone) e di altri approcci farmacologici (il mosapride, il buspirone, il ketoprofene, la ketamina, il verapamil, la fisostigmina,) nel controllo della depressione respiratoria indotta da oppioidi (3,9-11). La depressione respiratoria è un sintomo raro nei pazienti sottoposti a trattamenti cronici con oppioidi. L'occasionalità dell'effetto collaterale nei pazienti con tumore e la gravità dello stesso rendono di difficile esecuzione studi clinici atti a valutare l'efficacia di approcci terapeutici sullo specifico effetto collaterale. L'incoerenza dei risultati descritti e l'insufficienza dei dati raccolti ha di fatto abbassato la qualità complessiva degli studi. E' necessaria ulteriore ricerca clinica per ottenere stime affidabili sull'efficacia di approcci farmacologici nel management della depressione respiratoria. Comunque, nonostante gli insufficienti dati presenti in letteratura sull'efficacia degli antagonisti degli oppioidi, la gravità dell'effetto collaterale, la presenza di un gradiente dose-risposta, la forte associazione dell'intervento all'outcome e il rapporto rischi/benefici, oltre che la mancanza di alternative affidabili in pratica clinica, rendono raccomandabile il trattamento della depressione respiratoria con gli antagonisti degli oppioidi.

E' raccomandabile l'utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?

R15. L'utilizzo di farmaci antagonisti del recettore mu nel trattamento della depressione respiratoria da oppioidi deve essere posto in essere tempestivamente

Raccomandazione Positiva Forte

Delirium

In letteratura alcune revisioni indicano l'aloiperidolo o l'associazione di aloiperidolo e benzodiazepine come il trattamento di scelta nel controllo del delirio. Tuttavia tale indicazione è basata più sulle evidenze desunte dalla popolazione di pazienti con disturbi psichiatrici che non dalla popolazione di pazienti in terapia cronica con oppioidi. Ad una revisione di letteratura il donepezil, il risperidone, e l'aloiperidolo sono stati valutati nel controllo del delirio indotto dagli oppioidi (2,3,12).

Il delirium è un effetto collaterale che si verifica più frequentemente all'inizio della terapia con oppioidi o durante gli incrementi di dosaggio. La peculiarità del sintomo e le concause che possono contribuire a tale manifestazione nei pazienti con tumore negli stadi avanzati, rendono difficile l'identificazione di una forte associazione tra un intervento e il controllo del sintomo. Vi sono indicazioni che dosi elevate di oppioidi sono un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di delirium in pazienti con dolore oncologico. L'insorgenza di delirium nel paziente oncologico con dolore trattato con oppioidi non può che seguire le linee guida più generali per il paziente con delirium, tenendo conto della situazione particolare del malato, che dipende dallo stadio della malattia neoplastica e dalla necessità di controllare il dolore. I caposaldi del trattamento sono due identificare le cause determinanti o concorrenti e tentare di ridurre o eliminare le possibili etiologie e la terapia sintomatica con aloiperidolo, altri neurolettici o benzodiazepine sino alla terapia sedazione ove necessario

Le difficoltà nell'identificare una associazione intervento-outcome non supportano metodologicamente l'utilizzo degli approcci terapeutici valutati nella pratica clinica. Ulteriori studi

clinici saranno necessari per definire il ruolo dell'aloiperidolo e delle benzodiazepine nei pazienti in terapia con oppioidi per dolore da cancro. Ciononostante le evidenze riportate sul delirium nel paziente terminale da cause varie e sull'uso degli antipsicotici nel delirium in varie tipologie di pazienti inducono a suggerirne l'utilizzo.

E' raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirium indotto dagli oppioidi?

R16. L'utilizzo di farmaci neurolettici per il controllo del delirium da oppioidi viene suggerito in analogia al trattamento del delirium da altre cause. Tale raccomandazione viene effettuata pur nella consapevolezza che la maggior parte dei dati provengono da studi su delirium di varia origine e non specificamente da oppioidi, e che vanno cercate attentamente le possibili concause, per identificare quelle reversibili. Gli interventi vanno graduati (rimuovere le cause, considerare la rotazione degli oppioidi). L'interazione con un'equipe di cure palliative può trovare indicazione

Raccomandazione Positiva Debole

Stipsi

Si stima che oltre il 50% dei pazienti sottoposti a trattamenti con oppioidi per dolore da cancro, siano affetti da stipsi cronica. Ad un'analisi di letteratura differenti lassativi (polietilene glicol, lattulosio, misrakasneham, senna, dantron e poloxamer, magnesio idrossido e liquido di paraffina) sono stati confrontati nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi (2,3,13-16). Nessuno studio randomizzato ha evidenziato una superiorità di un lassativo rispetto ad un altro. La forte correlazione intervento-outcome e il rapporto rischi/benefici hanno di fatto giustificato il largo impiego nella pratica clinica dei lassativi nella prevenzione della stipsi da oppioidi; la mancanza di evidenze scientifiche che supportino l'uso di un lassativo rispetto ad un altro lascia alle convinzioni personali del clinico e alla sua personale esperienza la scelta del lassativo. Futuri studi clinici controllati e randomizzati saranno necessari per definire la reale efficacia clinica dei lassativi nei pazienti sottoposti a trattamenti con oppioidi e per valutare se esista un vantaggio nell'associazione di più classi di lassativi.

Ad una revisione di letteratura numerosi trial randomizzati e una meta-analisi hanno valutato l'efficacia degli antagonisti del recettore mu nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi (17-24). Nessuno studio ha confrontato l'efficacia di una molecola verso un'altra, né verso altri approcci terapeutici. La maggioranza degli studi non ha incluso pazienti con tumore aumentando l'incertezza circa la trasferibilità dei risultati in questa popolazione. D'altra parte l'associazione intervento-outcome e il rapporto rischi/benefici aumentano la qualità desumibile dal disegno degli studi. La metanalisi di McNicol (17) ha sottolineato come le evidenze di letteratura fossero insufficienti a supportare l'utilizzo degli antagonisti mu nel trattamento della stipsi indotta da oppioidi. Di fatto i recenti trial pubblicati hanno modificato il giudizio complessivo dell'intervento sull'outcome oggetto della nostra analisi. Futuri studi controllati e randomizzati saranno necessari per confrontare le differenti molecole e per l'ottimizzazione delle dosi e dei tempi di trattamento.

E'raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?

R17.L'utilizzo dei lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi deve essere effettuato in somministrazione profilattica

Raccomandazione Positiva Forte

Sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?

R18. L'utilizzo di naloxone e methylnaltrexone nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione. Raccomandazione positiva debole.

R18 bis L'utilizzo dell'Alvimopan nel controllo della stipsi indotta da oppioidi non dovrebbe essere preso in considerazione. Raccomandazione Negativa Debole

Prurito

Ad un'analisi di letteratura numerosi sono i trial che hanno valutato gli antagonisti del recettore 5-HT₃, gli antagonisti del recettore mu e numerose altre molecole (desametazone, bupivacaina, ropivacaina, propofol, alizapride, droperidol, prometazina, celecoxib, gabapentin) nel controllo del prurito indotto da oppioidi (2,3,25,26). Il prurito è un effetto collaterale frequente durante la somministrazione intraspinale degli oppioidi mentre è relativamente raro nei pazienti in terapia con oppioidi per os. Tale aspetto va ricondotto al coinvolgimento dei recettori spinali degli oppioidi nella patogenesi del sintomo. Ne consegue che in letteratura sono molteplici i lavori che hanno valutato la popolazione con dolore acuto post-operatorio e post-gravidico, mentre sono rari quelli che hanno incluso pazienti con dolore da cancro.

Le due metanalisi hanno sottolineato come il naloxone, il naltrexone, la nalbuphina, il droperidolo e gli antagonisti del 5-HT₃ potrebbero rappresentare un'efficace strategia nel prevenire il prurito da oppioidi. L'incertezza circa la trasferibilità dei risultati rappresenta il principale limite alla qualità dei dati presenti in letteratura. Futuri studi controllati e randomizzati saranno necessari per chiarire il ruolo degli antagonisti del 5-HT₃ e degli antagonisti degli oppioidi nella popolazione di pazienti con dolore da cancro. In assenza di studi clinici e di stime del rilievo di popolazione del problema in caso di prurito significativo associato ad un oppioide, oltre a testare i consueti antiistaminici, si può cambiare l'oppioidie sulla base della nozione farmacologica che l'effetto di stimolo istaminergico differisce tra i diversi oppioidi. Altri farmaci possono essere testati, ma solo in via sperimentale.

Esistono trattamenti raccomandati per il prurito da oppioidi?

R19. Si raccomanda di affrontare il prurito da oppioidi con i farmaci (antistaminici, 5-HT₃ antagonisti, antagonisti del recettore mu), sapendo che per molti di questi farmaci le evidenze di efficacia sono preliminari. E' possibile anche suggerire la rotazione dell'opioide.

Raccomandazione Positiva Debole.

Nausea e Vomito

Ad un'analisi di letteratura numerosi trial e 2 meta analisi hanno valutato l'impatto dei recettori di 5-HT₃, degli antagonisti del recettore mu, del desametazone, del droperidolo, della metoclopramide e di numerose altri approcci terapeutici (proclorperazina, ciclizina, scopolamina transdermica, agopuntura, benzquinamide, propofol, risperidone, difenidramina, dixirazina, aloperidolo) nel controllo della nausea e del vomito indotte dagli oppioidi (2,3,27-32). La nausea e il vomito rappresentano un'effetto collaterale relativamente frequente, con un'incidenza stimata nell'ordine del 20-40% dei pazienti in terapia con oppioidi.

In letteratura sono molteplici i lavori che hanno valutato la popolazione con dolore acuto post-operatorio e post-gravidico, mentre sono rari quelli che hanno incluso pazienti con dolore da cancro. Ne consegue che l'incertezza circa la trasferibilità dei risultati rappresenta il principale limite alla qualità dei dati presenti.

I risultati delle due meta-analisi identificate sottolineano come il droperidolo e il tropisetron potrebbero essere efficaci nel controllo della nausea e vomito post-operatori.

Futuri studi controllati e randomizzati saranno necessari per chiarire il ruolo degli antagonisti del 5-HT₃, degli antagonisti degli oppioidi e del desametazone nella popolazione di pazienti con dolore da cancro.

Esistono trattamenti raccomandati per il vomito da oppioidi?

R20. Si raccomanda di affrontare il vomito da oppioidi in modo tempestivo. Alcuni farmaci sono in uso nella pratica clinica (Metoclopramide, Aloperidolo), altri sono oggetto di studi eseguiti per lo più in assetti diversi, quali il vomito post-operatorio: antagonisti del recettore mu, antagonisti del recettore 5-HT₃, desametazone.

Raccomandazione Positiva Debole

In Tabella 10 sono illustrate le raccomandazioni sulla gestione degli eventi avversi indotti dagli oppioidi.

Bibliografia

1. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J et al: Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain* 1995; 61: 47-54
2. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al: Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-2554
3. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA et al: Management of Opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4: 231-256
4. Forrest WH Jr, Brown BW Jr, Brown CR et al: Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *N Engl J Med* 1977; 296: 712-715
5. Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA et al: A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Supp Care Cancer* 1995; 3: 135-138
6. Bruera E, Miller MJ, Macmillan K, Kuehn N: Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain* 1992; 48: 163-166
7. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C et al: Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 67-70
8. Slatkin NE, Rhiner M: Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol* 2003;1:53-63
9. Horlocker TT, Burton AW, Connis RT et al: practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology* 2009; 110(2): 218-230
10. Oertel BG, Schneider A, Rohrbacher M et al: The partial 5-hydroxytryptamine1A receptor agonist Buspirone does not antagonize morphine-induced respiratory depression in humans. *Clinic Pharmacol Ther* 2007; 81: 59-68
11. Lotsch J, Skarke C, Schneider A et al: The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist mosapride does not antagonize morphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 278-287
12. Slatkin N, Rhiner M: Treatment of opioid-induced delirium with acetylcholinesterase inhibitors: a case report. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 268-273
13. Miles C, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson SSM: Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4: CD003448
14. Larkin PJ, Sykes NP, Ellershaw JE et al: The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807
15. Twycross RG, McNamara P, Schuijt C et al: Sodium picosulfate in opioid-induced constipation: results of an open-label, prospective, dose-ranging study. *Palliat Med* 2006; 20: 419-423
16. Hawley PH, Byeon JJ: A comparison of sennosides-based bowel protocols with and without docusato in hospitalized patients with cancer. *J Palliat Med* 2008; 11: 575-581
17. McNicol W, Boyce DB, Schumann R, Carr D: Efficacy and safety of mu-opioid antagonist in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2008; 9:634-659
18. Becker G, Blum HE: Novel Opioid antagonist for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009; 373:1198-1206
19. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG et al: Methylnaltrexone for treatment of opioid induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7: 39-46
20. Ludwig K, Enker WE, Delaney CP et al: Results of a randomized trial of alvimopan and placebo with standardized accelerated postoperative care pathway. *Arch Surg* 2008; 143: 1098-1105
21. Buchler MW, Seiler CM, Monson JRT et al: Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 312-325

22. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M et al: Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate to severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:3503-3512
23. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M et al: Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate to severe non malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 531-543
24. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S et al: A randomised controlled trial with prolonged release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid induced constipation. *Eur J Pain* 2009; 13: 56-64
25. Bonnet MP, Marret E, Josserand J, Mercier FJ: Effect of prophylactic 5-HT₃ receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 311-319
26. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 346-357
27. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC et al: Tropisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. *Anaesthesist* 2002; 51: 805-814
28. Tramèr MR, Walder B: Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 1999;88:1354-61
29. Harnett MJP, O'Rourke N, Walsh M et al: Transdermal scopolamine for prevention of intrathecal morphine-induced nausea and vomiting after caesarean delivery. *Intern Anesth Res Society* 2007; 105: 764-769
30. Zheng LH, Sun H, Wang GN et al: Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on nausea and vomiting induced by patient controlled intravenous analgesia with tramadol. *Cin J Integr Med.* 2008; 14:61-64
31. Murphy D, Sutton JA, Prescott LF,et al: Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism. *Anesthesiology* 1997; 87: 765-770
32. Yoshiaki O, Satoru T, Yoichi M et al: A retrospective chart review of the antiemetic effectiveness of Risperidone in refractory opioid-induced nausea and vomiting in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 217-222

Tabella 9. Effetti avversi potenzialmente indotti dagli oppioidi (con frequenza assai variabile)

Effetti gastrointestinali	Nausea Vomito Stipsi
Effetti Autonomici	Xerostomia Ritenzione urinaria Ipotensione
Effetti sul sistema nervoso centrale	Sedazione Allucinazioni Delirio Depressione respiratoria (aneddotica) Mioclono Iperalgesia Sonnolenza
Effetti cutanei	Prurito Sudorazione

Tabella 10. Gestione degli eventi avversi indotta dagli oppioidi			
SINTOMO	APPROCCIO TERAPEUTICO	QUALITÀ DEGLI STUDI	RACCOMANDAZIONI
MIOCLONO	Approccio farmacologico	molto bassa	negativa debole
SEDAZIONE	Farmaci psicostimolanti	moderata	positiva debole
DEPRESSIONE RESPIRATORIA	Antagonisti degli oppioidi	bassa	positiva debole
DELIRIUM	Approccio farmacologico	bassa	positiva debole
STIPSI	Lassativi	moderata	positiva debole
	Antagonisti del mu-recettore	alta	positiva debole (naloxone e methylnaltrexone) negativa debole (Alvimopan)
PRURITO	Farmaci vari	moderata	positiva debole
NAUSEA VOMITO	Farmaci vari	moderata	positiva debole

FARMACI ADIUVANTI

Introduzione

Nell'ambito delle Cure Palliative il termine di adiuvanti viene usato per indicare tutti i farmaci che, pur non essendo antidolorifici in senso stretto, contribuiscono in qualche modo all'efficacia del trattamento analgesico. Gli adiuvanti, intesi in senso ampio, possono essere fatti rientrare in uno dei seguenti gruppi (Tabella 11):

1. Farmaci dotati di attività analgesica intrinseca
2. Farmaci che consentono l'utilizzo a dosi piene degli analgesici classici, opponendosi ai loro effetti collaterali
3. Farmaci con effetto analgesico indiretto per azione su processi morbosi algogeni (come infezioni, spasmi viscerali, accumulo di secrezioni).

In questo ambito verrà trattato solo il primo gruppo di farmaci, cioè quello degli adiuvanti analgesici. Si tratta di farmaci che, pur non rientrando nelle categorie dei FANS e degli oppioidi e pur non contenendo paracetamolo, si rivelano efficaci nel controllo di vari tipi di dolore. In linea generale non sono efficaci per il dolore nocicettivo acuto; al contrario la maggior parte di essi trova il proprio campo di impiego elettivo nel dolore neuropatico cronico.

Il termine di adiuvanti si riferisce, in particolare, alla loro collocazione nella "scala degli analgesici" come farmaci complementari agli analgesici veri e propri, in grado di contribuire, assieme ad essi, al raggiungimento di un adeguato controllo del dolore (vengono talora definiti coanalgesici). Sebbene questa sia la realtà per la maggior parte dei pazienti che necessitano di cure palliative, i cosiddetti adiuvanti in alcuni casi hanno la funzione di presidio antalgico di prima scelta.

Trattandosi di farmaci che non hanno come indicazione primaria il dolore, ma che possono sortire un effetto analgesico attraverso diversi meccanismi, il loro utilizzo non deve essere effettuato in maniera automatica bensì ragionata; la loro scelta dovrà risultare da una attenta indagine sui meccanismi alla base del dolore e da una consapevole applicazione delle conoscenze in campo farmacologico.

Tabella 11. Farmaci adiuvanti classificati in base al loro effetto terapeutico

EFFETTO ANALGESICO DIRETTO	AZIONE CONTRASTANTE GLI EFFETTI COLLATERALI	EFFETTO ANALGESICO INDIRETTO
antidepressivi	antiemetici	antinfiammatori/antiedemigeni
anticonvulsivanti	lassativi	antispastici
anestetici locali	stimolanti la minzione	antisecretori
corticosteroidi	psicostimolanti	antitussigeni
bisfosfonati		miorilassanti
inibitori recettori NMDA		ansiolitici
baclofen		antidepressivi
clonidina		antibiotici
adenosina		antiacidi
antistaminici		
neurolettici		
progestinici		

Farmaci per il dolore neuropatico: anticonvulsivanti, antidepressivi, oppioidi, anestetici locali, associazioni

Le evidenze sul ruolo dei farmaci per il dolore neuropatico (Tab.12) dovuto al cancro sono limitate dalla mancanza di standardizzazione della definizione di dolore neuropatico in questo tipo di paziente. Vi sono pochi studi che valutano l'efficacia analgesica degli adiuvanti nel dolore neuropatico da cancro e le casistiche sono esigue. Le evidenze che emergono, inoltre, derivano da casistiche di patologie disomogenee, spesso a prevalente presenza non oncologica. Alcuni autori (1) hanno, di conseguenza, condiviso l'opzione di considerare efficaci alcuni farmaci adiuvanti sul dolore neuropatico da cancro, derivandone la valutazione positiva da casistiche di altre patologie eterogenee non oncologiche, ed omologandone il meccanismo fisiopatologico, ritenendo di poter estrapolare l'efficacia del trattamento di un farmaco da una forma di dolore neuropatico ad un'altra.

Finnerup (2), invece, addirittura esclude dal suo studio i pazienti con dolore neuropatico da cancro, eccetto quelli da esiti di interventi chirurgici (sezione iatrogena di vie nervose), per la difficoltà di effettuare una diagnosi esatta. L'autore propone come parametro il minor Number Needed to Treat (NNT) e suggerisce, in ordine decrescente di efficacia antidepressivi triciclici, tramadolo, oppioidi, gabapentin e pregabalin, valutando solo il controllo del dolore. Quando invece procede ad una valutazione più articolata, in termini di indice terapeutico, valutando assieme controllo del dolore e qualità di vita (difficilmente presenti come outcome negli studi con gli antidepressivi), l'ordine si modifica in gabapentin/pregabalin, tramadolo ed oppioidi.

Lo studio di Grond et al. (3) ha dimostrato che il dolore neuropatico da cancro può essere controllato applicando le linee guida dell'OMS; non si è manifestata alcuna differenza della intensità media del dolore [24 (95% IC 16-32)] nei tre diversi gruppi di dolore (nocicettivo, neuropatico e misto) ($p < 0.01$).

Nella revisione di Dworkin et al. (4) l'utilizzo di anticonvulsivanti ed antidepressivi nel dolore neuropatico è ampiamente accettato, ma scarse sono le evidenze del loro uso nel malato con dolore neuropatico da cancro. L'autore sostiene, inoltre, che sono pochi gli studi controllati e randomizzati che confrontano i diversi farmaci nel malato con dolore neuropatico, spesso con scarsa numerosità del campione e ridotta durata del trattamento che ne limitano le evidenze di efficacia e di sicurezza. Le conclusioni cui giunge sostengono un approccio terapeutico globale ed integrato, disponibile nelle strutture specialistiche di Cure Palliative o di Terapia del Dolore, maggiormente proponibili a pazienti con dolore neuropatico non oncologico. Non è inoltre emersa alcuna differenza significativa, nella sottopopolazione di pazienti oncologici, tra antidepressivi triciclici e placebo (5), e mancano totalmente studi ed evidenze nell'uso degli inibitori selettivi del reuptake di serotonina e noradrenalina (SSNRI), quali Venlafaxina e Duloxetina, nei pazienti neoplastici. Nello studio originale di Caraceni, il gabapentin ha dimostrato maggior efficacia del placebo (6). In generale, vi è una evidenza dell'efficacia degli antidepressivi nel trattamento del dolore neuropatico. La limitata casistica nel paziente neoplastico e l'alta incidenza di effetti collaterali, però, non consente di raccomandare l'utilizzo né dei triciclici, né degli inibitori selettivi del reuptake di serotonina e noradrenalina come unici farmaci. I risultati con gli anticonvulsivanti sono contrastanti, il NNT dell'efficacia è sovrapponibile a quello per gli effetti collaterali e non emergono dati a sostegno dell'uso degli anticonvulsivanti come farmaci di prima linea. Per quanto riguarda gli oppioidi, in letteratura si tende a considerarli anch'essi efficaci nel dolore neuropatico, in particolare quello da cancro.

Antidepressivi

La revisione di Saarto (7) valuta studi controllati e randomizzati di elevata qualità [4 punti in un range 0-5 dell'Oxford Quality Scale]; gli outcome sono il controllo del dolore, la qualità di vita e la comparsa di effetti collaterali (minori e maggiori).

Trentuno lavori confrontavano gli antidepressivi triciclici vs placebo, ma solo uno (5) ne contemplava l'uso nei pazienti con dolore neuropatico da cancro, seppur non rilevando alcuna efficacia analgesica, né variazioni del consumo di oppioidi e della qualità di vita (Spitzer QoL). Mercadante ha dimostrato un effetto solo parziale della amitriptilina data in associazione a morfina con una riduzione rispetto al placebo del solo dolore peggiore. Quattro studi confrontavano

antidepressivi ed anticonvulsivanti senza significativa differenza sull'intensità del dolore, ma riguardavano neuropatia diabetica e "dolore talamico".

Si segnala che la review rilevava la presenza di un'alta frequenza di esclusione per effetti collaterali nei bracci comprendenti farmaci: il Number Needed to Harm per tali effetti collaterali maggiori fu 28 (95% IC 17-68) (RR 2.2 [95% IC 1.3-3.6]) per l'amitriptilina e 16 (95% IC 8-436) (RR 2.5: non significativo) per la venlafaxina.

Anticonvulsivanti

Le review considerate (8,9) hanno valutato studi controllati e randomizzati, che avessero come outcome primari la riduzione del dolore ($\geq 50\%$), misurata con diverse scale, e la rilevazione di effetti collaterali minori e maggiori. In ciascuna review era riportato uno studio sul dolore neuropatico in pazienti oncologici ed in entrambi i casi l'anticonvulsivante era associato ad oppioidi.

Lo studio di Yajnik (10) prevedeva tre bracci di confronto: fenitoina da sola vs fenitoina in associazione con buprenorfina vs buprenorfina da sola; in ciascun gruppo una "buona" o "moderata" riduzione dell'intensità del dolore è stata riportata in più del 60% dei pazienti. Le limitazioni emerse dipendevano da breve durata del trattamento (1 mese) e non utilizzo di scale validate per la misurazione dell'intensità del dolore; il NNH per effetti collaterali maggiori non era statisticamente significativo, mentre per i minori risultava pari a 3.2 (95% IC 2.1-6.3).

Nella review di Wiffen (9) sul Gabapentin il NNT per la riduzione del dolore era pari a 4.3 (95% IC 3.5-5.7), mentre per il rischio relativo verso placebo era pari a 2.2 (95% IC 1.8-2.7); il NNH non era statisticamente significativo per gli effetti collaterali maggiori, mentre per i minori era 2.5 (95% IC 2.0-3.2). Il punteggio della misurazione della qualità degli studi con gabapentin vs placebo era maggiore rispetto a quelli vs farmaci attivi, anche spesso limitati da eterogenea scelta di outcome e di strumenti di misurazione. Una significativa riduzione del dolore medio (outcome primario) ($p=0.0250$) e delle disestesie (outcome secondario) ($p=0.0077$) è emersa nello studio che comparava l'assunzione di gabapentin vs placebo, durante terapia con oppioidi (6). Tale affermazione era sostenuta sia dall'analisi della sensitività dei risultati, sia dalla rilevazione che una maggior percentuale di pazienti in trattamento con gabapentin riportava una più protratta riduzione di almeno il 33% del punteggio della scala analgesica.

Per quanto riguarda la Lamotrigina, la metanalisi di Wiffen e Rees (11) su 7 studi non comprendeva nessuno studio sul dolore oncologico. Comunque, anche nelle patologie indagate, gli autori concludevano che il farmaco non ha, attualmente, uno spazio terapeutico significativo, ed è poco probabile che possa acquisirne in futuro.

Oppioidi

Nel malato con dolore neuropatico l'esiguità di evidenze di efficacia, il timore di effetti collaterali, di dipendenza e di abuso, l'alterazione ormonale ed immunitaria hanno scoraggiato l'uso degli oppioidi. Nella review di Eisenberg (12) la metanalisi dei risultati del trattamento con oppioidi fu effettuata a breve (4 studi con singola somministrazione) e medio termine (7 studi con mediana di 28 giorni). Nella valutazione degli studi ea medio termine era riportata una riduzione dell'intensità del dolore, in una scala da 0 a 100 mm, 13 punti inferiore rispetto a placebo (95% IC da -17 a -10) per $p<0.00001$; il NNH era 4.2 (95% IC 3.2-5.6) per la nausea e 4.2 (95% IC 3.3-5.9) per la stipsi. Gli autori concludevano per una dubbia evidenza di efficacia analgesica degli oppioidi da soli nella somministrazione a breve termine, mentre vi era significatività statistica con rilevanza clinica nell'uso a medio termine, con effetti collaterali frequenti, ma non rilevanti.

Finnerup (2) valutava i risultati di morfina, ossicodone e tramadolo vs placebo, nel trattamento della nevralgia post-herpetica e della neuropatia diabetica; essi presentano rispettivamente un NNT 2.5 (95% IC 1.9-3.4), 2.6 (95% IC 1.9-4.1) e 3.9 (95% IC 2.6-6.7); il NNH del tramadolo era 9.0 (95% IC 6.0-17.5), mentre non risultava statisticamente significativo per morfina ed ossicodone.

Nella revisione di Dworkin (4), gli Autori proponevano l'opportunità di derogare dai principi ispiratori dei protocolli di trattamento del dolore neuropatico: nel caso del paziente neoplastico gli

oppioidi (da soli od in associazione con i farmaci adiuvanti anticonvulsivanti ed antidepressivi) possono diventare trattamento di prima scelta.

Anestetici locali

Non abbiamo preso in considerazione la review di Challapalli (13) poichè in Italia non vi è indicazione all'uso di anestetici locali e loro analoghi (Mexiletina) per via endovenosa nel trattamento del dolore neuropatico.

Associazioni

Il lavoro di Martin ed Hagen (14) sul malato oncologico conferma l'elevata frequenza di coesistenza di diversi tipi di dolore: la differenziazione tra dolore neuropatico e nocicettivo nel paziente neuropatico è spesso solo teorica e quindi di scarsa utilità, sia se fondata su base soggettiva del paziente, sia su valutazioni cliniche del medico. L'associazione di oppioidi e di adiuvanti, nell'ambito di un algoritmo terapeutico, è quindi fortemente proponibile, anche per l'"opioid-sparing effect" che si ottiene.

L'ipotesi di tale associazione viene sostenuta dai risultati dello studio di Keskinbora (15) . Si tratta di uno studio comparativo di associazione gabapentin ed oppioidi vs soli oppioidi, con misurazione del "pain relief" con scala NRS -11 punti e degli effetti collaterali, con bassa numerosità del campione (2 gruppi di 31 e 32 pazienti), con breve durata della valutazione (al 4° e 13° giorno di trattamento). I pazienti con associazione oppioidi ed adiuvante ebbero una riduzione maggiore del gruppo con soli oppioidi ai controlli (4° e 13° giorno) rispetto al baseline (per $p=0.0001$), senza differenze tra il 4° ed il 13° ($p>0.05$).

L'interpretazione di Gilron (16) ipotizza un'azione sinergica del gabapentin, con incremento dell'efficacia analgesica della morfina e con maggior controllo del dolore rispetto al placebo ed ai farmaci assunti singolarmente.

La possibilità di integrare l'assunzione di oppioidi ed adiuvanti rientra nell'ipotesi dell'approccio già descritto precedentemente da Grond (3), in cui gli oppioidi mantengono il loro ruolo principale.

Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica è raccomandabile un trattamento con soli farmaci adiuvanti?

R21. Essendo il dolore oncologico misto e non a componente solo neuropatica, il trattamento con soli adiuvanti non dovrebbe essere effettuato

Raccomandazione Negativa Debole

Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico è raccomandabile, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno (gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali)?

R22. Pur tenendo conto dell'origine per la maggior parte da lavori su pazienti non oncologici, l'aggiunta dell'adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione. In particolare, i dati con prove di evidenza moderata riguardano solo il gabapentin, mentre per tutti gli altri farmaci le evidenze sono di qualità inferiore.

Raccomandazione Positiva Debole

Nota. Pur giungendo in modo condiviso alla sintesi scelta per la formulazione, tre autori su sette ritenevano vi fossero prove tali da raccomandare il solo gabapentin, e non gli altri adiuvanti

Bibliografia

1. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. Pain 2005; 113: 251–254
2. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289-305

3. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20
4. Dworkin RH, O'Connor AB., Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251
5. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002; 88: 239–242
6. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: A randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909–2917
7. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005454.
8. Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art.No.: CD001133.
9. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452.
10. Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 209–213
11. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006044)
12. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006146
13. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003345
14. Martin LA, Hagen NA: Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndrome and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage*, 1997; 14 : 99-117
15. Keskinbora K et al.: Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial, *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 183-189
16. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324–1334

Tabella 12. Principali farmaci adiuvanti utilizzati nel dolore neuropatico

Farmaco	Forme e posologia	Dose iniziale	Dose massima raccomandata/die	Emivita (ore)
Antidepressivi				
Amitriptilina	Cp 10-25-50 mg, gocce	10-25mg/die	50-75mg*	15-90
Venlafaxina	Cps 37,5-75-150mg	75mg/die	375mg	15
Duloxetina	Cps 30-60mg	30mg	60-90 mg	8-17
Clorimipramina	Cp 10-75mg	10-25mg/die	250mg	35-50
Nortriptilina	Cp 10-20-25mg	30-75mg	150mg	
Fluoxetina	Cps 20mg	20mg/die	80mg	2-7 giorni
Antipsicotici-neurolettici				
Aloperidolo	Cp 1-5-10mg; gtt orali; soluzione iniettabile fl 1-2-5mg	-	-	12-36
Clorpromazina	Cp 25-100mg; fl 50mg soluzione iniettabile; gtt orali	25mg (dose massima nelle prime 24 ore)	-	6
Anticonvulsivanti				
Carbamazepina	Cp 200-400mg	100mg X2	1200mg	22-37
Gabapentin	Cps 100-200-300-400-800mg	100mg X2	3600mg	5-7
Pregabalin	Cps 25-50-75-100-150-200-225-300mg	25mg X2	600mg	5-6,5
Fenitoina	Cp 100mg	50mg X2	200mg	12-36
Valproato di sodio	Soluzione granulare per os 100-250-500-1000mg; fl 400mg soluzione iniettabile	200mg X 2	1200mg	8

Legenda: cp = compresse, cps = capsule, gtt = gocce, ev=endovena

** secondo il BNF (Guida all'uso dei farmaci AIFA 2007) almeno a 75 mg per il dolore neuropatico, ovvero fino a 200mg nella depressione*

Glicocorticoidi

La valutazione della somministrazione di steroidi nel trattamento del dolore ed altri sintomi tipici del malato oncologico in fase avanzata è affrontata in numerosi lavori. Le affermazioni di efficacia analgesica, però, sono spesso sostenute da casistiche limitate e dati inadeguati ed aneddotici (1). Nelle cure palliative, infatti, gli studi controllati e randomizzati sono rari e, quando presenti, di difficile conduzione nel confronto con gruppi di controllo specie per periodi protratti; al tempo stesso difficoltà emergono anche per la disomogeneità degli outcome e degli strumenti di valutazione e misurazione. Uno studio prospettico di 818 pazienti e follow up a sei mesi (2) ha analizzato l'efficacia del desametasone, da solo ed in associazione con amitriptilina e gabapentin, riferendo la presenza di percentuali di efficacia analgesica del 53%. Non sono presenti in letteratura sistematiche revisioni di studi comparativi tra diversi steroidi né sull'efficacia analgesica, né sulla presenza di un rapporto diretto tra dose e risposta. Una revisione sistematica (3) che ha analizzato studi controllati e randomizzati sulla efficacia analgesica dei trattamenti nel dolore da carcinoma, ha evidenziato non essere emerso alcuno studio, né evidenza sull'effetto analgesico degli steroidi.

Uno studio (4) che confrontava steroidi e placebo in 40 pazienti ed evidenziava una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore a favore del farmaco, valutava quali outcome primari la riduzione del dolore (statisticamente significativa vs placebo per $p=0.01$) e l'assenza di effetti collaterali maggiori. La qualità di vita, invece, era valutata attraverso parametri indiretti quali la percentuale di pazienti con riduzione del grado di depressione (71%) e consumo di oppioidi (57%), con incremento dell'appetito e dell'attività quotidiana.

Nonostante non abbia come outcome il dolore, alcuni dati interessanti provengono dallo studio randomizzato in singolo cieco di Sorensen (5). Il rilievo di efficacia terapeutica statisticamente significativa nel recupero del cammino dall'aggiunta di desametasone ad alte dosi alla radioterapia nella piccola casistica si accompagnava ad un'alta percentuale di effetti collaterali (11%), in assenza di valutazioni sulla qualità di vita del paziente. Rimane quindi ancora poco definito l'utilizzo degli steroidi come coanalgesici/adiuvanti nel trattamento del dolore nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia. Non vi sono, infatti, al momento evidenze di indicazioni né sul tipo di dolore, né sul tipo di steroidi da prescrivere. Il livello di qualità degli studi è basso, con dati limitati, che richiedono ulteriori indagini per definire stime affidabili sugli effetti positivi e negativi della terapia con steroidi.

Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, è raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?

R23. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di steroidi non dovrebbe essere presa in considerazione, ad eccezione dei casi in cui ci si attenda un effetto antalgico secondario all'azione antiflogistica ed antiedemigena

Raccomandazione Negativa Debole

Bibliografia

1. Mercadante S, Portenoy RK Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. J Pain Symptom Manage 2001; 21: 338-354
2. Mishra S, Bhatnagar S, Gupta D, et al. Management of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: a prospective study. Am J Hosp Palliat Care 2008 Dec-2009 Jan; 25: 447-451
3. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, et al. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr 2004; 32: 23-31
4. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. Cancer Treat Rep 1985; 69: 751-754
5. Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. Eur J Cancer 1994; 30A:22-27

Bisfosfonati

Nella pratica clinica recente è stato descritto come l'utilizzo di bisfosfonati nelle metastasi ossee possa ridurre il dolore (1). Nonostante la disponibilità di analgesici, adiuvanti, radioterapia ed altre metodiche, infatti, si riscontrano pazienti in cui il controllo del dolore da metastasi ossea è comunque insufficiente. La misurazione della sensitività dell'analisi negli studi reclutati permette di garantire la qualità delle conclusioni: nella revisione di Wong (2) fu utilizzato "The Oxford Quality Scale per valutare i 30 studi inclusi. Cinque studi con il pamidronato presentavano come principale obiettivo la riduzione del dolore, ma con eterogenea stadiazione di malattia e condizioni generali, definite da strumenti diversi. Le scale di misurazione del dolore adottate erano varie ("a 3 punti - "a 5 punti" - VAS) ed un solo studio adottò un unico strumento integrato per intensità del dolore, risposta analgesica e condizioni generali (3). La necessità di definire e quantificare l'efficacia analgesica, per rendere il parametro omogeneo, è importante, quando l'outcome è la proporzione di pazienti con riduzione del dolore. Negli studi considerati, diversi furono i parametri adottati, quali una riduzione del 20% dell'intensità del dolore (3), almeno due rilievi consecutivi di riduzione del dolore (4), almeno un punto di riduzione nella scala numerica. L'outcome primario scelto era la percentuale di pazienti con riduzione del dolore, in quanto esso consente una migliore analisi quantitativa: il punteggio medio del dolore ed il consumo di oppioidi, invece, non sempre permettono di correlare una significatività statistica con una significatività clinica. Il Number Needed to Treated (NNT), per ottenere un'efficacia analgesica, dopo 4 settimane e 12 settimane dalla somministrazione era rispettivamente 11 (95% IC 6-36) e 7 (95% IC 5-12). In considerazione dell'esiguità degli studi nei quali i dati erano disponibili, però, retrospettivamente l'analisi della miglior efficacia analgesica a 12 settimane fu corretta con NNT 6 (95% IC 5-11) a favore del gruppo di trattamento con bisfosfonati. Anche negli studi più recenti (5) viene confermato un effetto dei bisfosfonati sul dolore da metastasi ossee, anche se permane l'eterogeneità di strumenti di valutazione e di scale. Negli studi in cui fu possibile effettuare l'analisi della riduzione del consumo di oppioidi, il risultato evidenziò a favore del gruppo di trattamento un Odd Ratio (OD) 2.81 (95% IC 1.24-6.38) e 2.37 (95% IC 1.1-5.12), rispettivamente a 4 e 12 settimane. Per quanto concerne gli effetti collaterali maggiori, con interruzione del trattamento, l'analisi diede un Number Needed to Harm (NNH) 16 (95% IC 12-27). Il confronto sulla qualità di vita tra bisfosfonati e placebo era presente in 4 studi, ma solo nello studio di Vinholes (3) il periodo di valutazione rientrava nello schema previsto dall'analisi: compariva un modesto incremento della qualità di vita nel braccio trattato con pamidronato a 4 settimane, ma non statisticamente significativo.

Nella review di Pavlakis (6), che considerava solo studi di donne con neoplasia della mammella, undici studi hanno testato l'effetto dei bisfosfonati sul dolore, utilizzando una scala di riferimento nel confronto verso placebo o comunque verso non bisfosfonato. Differenze statisticamente significative si sono manifestate in sei studi con diversi bisfosfonati. Il confronto sulla qualità di vita tra bisfosfonati e placebo era presente in 8 studi, in cui si evidenziò un incremento con pamidronato rispetto al placebo per $p=0.09$, mentre nessuna differenza emergeva nella comparazione tra pamidronato e zoledronato.

In un'altra revisione della letteratura (7) sono stati riportati studi osservazionali e "case reports" di 368 pazienti in cui si sia manifestata un'osteonecrosi della mandibola dopo somministrazione di bisfosfonati. La revisione della letteratura appariva descrittiva e contemplava pazienti con diverse patologie (oncologiche e non); il 38.8% erano donne con cancro della mammella, ma la maggioranza dei pazienti (46%) era affetta da mieloma multiplo. Nella revisione non veniva formulata alcuna analisi statisticamente significativa tra il tipo di bisfosfonato e l'evento avverso. Le sole ipotesi manifestate erano la maggiore incidenza nell'uso di aminobisfosfonati (94% dei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi erano stati trattati con pamidronato e zoledronato), una durata media di 22-39 mesi, una prevalenza dell'osteonecrosi nei pazienti con cancro compresa tra il 6-10%.

Le criticità che emergono nella raccolta degli studi randomizzati e controllati sui bisfosfonati somministrati nei pazienti con metastasi ossee sono spesso determinate dall'adozione di eterogenei strumenti di valutazione e da una insufficienza di dati utili ad affermare sia l'efficacia analgesica comparativa tra le diverse molecole, sia la dose e via di somministrazione, sia l'efficacia comparata con analgesici.

I dati a disposizione per effettuare una metanalisi sull'efficacia dei bisfosfonati nel controllo del dolore sono esigui, nonostante i numerosi studi controllati in doppio cieco con placebo (ridotto rischio di errore), per raggiungere delle conclusioni forti. Tale limite è determinato dalla eterogeneità degli obiettivi presentati dai ricercatori.

L'azione analgesica (1 paziente ogni 6 trattati) e gli effetti collaterali (1 paziente con sospensione del trattamento ogni 11 trattati) emersi dalla analisi dimostra che vi sono insufficienti prove per raccomandarne l'utilizzo come terapia analgesica di prima linea e su quale sia la molecola più efficace; i bisfosfonati dovrebbero essere inseriti all'interno di un protocollo terapeutico, in associazione con altre metodiche terapeutiche, per il trattamento del paziente con dolore osseo metastatico.

Sono raccomandati i bisfosfonati nel trattamento del dolore osseo da cancro?

R24. L'uso dei bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore da cancro può trovare indicazione quale trattamento adiuvante, insieme ai farmaci antalgici della scala OMS

Raccomandazione Positiva Debole

Bibliografia

1. Mannix K, Ahmedzai SH, Anderson H, et al.. Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care. Palliat Med 2000;14: 455–461
2. Wong R; Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD002068
3. Vinholes JJ, Purohit OP, Abbey ME, et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease. Ann Oncol 1997; 8: 1243–1250
4. Conte PF, Giannessi PG, Latreille J, et al. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients: a randomized, multicenter phase III trial. Ann Oncol 1994; 5 (Suppl 7): S41–44
5. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain. The role of bisphosphonates. J Pain Symptom Manage 2007; 33: 462-472
6. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M Bisphosphonates for breast cancer.. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD003474.
7. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006;144: 753-761

FATTORI PREDITTIVI DI DOLORE DIFFICILE

Recentemente è stata riportata una revisione sistematica di letteratura sulla presenza, nella ricerca e nella pratica clinica, di un sistema di classificazione del dolore nei pazienti oncologici. La revisione ha identificato sei sistemi di classificazione, ma solo tre di essi sono stati sviluppati e validati. I sistemi di classificazione includevano sia caratteristiche legate al dolore, che caratteristiche legate al paziente. La maggior parte dei sistemi erano mirati ad predire la risposta al trattamento antalgico. Si può però affermare che i tutti sistemi di classificazione esistenti sono validati in modo parziale e che nessuno è diffuso nella pratica clinica (1).

Un sistema di classificazione recentemente prodotto da un gruppo di ricercatori canadesi prevede la presenza e la combinazione di cinque caratteristiche che definiscono differenti livelli di complessità di gestione del dolore: meccanismo del dolore (nocicettivo/neuropatico), dolore incidente (assente/presente), distress psicologico (assente/presente), comportamento di dipendenza (assente/presente), funzioni cognitive (integre/parzialmente compromesse/totalmente compromesse). Questo sistema è stato denominato "Edmonton Classification System for Cancer Pain" (ECS-CP), ed è stato sviluppato seguendo precisi step metodologici: studio pilota iniziale, studio multicentrico di validazione, studio di validazione del costrutto. Nel corso delle indagini, due ulteriori fattori sono stati sottoposti ad analisi secondarie per verificare un loro possibile ruolo di predittori: la tolleranza (testata tramite un indicatore surrogato, la percentuale di indice di escalation dell'oppioide – Opioid Escalation Index percentage (OEI%) (2), e l'intensità basale del dolore (3) Mentre per la tolleranza non si è finora evidenziato un ruolo aggiuntivo ed indipendente, l'intensità del dolore alla valutazione basale sembra invece avere un ruolo predittivo in modo significativo rispetto alla complessità della gestione del dolore e al tempo necessario per raggiungere un controllo stabile del dolore. Pertanto è possibile che il suo ruolo vada ulteriormente indagato e che in futuro possa entrare a far parte del sistema di classificazione ECS-CP (4).

L'utilizzo di un sistema di classificazione del dolore potrebbe aiutare il clinico a individuare le caratteristiche che possono renderne complessa la gestione e rappresentare un fattore prognostico di difficoltà nel controllo (Tab. 13). Tali caratteristiche, metodicamente ricercate e valutate, potrebbero costituire anche uno scenario utile a individuare quei pazienti per i quali la consulenza o l'invio al medico di cure palliative o di terapia del dolore, sia per il dolore oncologico, che per il dolore non oncologico (5,6).

Bibliografia

1. Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, et al. Classification of pain in cancer patients--a systematic literature review. *Palliat Med.* 2009; 23(4): 295-308
2. Mercadante S, Gebbia V, David F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain.* 2009;10(6): 594-600
3. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. A "TNM" classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP).. *Support Care Cancer.* 2008; 16(6):547-555
4. Fainsinger RL, Fairchild A, Nekolaichuk C, et al. Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management? *J Clin Oncol.* 2009; 27(4): 585-590
5. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. Cancer pain assessment--can we predict the need for specialist input? *Eur J Cancer.* 2008;44(8):1072-1077
6. Lora Aprile P, Cancian M, Apolone G, Bonezzi C. Documento di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale. Pacini Editore, Pisa, 2008

Tabella 13. Fattori prognostici di dolore difficile

1. Pazienti più giovani
2. Dolore neuropatico
3. Dolore episodico o incidens
4. Distress psicologico
5. Abuso di sostanze stupefacenti, pregresso o in atto, con possibilità di utilizzo inappropriato degli oppioidi o di precoce tolleranza
6. Impoverimento cognitivo con difficoltà di valutazione del dolore o ridotta tollerabilità ai trattamenti farmacologici
7. Elevata intensità del dolore alla presentazione iniziale

Da: Fainsinger RL, Cancer pain assessment-can we predict the need for specialist input? (Ref. 5)

DOLORE EPISODICO INTENSO

Il dolore episodico intenso (DEI) o breakthrough pain è una temporanea esacerbazione del dolore che si verifica su un dolore cronico di base; secondo alcuni, nella definizione deve rientrare il fatto che tale dolore sia già in trattamento con oppioidi a orari fissi (1).

Dal punto di vista fisiopatologico sono stati identificati tre sottogruppi:

- Dolore scatenato da fattori come il movimento,
- Dolore spontaneo che si manifesta in assenza di uno specifico fattore scatenante,
- Dolore da inadeguata analgesia, in particolare quello da “fine dose”(cioè da termine precoce dell’effetto della dose precedente e “scopertura” analgesica prima dell’inizio dell’effetto della dose successiva).

Tipicamente di rapida insorgenza, di intensità elevata e generalmente auto-limitantesi, il DEI ha una durata media di trenta minuti.

La prevalenza del DEI riportata in letteratura varia dal 19% al 95% dei pazienti con dolore cancro correlato (2); tale dato riflette probabilmente la diversa valutazione clinica data al sintomo nei differenti trial.

Le due strategie farmacologiche maggiori nell’affronto del BP sono rappresentate da:

1) ottimizzazione della strategia antalgica ad orario fisso (Around The Clock - ATC), utilizzando gli oppioidi in un modo tale che sia raggiunta il migliore equilibrio tra analgesia ed effetti collaterali. In certa misura, questo approccio è basato sulla prevenzione del BP, in quanto il migliore controllo del dolore basale ha una ricaduta importante nella minore intensità e frequenza del BP (24).

2) utilizzo di rescue medications, ossia di dosi supplementari di farmaci, in genere oppioidi, al regime analgesico di base. Le caratteristiche ottimali di tale somministrazione al bisogno sono rapida insorgenza, breve durata d’azione, effetti collaterali limitati, facilità di assunzione (specie nell’ambiente domiciliare), e costi contenuti. La dose equivalente dell’oppioide al bisogno è in genere un sesto di quella necessaria nelle 24 ore. L’oppioide può essere lo stesso usato nella somministrazione ATC, ma le ormai sperimentate tabelle di conversione consentono di usare anche oppioidi diversi da quello di base

Nella pratica clinica l’approccio terapeutico al DEI è basato sull’utilizzo di una dose addizionale (rescue dose) di farmaci antidolorifici. Idealmente la rescue dose dovrebbe avere un effetto rapido, una breve durata di azione ed essere facilmente somministrabile.

Storicamente l’uso della morfina a pronto rilascio ha rappresentato per molti anni lo standard terapeutico nonostante l’assenza di trial randomizzati che ne supportassero l’utilizzo. Le caratteristiche farmacocinetiche della molecola, come la rapidità (20-30 minuti) e il tempo al picco dell’effetto (40-60 min), lasciavano spazio alla necessità di ulteriori indagini, in quanto passibili di miglioramenti (3). Un altro farmaco molto utilizzato nel nostro paese fino al recente passato è stata la buprenorfina sublinguale.

Negli anni recenti due sono stati i principali filoni di ricerca in questo setting:

- Rescue dose con altre molecole che fossero altamente biodisponibili, con rapido effetto e breve emivita. A questo riguardo molteplici sono stati gli studi che hanno testato il fentanil per il trattamento del dolore episodico intenso,
- Rescue dose con la morfina utilizzando altre vie di somministrazione.

Il fentanyl per le sue caratteristiche farmacocinetiche (4) appare sicuramente la molecola più interessante in questo setting: in particolare le formulazioni transmucosali e intranasali sembrerebbero molto efficaci nell’ottenere un rapido controllo del sintomo.

Ad una revisione di letteratura sono stati evidenziati sette studi randomizzati (5-11) e una meta-analisi(12) che hanno valutato l’impatto di differenti formulazioni di fentanyl rispetto al placebo nel controllo del DEI. Uno studio randomizzato confrontava il fentanil spray nasale verso placebo (5), uno studio il fentanil somministrato attraverso un polimero bioerodibile (il Bema) verso placebo (6), quattro studi il fentanil “buccal tablet” verso placebo(7-10), uno studio il citrato di fentanil

transmucosale, somministrato attraverso una matrice che si dissolve nella saliva, verso il placebo (11).

Due studi hanno incluso pazienti con dolore cronico non cancro correlato mentre cinque studi hanno incluso unicamente pazienti con dolore da cancro, aumentando la certezza circa la diretta trasferibilità dei risultati desunti dai trial. L'associazione intervento-outcome molto forte e la coerenza dei risultati dei differenti studi aumentano il grado di qualità desumibile dai singoli trial. In particolare, in considerazione della breve durata del DEI, appare interessante sottolineare come le molecole testate siano in grado di ottenere un efficace controllo sul sintomo misurato come "differenza di intensità di dolore" rispetto al placebo dopo i primi 5 minuti(5), 10 minuti (7-9) e 15 minuti (6,10,11). In letteratura non esistono studi di confronto tra le differenti formulazioni di fentanyl (buccal tablet, spray nasale, Bema e matrice) nel controllo del DEI. A tal riguardo, se volessimo confrontare, con intento del tutto descrittivo, i risultati dei differenti trial potremmo sottolineare come la formulazione intranasale sembrerebbe il trattamento più rapido nell'ottenere il controllo del sintomo: appare infatti l'unica formulazione ad avere evidenziato dopo i primi 5 minuti, per quanto riguarda la "differenza di intensità di dolore", un trend, anche se non significativo ($p=0,07$) e, per quanto riguarda "l'intensità di dolore", una differenza significativa ($p<0,05$). Futuri studi controllati e randomizzati fra le varie formulazioni di fentanyl saranno necessari per valutare quale possa rappresentare lo standard nel trattamento del DEI.

E' raccomandabile l'utilizzo del fentanyl transmucosale per il controllo del dolore episodico intenso ?

R25. L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso deve essere preso in considerazione.

Raccomandazione Positiva Forte

Ad una revisione di letteratura sono stati evidenziati due studi randomizzati (13,14) e due meta-analisi (12,15) con l'obiettivo di identificare una singola dose di fentanyl adeguata al trattamento del DEI. Quattro studi randomizzati(7,11,16,17) e uno studio osservazionale(18) hanno valutato il dosaggio adeguato del fentanil nel trattamento del DEI come endpoint secondario.

I dati di letteratura sottolineano come non esista una relazione lineare tra la dose ottimale di fentanil o di sufentanil e la dose di trattamento basale con farmaci oppioidi o con la dose di farmaci oppioidi utilizzati in precedenza per il DEI. Solo uno studio (17) sottolinea come l'uso del fentanil transmucosale ad una dose proporzionale alla dose basale di oppioidi possa essere efficace nel controllo del DEI.

Un elemento clinicamente significativo sembrerebbe l'età dei pazienti: infatti dalla pooled analysis di Hagen e collaboratori (15) viene sottolineato come, nonostante l'enorme variabilità interindividuale, la dose di fentanil per il controllo del DEI decresca all'aumentare dell'età. La qualità degli studi e la coerenza dei risultati negli studi disegnati ad hoc, sembrano dimostrare come l'utilizzo del fentanil nel DEI debba essere individualizzato su ogni singolo paziente attraverso una titolazione della dose efficace.

E' raccomandabile la titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del dolore episodico intenso?

R26. L'utilizzo della titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del DEI deve essere presa in considerazione.

Raccomandazione Positiva Forte

Ad un'analisi di letteratura nessuno studio randomizzato ha confrontato la morfina con il placebo nel controllo del DEI. Alcuni Autori suggeriscono come la morfina a pronto rilascio andrebbe somministrata ad un dosaggio pari ad 1/6 della dose totale di oppioidi giornaliera assunta dal paziente(19). Recenti esperienze sembrano sottolineare come la morfina endovenosa (20,21) o il metadone sublinguale (22) potrebbero rappresentare utili alternative nel controllo del DEI. Tuttavia la mancanza di trial di alta qualità e i limiti secondari all'insufficienza dei dati presenti in letteratura, non permettono di ottenere informazioni definitive circa il ruolo della morfina o di altri farmaci nel controllo del DEI. In considerazione delle evidenze a supporto dell'utilizzo del fentanil

nel controllo del DEI non appare etico proporre futuri studi di confronto fra morfina o altri oppioidi ed il placebo. Pertanto sarà necessario disegnare studi controllati e randomizzati di confronto tra il fentanil e differenti molecole di oppioidi al fine di stabilirne il ruolo nel management del DEI. Storicamente la morfina a pronto rilascio ha rappresentato per anni lo standard terapeutico nel controllo del DEI. Più recentemente il fentanil transmucosale, il fentanil intranasale e la morfina endovena hanno aumentato l'interesse della comunità scientifica nella ricerca di un trattamento efficace del DEI.

Ad una revisione di letteratura sono stati identificati cinque studi(13,14,16,17,23) randomizzati, una metanalisi(12) e uno studio caso controllo(24) che hanno confrontato differenti strategie terapeutiche nel DEI. Uno studio ha confrontato il fentanyl transmucosale con la morfina endovena (17), uno studio il fentanyl transmucosale con la morfina a pronto rilascio (16), uno studio ha confrontato la morfina a pronto rilascio con la morfina endovena (23), due studi il fentanyl transmucosale con differenti oppioidi (13,14) e uno studio la morfina in compresse effervescenti con la morfina a pronto rilascio (24). Solo lo studio di confronto tra morfina a pronto rilascio e morfina ev includeva pazienti con dolore non cancro correlato. Gli studi di confronto tra il fentanyl e la morfina a pronto rilascio o differenti oppioidi (13,14,16) somministrati per os sembrano sottolineare come il fentanyl rappresenti una molecola più rapida ed efficace nel controllo del DEI. Allo stesso modo, lo studio di confronto tra il fentanyl e la morfina ev sembra sottolineare come, pur a parità di efficacia, la morfina endovenosa sia preferibile per rapidità di effetto. Non coerente con tali dati appare lo studio di confronto tra la morfina a pronto rilascio e la morfina endovenosa che ha sottolineato come i risultati in termini di controllo del DEI sembrano sovrapponibili(23). Infine interessante notare come la formulazione effervescente di morfina per os, potrebbe rappresentare una valida alternativa nel controllo del DEI, in quanto appare significativamente più veloce della morfina a pronto rilascio nell'ottenere il controllo del sintomo (24). La coerenza dei risultati e la qualità degli studi di confronto tra fentanyl transmucosale e differenti formulazioni orali di oppioidi, supportano la definizione del fentanyl transmucosale come farmaco di riferimento nel trattamento del DEI. Allo stesso modo, l'insufficienza dei dati non permette di ottenere informazioni definitive circa il ruolo della morfina ev rispetto al fentanyl transmucosale o circa il ruolo della morfina effervescente rispetto alla morfina a pronto rilascio. Infine non esiste in letteratura nessun dato di confronto tra le differenti formulazioni di fentanyl.

Futuri studi clinici controllati e randomizzati saranno necessari per confrontare le differenti formulazioni di fentanyl e le formulazioni di morfina (ev, effervescente) con il fentanyl, allo scopo di valutarne l'impatto nel trattamento del DEI.

E' raccomandabile l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi nel trattamento del dolore episodico intenso?

R27. L'utilizzo della morfina o di altri oppioidi per via orale a rapido rilascio, o della morfina per via parenterale nel controllo del DEI deve essere preso in considerazione.

Raccomandazione Positiva Debole

Morfina a rilascio immediato, fentanil transmucosale, e buprenorfina sublinguale possono essere utilizzati anche per prevenire il DEI prevedibile. In tal caso l'inizio di azione (onset-time), diventa meno importante che nel DEI non prevedibile.

Bibliografia

1. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al: Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the European Association for palliative care. Cancer 2002; 94: 832-839
2. Zeppetella G, Ribeiro MDC: The Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 493-502
3. Collins SL, Faura CC, Moor RA, McQuay HJ: Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. J Pain Symptom Manage 1998; 16: 388-402
4. Clearly JF: Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of breakthrough pain. Semin Oncol 1997; 24(suppl 16): S16-39

5. Gabrail NY, Burton AW, Reyes E et al: The efficacy, tolerability, and speed of onset of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): a multicenter, placebo controlled, double-blind, two phase crossover study. Proc ASCO annual meeting 2009, J Clin Oncol 2009; 27(15s): abstr 9535
6. Kapoor R, Finn A, Blum E, Giefer E: Rapid, effective, and sustained control of breakthrough pain (BTP) in cancer patients treated with BEMA (BioErodible MucoAdhesive) fentanyl. Proc ASCO annual meeting 2008, J Clin Oncol 2008; 26 (may 20 suppl): abstr 9600
7. Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M: Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Therapeut 2007; 29(4): 588-601
8. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ: Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. J Support Oncol 2007; 5: 327-334
9. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J: Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin 2007; 23: 223-233
10. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L: A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin J Pain 2006; 22: 805-811
11. Farrar JT, Clearly J, Rauck R et al: Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 611-616
12. Zeppetella G, Ribeiro MDC: Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. Cochrane Database of Systematic reviews 2006; issue 1
13. Christie JM, Simmonds M, Patt R et al: Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. J Clin Oncol 1998; 16: 3238-3245
14. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P et al: Oral transmucosal fentanyl citrate (OTCF) for the management of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. Pain 1999; 79: 303-312
15. Hagen NA, Fisher K, Victorino C, Farrar JT: a titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observation from data pooled from three clinical trials. J Palliat Med 2007; 10: 47-55
16. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy Jr JD et al: Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTCF) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 2001; 91: 123-130
17. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al: Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. Brit J Cancer 2007; 96:1828-1833
18. Good P, Jackson K, Brumley D, Ashby M: Intranasal sufentanil for cancer-associated breakthrough pain. Palliat Med 2009; 23: 54-58
19. Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84: 587-593
20. Mercadante S, Intravaia G, Villari P et al: Intravenous morphine for breakthrough (episodic) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. J Pain Symptom Manage 2008; 35: 307-313
21. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al: Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. J Pain Symptom Manage 2006; 32: 175-179
22. Hagen NA, Fisher K: Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. J Palliat Med 2007; 10: 331-337

23. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, Babul N: Randomized trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet* 1997; 350: 1358-1361
24. Freye E, Levy JV, Braun D: Effervescent morphine results in faster relief of breakthrough pain in patients compared to immediate release morphine sulfate tablet. *Pain Pract* 2007; 7: 324-331

DOLORE OSSEO (CANCER-INDUCED BONE PAIN: CIBP)

Il dolore da metastasi ossee (Cancer-Induced Bone Pain: CIBP) è considerato un dolore particolarmente difficile per le caratteristiche che lo contraddistinguono: frequente multifocalità, elevata intensità, recrudescenza al movimento (tipologia “incidente” del “Dolore Episodico Intenso”), meccanismi etiopatogenetici molteplici ed eterogenei presenti contemporaneamente per l’interazione fisiopatologica tra tessuto osseo e neoplastico (componenti nocicettiva-infiammatoria, neuropatica periferica e centrale, meccanica e da rimodellamento osseo), natura progressiva, possibile compresenza di altri dolori ossei o osteoarticolari o neuromuscolari non cancro-correlati (1). Per tutti questi motivi l’approccio prioritario non può che essere farmacologico sistemico, integrato da un insieme di trattamenti a competenza multidisciplinare (2).

Inseriamo questo accenno perché nella letteratura recente si tende a identificare delle “specificità” fisiopatologiche del CIBP, ma gli approcci terapeutici sono del tutto sovrapponibili a quelli del dolore da cancro in generale, e vengono quindi affrontati ciascuno nel proprio capitolo: terapia farmacologica, terapia radiante, terapia antalgica invasiva, terapia radiologica interventistica, terapia chirurgica. Anche i nuovi farmaci per il CIBP sono inseriti nel capitolo sui nuovi farmaci.

La evidenza di un meccanismo peculiare del CIBP può giustificare la necessità di un approccio terapeutico integrato specifico basato sul meccanismo d’insorgenza, che preveda l’utilizzo sequenziale o combinato di diversi agenti con diverso target, meccanismo d’azione, indicazioni. Una combinazione ideale dovrebbe fronteggiare i meccanismi concausali del dolore osseo oncologico: l’osteolisi mediata dagli osteoclasti diretta dalle cellule tumorali, le cellule tumorali stesse, gli agenti infiammatori, i danni dei nervi indotti dal tumore, la produzione da parte delle cellule dell’ospite di NGF, l’endotelina A, e la stimolazione dei canali ionici “transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1” (TRPV1) (3).

Bibliografia

1. Slatkin N: Cancer-related pain and its pharmacologic management in the patient with bone metastases. *Support Oncol* 2006; 4 (2, Suppl.1): 15-22
2. Mercadante S, Fulfaro F: Management of painful bone metastases. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(4): 308-314
3. Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, et al. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5S): S32-S46

MODALITÀ ORGANIZZATIVE IN PRESENZA DI DOLORE DIFFICILE

L'oncologo medico è tenuto a riconoscere ed affrontare in modo appropriato la presenza del dolore oncologico come sintomo frequente e ad elevato impatto sulla qualità di vita e le attività di vita quotidiana dei pazienti, anche nelle fasi precoci di malattia. In presenza di dolore difficile (vedi in queste Linee-Guida il paragrafo relativo ai “Fattori predittivi di dolore difficile”) e all’approssimarsi della fase terminale della malattia, “position papers” di AIOM, ESMO, ed ASCO suggeriscono l’interazione con l’equipe di cure palliative, che può essere progressivamente coinvolta in una modalità di intensità crescente, con un coordinamento flessibile, guidato dai sintomi e/o dalla fase di malattia. Questo approccio combinato, in cui la co-gestione è destinata, con l’andar del tempo, a divenire continuativa, è parte, dal punto di vista organizzativo, di quella “simultaneous care”, assolutamente necessaria, cioè di attenzione ai sintomi del paziente lungo tutta la storia naturale della malattia(1-3). Per verificare se l’intervento di un’equipe dedicata di cure palliative possa essere efficace nell’approccio al dolore oncologico, sono stati condotti numerosi studi originali, revisioni di letteratura e metanalisi. Purtroppo la maggior parte degli studi era di tipo osservazionale o semi-sperimentale, e di tale livello qualitativo degli studi originali hanno risentito anche le revisioni sistematiche effettuate. In generale, le difficoltà metodologiche proprie della ricerca in cure palliative sono state descritte in una revisione sistematica delle revisioni sistematiche sugli interventi di cure palliative prodotte dal Pain, Palliative, and Supportive Care (PaPaS) Group della Cochrane Collaboration. Sebbene le revisioni effettuate dal gruppo fossero di buona qualità, solo 2 delle 25 revisioni effettuate dava esito a evidenze forti, mentre da 23 revisioni emergevano evidenze di qualità debole, proprio per i problemi metodologici che affliggevano gli studi primari (4). Un metodo come il GRADE, che valuti, oltre che sull’appropriatezza del disegno, anche altri criteri (qualità, coerenza, applicabilità, rilevanza, precisione, pubblicazione, forza dell’associazione fra intervento ed outcome, gradiente dose-risposta, direzione degli effetti confondenti), può risultare più adatto a valutare studi di cure palliative (vedi paragrafo metodologico). Per quanto riguarda la difficoltà nel cercare i lavori concernenti l’impatto di un’equipe di cure palliative sul dolore da cancro, essa è stata provocata dal fatto che la valutazione dei modelli organizzativi riguardava sempre più di un outcome, e che quindi l’effetto sul dolore altro non era che uno dei diversi risultati. D’altra parte, una verifica di ipotizzata utilità di équipe di cure palliative è stata misurata in letteratura sulla globalità delle condizioni del paziente e non solo sul sintomo dolore, che in quel contesto era un outcome parziale di un intervento più ampio.

Pertanto, la nostra revisione sistematica di letteratura, integrata dalla ricerca manuale di lavori emersi nella bibliografia di altri lavori, ha trattenuto, dopo l’eliminazione dei lavori ritenuti non pertinenti: 16 revisioni sistematiche di letteratura, sulla valutazione di servizi dedicati di cure palliative, talora pubblicate con taglio diverso, ma spesso con valutazione, in gran parte, degli stessi lavori, e una metanalisi del 2003.

La revisione sistematica più mirata, ai fini del presente lavoro (5) ha indagato i metodi di implementazione della gestione del dolore in pazienti oncologici ospedalizzati. Sono stati rivisti i lavori relativi a 5 modalità di intervento: educazione di pazienti e professionisti, valutazione standardizzata routinaria del sintomo dolore (dolore come quinto segno vitale), audit periodico della gestione del dolore e feed-back al gruppo curante, utilizzo di sistemi computerizzati di supporto decisionale, e possibilità di ricorso per consulenze a livelli specialistici di intervento. La maggior parte degli studi era di piccole dimensioni e usava disegni quasi-sperimentali pre-post test. Le prime quattro modalità elencate avevano impatto esclusivamente in outcome intermedi o di processo, quali l’accresciuta soddisfazione dei pazienti, l’aumentata documentazione della intensità del dolore, un miglioramento delle attitudini e delle conoscenze infermieristiche. L’unica metodica in grado di avere un impatto sull’outcome principale, l’intensità del dolore dei pazienti, era la possibilità di collaborazione con servizi di cure palliative o di terapia del dolore. La revisione identificava tre lavori, due dei quali (la metanalisi e un lavoro originale) (6,7) riferiti a servizi di cure palliative, e uno studio (6) riferito a un servizio di terapia antalgica.

La metanalisi di Higginson (6) mostrava un beneficio dell’intervento di equipe di cure palliative sul dolore (odds ratio [OR]: 0.38, IC 95%: 0.23-0.64) su 13 studi, di cui 3 randomizzati e 10 quasi-

sperimentali. Era presente una sottostima dell'efficacia del gruppo di intervento, in quanto in due dei tre studi randomizzati la valutazione riguardava in realtà un nuovo modello di intervento palliativo: in ambedue i bracci, tutti i pazienti erano assistiti da team di cure palliative già attivi in quell'area, e di fatto veniva studiata solo l'innovazione di coordinamento sanitario o infermieristico, prima assente. Nel terzo studio randomizzato, la degenza di hospice era contigua a quella del reparto di controllo, e quando l'hospice era pieno, i pazienti in cure palliative venivano comunque ricoverati nel reparto tradizionale, nascendo così problemi di contaminazione e mancanza di omogeneità del servizio.

Il lavoro di Bostrom (7), studio di coorte su 75 pazienti oncologici riferiti consecutivamente al gruppo di cure palliative per problemi di dolore difficile, riportava un impatto favorevole sull'intensità del dolore dopo la consulenza ($p < .01$). La descrizione del paziente sul "controllo" del dolore era significativamente correlata con il senso di sicurezza e di continuità di cura che avevano sperimentato.

Nel lavoro di Manfredi (8), disegno pre/post su 45 pazienti afferiti al servizio di terapia antalgica di un Centro per il Cancro, emergeva come lo score medio di intensità del dolore si modificava da prima della consultazione del servizio a dopo, passando da 5.2 a 2.7 ($p < .05$) entro 24 ore dall'intervento farmacologico.

Nella più recente revisione sistematica, quella di Zimmermann e coll (9), che riferiva di un impatto limitato di servizi di cure palliative sul dolore, l'efficacia delle cure palliative era testata attraverso la valutazione di diversi end-point: soddisfazione del paziente e dei familiari, qualità della vita, sintomi, e risparmio di costi. Questa revisione prendeva in considerazione solo studi randomizzati, escludendo quelli semisperimentali. Di fatto, su 22 studi selezionati, solo 12 l'intervento era rappresentato da servizi dedicati di cure palliative, essendo negli altri costituito da interventi infermieristici, di counseling, di assistenza sociale, di coordinamento infermieristico o sociale, e di facilitazione. Inoltre, solo in 11 studi la popolazione era costituita esclusivamente, o almeno prevalentemente, da pazienti oncologici, sottogruppo di pazienti nel quale sta emergendo, in letteratura, la maggiore efficacia dell'intervento palliativo. Secondo Bruera (10), la definizione data dagli autori di servizi specialistici di cure palliative come "servizio di professionisti che coordina la cura per pazienti in fase terminale" consentiva loro di inserire "studi che avevano come intervento telefonate mensili o visite di controllo di infermieri di oncologia, un intervento di adattamento psicologico sui familiari. In tutti questi casi, però, il termine "cure palliative specialistiche multi professionali" è ovviamente inappropriato. Inoltre, tra i gruppi di controllo, in uno studio tutti i pazienti ricevevano cure hospice, in un altro vi era la consulenza telefonica con lo specialista di cure palliative, e in altri due i pazienti avevano accesso a programmi hospice e home care, cosicché in questi 4 studi la cura erogata al gruppo di controllo rispondeva pienamente alla definizione data dagli autori al servizio specialistico di cure palliative. In questa review si è assistito, paradossalmente, ad una selezione di lavori dal disegno intrinsecamente più adeguato di altri, ma che indagavano in realtà aspetti clinicamente diversi da quelli per i quali è poi emersa la revisione. Nonostante questi bias, su sei lavori che avevano come outcome il controllo del dolore, uno studio risultò positivo per il controllo dei sintomi e tre risultarono positivi per la riduzione del distress sintomatologico.

L'altra revisione sistematica più recente (11), effettuata con il metodo GRADE, ha rilevato forte evidenza a supporto di approcci di trattamento del dolore da cancro con FANS, oppioidi, radionuclidi, e radioterapia. La stessa revisione ha mostrato evidenza, anche se di grado meno forte, a supporto dei team multidisciplinari di cure palliative sul dolore da cancro. Nello studio erano riportate tre fra revisioni sistematiche e meta analisi, e una serie di lavori originali. Solo pochi studi nelle review esaminate riguardavano servizi dedicati di cure palliative, mentre il resto concerneva medici e infermieri non specialisti operanti in diversi assetti assistenziali. Uno sviluppo del lavoro di Lorenz è rappresentato dagli standard basati sull'evidenza per la gestione del dolore da cancro, nel quale gli Autori affermano che un fattore di qualità è rappresentato dalla continuità della gestione del dolore attraverso i diversi assetti assistenziali, il cui possibile indicatore è rappresentato dalla dose di oppioide mantenuta invariata in tutti i cambiamenti di "nodo" clinico-organizzativo della rete assistenziale (12).

In presenza di dolore difficile da cancro, è raccomandata l'interazione con un'equipe di cure palliative?

R28. In presenza di dolore difficile da cancro, l'interazione con un'equipe di cure palliative può trovare indicazione

Raccomandazione Positiva Debole

1. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. *Tumori* 2009, in press.
2. Cherny NI, Catane R, Kosmidis P; ESMO Taskforce on Supportive and Palliative Care. ESMO takes a stand on supportive and palliative care. *Ann Oncol.*2003;14:1335-1337
3. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative Cancer Care a Decade Later: Accomplishments, the Need, Next Steps--From the American Society of Clinical Oncology *J Clin Oncol.* 2009; 27(18): 3052-3058
4. Wee B, Hadley G, Derry S. How useful are systematic reviews for informing palliative care practice? Survey of 25 Cochrane systematic reviews. *BMC Palliat Care.* 2008; Aug 20;7:13
5. Goldberg GR, Morrison RS. Pain management in hospitalized cancer patients: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(13):1792-1801
6. Higginson IJ, Finlay IG, Goodwin DM, et al. Is there evidence that palliative care teams alter end-of-life experiences of patients and their caregivers? *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(2): 150-168
7. Boström B, Sandh M, Lundberg D, et al. Cancer patients' experiences of care related to pain management before and after palliative care referral. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004; 13(3): 238-245
8. Manfredi PL, Chandler S, Pigazzi A, et al. Outcome of cancer pain consultations. *Cancer* 2000; 89(4): 920-924
9. Zimmermann C, Riechelmann R, Krzyzanowska M, et al. Effectiveness of specialized palliative care: a systematic review. *JAMA.* 2008; 299(14): 1698-1709
10. Bruera E. Studying the effectiveness of palliative care. *JAMA.* 2008; 300(9):1022-1023
11. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008; 148(2):147-159
12. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008; 26(23): 3879-3885

RADIOTERAPIA PALLIATIVA

La radioterapia somministrata con intento palliativo ha generalmente un notevole impatto sul carico di lavoro di un dipartimento di radioterapia oncologica, arrivando a rappresentare anche il 40% di tutti i trattamenti. Oltre al controllo dei sintomi, la radioterapia palliativa ha le finalità di controllo di malattia e miglioramento della qualità di vita del paziente, pur non essendoci i presupposti per la guarigione, specie nei pazienti anziani (1). Sebbene le metastasi ossee dolenti rappresentino la causa più comune di questi trattamenti, in circa 2/3 dei casi viene impiegata nella gestione di altri sintomi. La tecnica radioterapica generalmente utilizzata prevede uno schema di “ipofrazionamento” che, come suggerisce il nome stesso, consiste nel somministrare una dose per frazione (generalmente 3-8 Gy) maggiore rispetto a quella impiegata nel frazionamento convenzionale, con un numero totale di frazioni minore (2).

Metastasi cerebrali

Le metastasi cerebrali sono una condizione piuttosto frequente nella storia naturale di molti tumori, rappresentando circa il 15% di tutte le manifestazioni neoplastiche a carico del Sistema Nervoso Centrale. I sintomi legati alla presenza di tali localizzazioni derivano dall'effetto massa sull'encefalo, con fenomeni soprattutto di tipo compressivo per lo sviluppo di edema circostante. I sintomi di esordio possono essere riconducibili a cefalea, deficit neurologici focali, fenomeni convulsivi. Nell'ambito delle opzioni disponibili per la palliazione della patologia intracranica, la radioterapia stereotassica frazionata viene impiegata nel caso di metastasi di dimensioni inferiori a 3-4 cm e numero non superiore a 3. E' da notare che i maggiori dati della letteratura derivano da studi di radiochirurgia impiegata come trattamento esclusivo con dosaggi compresi fra 20 e 25 Gy; in seduta unica; invece, per quanto concerne il trattamento stereotassico frazionato, sono riportati frazionamenti che variano tra 6 Gy in 4-5 frazioni a 10 Gy in 3-4 frazioni (3,4). Nei pazienti a termine e nel caso di localizzazioni multiple la scelta di elezione è l'irradiazione panencefalica. Il trattamento standard, secondo gli studi di fase III del RTOG, prevede una dose giornaliera di 3 Gy in 10 frazioni fino ad una dose totale di 30 Gy. Nei pazienti a prognosi più sfavorevole per condizioni generali e neurologiche, la tendenza è quella di utilizzare dosi concentrate in un breve arco di tempo: in questi casi viene accettato un trattamento che preveda una dose totale di 20 Gy somministrata in 5 frazioni di 4 Gy (5,6).

Compressioni midollari

La compressione midollare metastatica è una delle più temibili complicanze dei tumori che, se non trattata tempestivamente, può essere causa di un inesorabile e drammatico peggioramento della qualità di vita. Nella sua evoluzione è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa ingravescente a cui si associano deficit motori e sensoriali ed incontinenza sfinterica. La principale sede di localizzazione è il rachide dorsale (60-80%), seguito dal lombosacrale (15-30%) e quindi da quello cervicale (<10%). Per quanto riguarda i frazionamenti adottati in radioterapia, i dati della letteratura hanno mostrato la pari efficacia terapeutica dei trattamenti “short-course” rispetto ai frazionamenti convenzionali (7,8). Alle stesse conclusioni è giunto lo studio italiano multicentrico di fase III che ha confrontato un regime di ipofrazionamento (8 Gy ripetuti dopo una settimana, per un totale di 16 Gy) rispetto ad un frazionamento tipo “split-course” (5 Gy x 3 giorni, poi dopo 4 giorni di intervallo 3 Gy x 5 giorni) (9).

Tumori testa-collo

Nell'ambito dei tumori del distretto cervico-cefalico, l'impiego della radioterapia con finalità palliativa riguarda essenzialmente il trattamento di segni e sintomi quali dolore, sanguinamento, ulcerazione e ostruzione. Il problema maggiore si presenta nel caso di pazienti già radiotrattati in sede vicina alla recidiva oppure alla nuova neoplasia. Contrariamente ad altri tumori e altre sedi anatomiche, la dose per una palliazione è classicamente considerata quella di 50 Gy in 5 settimane. Tuttavia, sono stati effettuati anche studi che impiegavano frazionamenti alterati. La casistica più ampia deriva da uno studio indiano nel quale è stata impiegata una dose totale di 20 Gy in 5 frazioni

per malattie avanzate o incurabili (10). Per quanto concerne i ritrattamenti, degno di nota è uno studio di radioterapia iperfrazionata “short-term” che prevedeva 1 Gy in frazione singola bigiornaliera fino ad una dose totale di 16 Gy (11). Nello studio di fase II denominato “QUAD SHOT”, il trattamento palliativo ipofrazionato accelerato prevedeva una DFT di 14 Gy somministrati in 4 frazioni, erogate due volte al giorno, per due giorni consecutivi; tale regime veniva ripetuto per un ciclo ulteriore dopo quattro settimane di intervallo, se non vi era progressione tumorale, per un massimo di tre cicli (12).

Sindrome della vena cava superiore

Questa sindrome, provocata dalla occlusione dell'omonima vena, rappresenta una delle poche emergenze in campo radioterapico e può presentarsi clinicamente con dispnea, tosse, turgore dei vasi del collo e degli arti superiori, presenza di reticoli venosi sulla parete toracica, edema del volto. Il trattamento prevede diverse strategie, ma per quanto concerne la radioterapia sono state suggerite due e quattro frazioni rispettivamente da 4 Gy e 3 Gy seguite nei pazienti responsivi da 15/10 frazioni da 2/3 Gy. Circa il frazionamento, può essere utilizzato un frazionamento convenzionale con una dose totale di 50 Gy in frazioni di 2 Gy per cinque settimane o schemi di ipofrazionamento con dosi per frazione di 4-10 Gy per dosi complessive rispettivamente di 40-10 Gy in 1-4 sedute per settimana o in seduta unica (13). Una volta posta l'indicazione ad una radioterapia palliativa nel NSCLC è indispensabile effettuare una stima quanto più accurata della possibile sopravvivenza, in modo da trattare con schemi ipofrazionati i soggetti la cui aspettativa di vita è inferiore ai 6-9 mesi, riservando schemi più protratti e dosi maggiori a quei pazienti con aspettativa di vita che supera i 12 mesi.

Trattamenti emostatici

L'impiego della radioterapia palliativa nei pazienti neoplastici in stadio avanzato che presentano sanguinamento ha come finalità il controllo del sintomo al fine di migliorare la qualità di vita senza impattare sulla prognosi infausta. Sulla base del tempo di insorgenza dalla irradiazione, l'emostasi radio-indotta può essere definita “short-term” se avviene entro 7-10 giorni direttamente da processi fisiopatologici della massa tumorale irradiata, oppure “long-term” se avviene entro 30-60 giorni direttamente da processi fisiopatologici dei tessuti sani peritumorali irradiati. Nell'emofioe da tumore polmonare, l'ipofrazionamento con dosi singole mono-settimanali (6-8 Gy, 1 volta alla settimana per 2-3 settimane) o concentrato in poche sedute continuative (4 Gy x 5 frazioni a settimana) appare come lo schema più seguito. L'impiego di frazionamenti in dosi singole elevate si è dimostrato ugualmente efficace rispetto ai frazionamenti in 10 sedute (30 Gy) con isotossicità (14,15). Nei pazienti con sanguinamento da tumore del retto, della vescica o della cervice uterina, il controllo del sintomo si ottiene col frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die). Tuttavia, in letteratura figurano diversi studi in cui sono stati impiegati schemi di ipofrazionamento che hanno dato buoni risultati nel controllo dell'ematuria e del dolore, come ad esempio una dose totale di 30-36 Gy somministrata in frazioni settimanali di 6 Gy nelle neoplasie vescicali (16,17). In generale, l'orientamento dei clinici è rivolto verso i frazionamenti con dosi singole elevate. Nella pratica assistenziale, il ricorso alla radioterapia nel controllo del sanguinamento dovrebbe essere scelto quando altri sussidi emostatici hanno fallito o quando altri sintomi devono essere controllati da dosi palliative di radiazioni ionizzanti.

Bibliografia

1. Donato V., Valeriani M., Zurlo A. Short course radiation therapy for elderly cancer patients. Evidences from literature review. *Oncol/Hematol* 2003; 45:305-311
2. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, et al. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007; 109: 1462-1470
3. Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, et al. Dose optimization and indication of linac radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 931-939

4. Nakayama H, Tokuuye K, Komatsu Y, et al. Stereotactic radiotherapy for patients who initially presented with brain metastases from non-small cell carcinoma. *Acta Oncol* 2004; 43: 736-769
5. Gaspar LE, Scott C, Murray K, et al. Validation of RTOG recursing partitioning analysis (RPA) classification of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 47: 1001-1006
6. American College of Radiology: ACR appropriateness criteria, pre-irradiation evaluation and management of brain metastases. American College of Radiology (Ed), 1105-1135, Reston (Va), USA, 2003
7. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003; 15: 352-354
8. Kachnic L, Lawrence B. Palliative single-fraction radiation therapy: how much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 786-788
9. Maranzano E, Bellavia R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358-3365
10. Comment on “Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study”. *Radiother Oncol* 71: 275-80, 2005
11. Scheiler UM, Andreopoulos D, Ammon J. Palliative radiotherapy in recurrent head-and-neck tumors by a percutaneous superfractionated treatment schedule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 65-68
12. Corry J, Peters L, Costa I, et al. The “QUAD SHOT”—a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck. *Radiat Oncol* 2005; 77: 137-142
13. Reinfuss M, Skolyszewski J, Kowalska T, et al. Palliative radiotherapy in asymptomatic patients with locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 709-715
14. Sundstrom S, Bremnes R, Assebo U, et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy x two fractions) in advanced non-small cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 801-810
15. Langendiik JA, ten Velde GP, Aaronson NK, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 149-155
16. Mc Laren DB, Morrey D, Mason MD. Hypofractionated radiotherapy for muscle invasive bladder cancer in the elderly. *Radiother Oncol* 1997; 43: 171-174
17. Jose CC, Price A, Norman A, et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with carcinoma of the bladder. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11: 330-333

RADIOTERAPIA ANTALGICA NELLE METASTASI OSSEE

La metastatizzazione scheletrica indica uno stato avanzato di malattia, molto frequente soprattutto per i carcinomi di prostata, mammella e polmone, responsabili da soli di circa l'80% delle metastasi ossee nei pazienti oncologici (1): tali alterazioni possono essere caratterizzate da una sintomatologia dolorosa progressivamente ingravescente con un impatto drammatico sulla qualità di vita del paziente.

Nella eziopatogenesi del dolore da localizzazione ossea della malattia neoplastica intervengono numerosi fattori; tuttavia, l'intero processo non è stato ancora ben definito. L'aumento degli impulsi nocicettivi trasmessi alle fibre del dolore è correlato ad una stimolazione indotta dal tessuto tumorale sulle terminazioni nervose sensitive; inoltre la presenza di tessuto infiammatorio perineoplastico produce l'attivazione e la liberazione di mediatori chimici ad azione edemigena; infine, è stata ipotizzata da parte delle stesse cellule tumorali la produzione di mediatori chimici ad azione nocicettiva ed in grado di innescare una attivazione osteoclastica (2).

Anche l'esatto meccanismo di palliazione del dolore in seguito a radioterapia non è del tutto chiaro. L'ipotesi più accreditata è che la morte delle cellule tumorali possa provocare una riduzione complessiva della lesione neoplastica con conseguente riduzione delle forze meccaniche che provocano il dolore: la morte delle cellule tumorali avverrebbe secondo varie modalità, quali la necrosi, l'apoptosi o un processo di autofagocitosi (3). Inoltre, è emerso che l'azione antalgica e la riduzione dell'infiltrazione neoplastica non si realizzerebbero contemporaneamente: la prima è un evento rapido ottenibile a basse dosi, legato alla risposta intracellulare mediata dal rilascio di enzimi lisosomiali ad azione antiedemigena ed antinfiammatoria; la seconda si realizza a dosi terapeutiche portando alla degenerazione delle cellule tumorali con successiva proliferazione di collagene, formazione di tessuto stromale e attivazione osteoblastica con formazione di tessuto osseo normale (4).

La rapidità e l'entità dell'effetto antalgico sono indipendenti dalle dimensioni della massa neoplastica, dall'entità del dolore iniziale e dalla radiosensibilità del tumore primitivo (5). Inoltre, l'efficacia del trattamento è equivalente sia nelle lesioni osteolitiche che in quelle osteoaddensanti, essendo indipendente dall'aspetto strutturale. La probabilità di risposta complessiva alla radioterapia oscilla fra il 75 e l'85% , con una risposta che può definirsi completa (sospensione degli analgesici e recupero della funzionalità) nel 30-50% dei casi. La mediana di durata della risposta varia da 11 a 29 settimane, con una assenza di ricaduta sintomatica nel 50-70% dei casi. Generalmente, il tempo di latenza dell'effetto è di quattro settimane, soprattutto per i tumori più radioresistenti. L'aumento del dolore che può insorgere dopo le prime applicazioni è causato dall'edema radioindotto e dall'eventuale compressione dei tessuti sani vicini che è maggiore per le lesioni estese e/o per dosi per frazione più elevate (6).

Per quanto concerne la tecnica di trattamento, si preferiscono utilizzare campi contrapposti per garantire una maggiore omogeneità della dose, anche se la colonna vertebrale può essere trattata con un campo diretto posteriore; le dimensioni dei campi di trattamento devono essere tali da includere la sede di malattia ed un margine appropriato, che corrisponde a 4 cm di osso apparentemente sano nella pelvi o nelle ossa lunghe, all'intera articolazione nelle superfici articolari, ad una vertebra sana adiacente da entrambi i lati della lesione nella colonna vertebrale (6). Sebbene la radioterapia sia considerata una efficace modalità terapeutica di palliazione nei pazienti affetti da ripetizioni ossee, non c'è ancora un consenso unanime sulla scelta dell'appropriato schema di frazionamento (7,8).

Il trial RTOG 7402 ha dimostrato che lo schema "short-course" in singola frazione di 8 Gy ha la stessa efficacia dello schema ipofrazionato nell'ottenere la remissione del dolore (9). Successivamente, sono stati condotti diversi studi per valutare l'efficacia e la tollerabilità della singola dose di 8 Gy rispetto agli schemi ipofrazionati, che però si sono dimostrati difficilmente confrontabili tra di loro a causa della eterogeneità dei gruppi esaminati.

Negli ultimi anni, la scelta del frazionamento viene effettuata con l'obiettivo di rispondere meglio alle esigenze cliniche e logistiche dei pazienti, soprattutto in un'ottica di preservazione della qualità di vita. In tal senso, un contributo fondamentale è stato portato dal Dutch Bone Metastasis Study

(10), uno studio randomizzato condotto su una popolazione di 1171 pazienti con metastasi ossee, sottoposti a radioterapia palliativa in singola frazione di 8 Gy o ad una dose totale di 24 Gy somministrata in 6 frazioni di 4 Gy. Attraverso la valutazione di vari parametri istologici radiologici e clinici, sono stati individuati diversi sottogruppi prognostici che si differenziavano per l'aspettativa di vita. Non è stata rilevata alcuna differenza nella palliazione del dolore, nella qualità di vita e negli effetti collaterali fra il monofrazionamento ed il trattamento ipofrazionato, nemmeno nel gruppo di pazienti a prognosi migliore. Per questi motivi, si sta ponendo sempre maggiore attenzione al trattamento in singola frazione che, a parità di efficacia clinica, consente alcuni vantaggi in termini di impegno per il paziente.

Il trial RTOG 9701 comparava l'efficacia della singola frazione di 8 Gy rispetto a 30 Gy in 10 frazioni di 3 Gy nel trattamento del dolore da metastasi ossee. Non ci sono state differenze statisticamente significative nella remissione parziale e completa del dolore e nella tossicità tardiva; nel gruppo degli 8 Gy è stata registrata una tossicità acuta più bassa ed una percentuale di ritrattamento significativamente più elevata (11).

Attualmente, viene presa come riferimento una recente review degli studi clinici pubblicati in letteratura sullo schema di frazionamento ottimale da impiegare nel trattamento delle metastasi ossee clinicamente sintomatiche (12). La revisione ha confermato che la risposta globale per il dolore era simile per le radioterapie con frazioni singole (FS) e quelle con frazioni multiple (FM) (58 vs 59%, rispettivamente); le risposte complete erano 23 vs 24%, senza differenze significative. Era però presente un trend che mostrava un accresciuto rischio per le FS in termini sia di fratture patologiche che di compressioni del midollo spinale ($p=.75$ e $p=.13$, rispettivamente). Anche la probabilità di necessità di ri-trattamento era 2.5 volte più elevata nel braccio con FS, in modo statisticamente significativo ($p<.00001$).

Inoltre, due metaanalisi (13,14) condotte su 5000 pazienti trattati nei vari studi hanno confermato una sostanziale equivalenza del monofrazionamento e del frazionamento multiplo per la palliazione iniziale del dolore; stessa incidenza degli effetti collaterali acuti con una tendenza favorevole al monofrazionamento; l'80% di miglioramento della sintomatologia dolorosa con il 30% di risposta completa; il 10% di ritrattamenti nel frazionamento singolo versus il 20% nel regime monofrazionato.

Pertanto, non esiste differenza nella efficacia della palliazione del dolore fra uno schema monofrazionato di 8 Gy e schemi ipofrazionati (400 cGy x 5 / 300 cGy x 10); sussiste, tuttavia, una differenza radiobiologica, poiché solamente le dosi più elevate sono in grado di attivare la ricalcificazione ossea.

Per quanto concerne il ritrattamento, cioè un trattamento radiante nella stessa sede a distanza di tempo, dai dati della letteratura è emerso che le percentuali di ritrattamento nei pazienti trattati con frazione singola sono considerevolmente superiori a quelle osservate nei pazienti sottoposti a trattamento in frazioni multiple: nello specifico, si andava dall'11-29% del monofrazionato allo 0-24% del multifrazionato. La necessità del ritrattamento è più frequente nei pazienti in migliori condizioni cliniche con una malattia metastatica limitata a partenza mammaria o prostatica e che abbiano una aspettativa di vita compresa fra 2 e 4 anni (15).

Al fine di scegliere lo schema di trattamento da utilizzare, può essere utile l'impiego di score prognostici di sopravvivenza, quale, ad esempio il Palliative Prognostic Score (PaP Score), un sistema che classifica i pazienti con malattia oncologica in fase avanzata sulla base dell'aspettativa di vita (16), così da poter scegliere l'approccio radiante più appropriato:

-in pazienti con malattia metastatica limitata e aspettativa di vita superiore ai 12 mesi: trattamento ipofrazionato in due settimane che permette un controllo locale di malattia;

-in pazienti con prognosi infausta, lesioni ossee sintomatiche localizzate e breve aspettativa di vita: trattamento monofrazionato che permette un rapido miglioramento del dolore ed una notevole riduzione della durata del trattamento a vantaggio della qualità di vita del paziente.

La radioterapia sintomatica delle metastasi ossee dolenti trova indicazione?

R29. La radioterapia sintomatica delle metastasi ossee dolenti deve essere effettuata

Raccomandazione Positiva Forte

Sono raccomandati approcci radioterapici ipofrazionati per il trattamento delle metastasi ossee dolenti nei pazienti con limitata attesa prognostica?

R30. In caso di limitata attesa prognostica, schemi radioterapici di ipofrazionamento sono comparabili, in termini di indice terapeutico, agli schemi convenzionali.

Raccomandazione Positiva Forte

Bibliografia

1. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, et al. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *Eur J Pain* 2002; 6: 323-330
2. Donato V, Montagna A, Musio D, et al. Radiotherapy in the symptomatic treatment of the oncological patients. *Anticancer Res* 1999; 19: 3375-3382
3. Rockhill JK. Advances in radiation therapy for oncologic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 270-275
4. Hoskin PJ, Stratford ML, Folkes LK, et al. Effect of local for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000; 355: 1428-1429
5. Allen KL, Johnson TW, Hibbs JJ. Effective bone irradiation as related to various treatment regimens. *Cancer* 1976; 37: 984-987
6. Folkmer U, Jarhult J, Wersall P, et al. A systematic overview of radiation therapy effects on skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620-633
7. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, et al. Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 88-90
8. Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated of painful bone metastases – an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004; 4:71
9. Tong D, Gillik L, Hendrickson FR, et al. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group *Cancer* 1982; 50:893-899
10. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101-109
11. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 :798-804
12. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-1436
13. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multi-fraction radiotherapy – a systematic review of randomized trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 345-352
14. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of bone metastases *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605
15. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, et al. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007; 109: 1462-1470
16. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1999, 17: 240-247

RADIOTERAPIA METABOLICA NELLE METASTASI OSSEE

In presenza di metastasi ossee diffuse, la radioterapia a fasci esterni dovrebbe essere somministrata su campi piuttosto ampi e quindi sarebbe gravata da effetti collaterali sistemici. In questi casi, la radioterapia metabolica, che consiste nella somministrazione di radionuclidi non sigillati per os o per via endovenosa rappresenta l'approccio terapeutico ottimale potendo la relativa selettività del radiofarmaco ridurre la potenziale tossicità del trattamento. I radiofarmaci, a seconda della tipologia di selettività, possono essere oncotropi se hanno una affinità specifica per il tessuto neoplastico, oppure osteotropi se si concentrano in sede perilesionale dove è presente maggiore apposizione di osso neoformato, e da qui irradiano il tessuto metastatico.

Per il trattamento delle metastasi ossee sono usualmente disponibili tre radiofarmaci osteotropi: ^{32}P , ^{89}Sr e ^{153}Sm .

Somministrato più frequentemente per iniezione endovenosa come sodio ortofosfato, il ^{32}P è stato introdotto nel trattamento del dolore da metastasi ossee da oltre cinquanta anni (1-3). Il rapporto fra la captazione dell'osso metastatizzato e quello normale è di 3:1-5:1. I tassi di risposta antalgica variano dal 59 al 93% nelle metastasi da carcinoma prostatico, dal 52 al 94% in quelle da carcinoma della mammella. La palliazione si manifesta nell'arco di 14 giorni con un range di 2-4 settimane; la durata media della risposta è di 2-4 mesi (4). Tuttavia, il ^{32}P è gravato da una discreta tossicità ematologica, dovuta all'alta energia delle particelle beta ed al basso rapporto osso sano/osso metastatico; la pancitopenia dose-dipendente si manifesta a 4-6 settimane dal trattamento, con una ripresa verso la 6^a-7^a settimana (5).

L' $^{89}\text{SrCl}$ viene iniettato per via endovenosa e rapidamente incorporato nella matrice ossea inorganica; l'uptake delle lesioni metastatiche è circa 10 volte superiore a quello dell'osso sano; la dose solitamente somministrata è di 4 mCi. Trova indicazione nelle metastasi ossee da carcinoma prostatico ormono-refrattario. Dall'analisi di due revisioni (6,7) sull'efficacia dell' $^{89}\text{SrCl}$ nella palliazione del dolore da metastasi ossee è emerso che la risposta completa è compresa fra il 14 e il 52%. La percentuale totale dei responders è in media del 76%, con una risposta parziale del 44%. L'effetto antalgico si manifesta dopo 4-28 giorni ed ha una durata media di 6 mesi, con un massimo di 15 mesi. Per quanto concerne il confronto fra radioterapia esterna e radioterapia metabolica con ^{89}Sr in pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico ormono-refrattario, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di risposta antalgica (6,8,9). Gli effetti collaterali dell' ^{89}Sr sono generalmente contenuti e reversibili; la tossicità ematologica a carico dei globuli bianchi e delle piastrine è di modica entità e non richiede, a differenza di quanto si verifica con l'impiego del ^{32}P , il supporto trasfusionale (7).

Il ^{153}Sm viene utilizzato come complesso derivato dalla chelazione con l'EDTMP formando il $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. È un complesso selettivo del tessuto scheletrico, somministrato per via e.v. solitamente alla dose di 1mCi/Kg, con un uptake nel tessuto osseo interessato dalle metastasi 5-7 volte superiore rispetto a quello del tessuto osseo normale. Può essere utilizzato nel trattamento di metastasi ossee osteoblastiche di qualunque tipo di primitività, sebbene generalmente venga impiegato nel carcinoma della prostata e della mammella. L'effetto antalgico tende a manifestarsi dopo 5-10 giorni e ad avere una durata non superiore ai 4 mesi (7). Tra gli effetti collaterali, si registra l'iniziale e transitoria esacerbazione del dolore simile a quella dei pazienti trattati con ^{89}Sr , ma una mielodepressione inferiore. Tre studi clinici randomizzati hanno valutato l'efficacia in rapporto a diversi dosaggi: la risposta è significativamente superiore nei pazienti trattati con dosi più elevate (10-12).

I dati della letteratura forniscono una evidenza che l' ^{89}Sr ed il $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ sono efficaci nella palliazione del dolore nei pazienti con metastasi ossee diffuse (13); tuttavia sono necessari ulteriori studi per chiarire l'efficacia di questi trattamenti nelle lesioni ossee metastatiche da carcinoma della mammella e del polmone. Per quanto concerne la scelta del radionuclide, il trattamento con ^{89}Sr potrebbe essere riservato ai pazienti con più lunga aspettativa di vita e con una buona riserva midollare, mentre potrebbe essere preferibile il ^{153}Sm nei pazienti con prognosi infausta a breve e con scarsa riserva midollare.

Una revisione della Cochrane Collaboration effettuata nel 2003 ha rilevato 4 trials clinici randomizzati (con 325 pazienti) che testavano il trattamento verso placebo. Era presente un effetto di modesta entità del trattamento fra 1 e sei mesi, e nessun effetto a 12 mesi. La leucocitopenia era significativamente presente nel braccio di trattamento (RR= 4.56, IC 95% 1.22-17.08). Gli autori concludevano che, sebbene vi sia una qualche evidenza che i radioisotopi possano dare sollievo al dolore per uno-sei mesi, essi possono anche provocare effetti collaterali, specie pancitopenia (14). In generale, il trattamento radiometabolico dovrebbe essere riservato ai pazienti con una aspettativa di vita di almeno 1 mese ed una adeguata riserva midollare (PLT>100000 e GB>2500); inoltre, il trattamento radiometabolico non è indicato se il dolore è dovuto a fratture patologiche o a compressioni midollari.

La terapia radio metabolica delle lesioni ossee dolenti multiple è raccomandata?

R.31 La terapia radio metabolica delle metastasi ossee dolenti multiple deve essere presa in considerazione, a seconda dell'istotipo del tumore primitivo, della prognosi, del performance status

Raccomandazione Positiva Forte

Bibliografia

1. Potsaid M, et al. Phosphorus 32EHDP clinical study of patients with prostate carcinoma and bone metastases. J Nucl Med 1976; 17: 548-549
2. Nair N, et al. Relative efficacy of P-23 and Sr-89 in palliation in skeletal metastases. J Nucl Med 1999;40: 256-261
3. Friedell HL, et al. The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with wide-spread metastases to bone. AJR 1950; 64: 559-575
4. Burnet NG, et al. Phosphorus 32 for intractable bony pain from carcinoma of the prostate. Clin Oncol 1990; 2: 220-223
5. Silberstein EB, et al. Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for the treatment of painful osseous metastases. Sem Nucl Med 1992; 22: 17-27
6. McEwan AJB. Palliation of bone pain. In: Murray IPC, EII PJ, eds. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. London, UK: Churchill Livingstone 1998: 1083-1099
7. Finlay IG, Mason MD, Shelley M, et al. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2005; 6: 392-400
8. Quilty PM, et al. A comparison of the effects of stronzium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostatic carcinoma. Radiother Oncol 1994; 31: 33-40
9. Oosterhof GO, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. Eur Urol 2003; 44: 519-526
10. Resche I, et al. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylene-phosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. Eur J Cancer 1997; 33: 1583-1591
11. Serafini AN, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo controlled clinical trial. J Clin Oncol 1998; 16: 1574-1581
12. Sartor O, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. Urology 2004; 63: 940-945
13. Damerla V, et al. Recent developments in nuclear medicine in the management of bone metastases: a review and perspective. Am J Clin Oncol 2005; 28: 513-520
14. Roque M, Martinez-Zapata MJ, Alonso-Coello P, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD003347

INTERVENTI ANTALGICI INVASIVI

Nonostante l'applicazione delle procedure previste dall'OMS, il 3-20% dei pazienti con cancro non ottiene un adeguato controllo del dolore (1), e per tale motivo è stata proposta una modifica della scala analgesica, suggerendo l'introduzione di un 4° e 5° scalino (2). Ciò che emerge dalla valutazione di studi e di review (3) è la necessità di definire le indicazioni, i pazienti candidabili, ed il grado di tollerabilità a metodiche invasive. Le correnti indicazioni al trattamento invasivo, esclusa la neurolisi del plesso celiaco e dei nervi splanchnici, sono la persistenza di un dolore refrattario ai trattamenti sistemici e/o la manifestazione di effetti collaterali non tollerabili.

Eidelman (4) sostiene che la carenza di studi randomizzati e controllati è determinata dalla mancanza di indicazione e di appropriata selezione dei pazienti. L'intervento è, infatti, proposto quando la terapia sistemica fallisce, scade il livello di qualità della vita per la presenza di effetti collaterali intollerabili o inadeguata analgesia, si riduce l'aspettativa di vita.

Dal punto di vista metodologico, si ribadisce che il "gold standard" per la valutazione degli interventi in ambito sanitario è considerato lo studio controllato randomizzato (5) e che studi clinici con meno di 10 pazienti vanno esclusi dalle analisi per mancanza di credibilità (6).

Già in passato si evidenziava, in questo ambito, l'assenza di studi comparativi significativi e la mancanza di criteri omogenei di reclutamento dei pazienti, di misurazione del dolore, di rilevazione della durata ed incidenza dello stesso.

Ancora oggi, però, compaiono in letteratura studi (7) con casistiche limitate a poche unità di pazienti, non statisticamente significativi (6) in cui gli autori affermano che "... il sostegno a questa tecnica è ampiamente empirico, gli effetti a lungo termine non sono dimostrati, non esiste un algoritmo...".

Anche Mercadante (8) evidenzia come, nonostante il dolore neuropatico ed osseo monolaterale costituissero una indicazione alla cordotomia cervicale percutanea, non fossero comprovati sufficientemente negli studi presenti in letteratura la persistenza dell'efficacia analgesica, a fronte della recidiva del dolore in altre sedi e della comparsa di gravi complicanze.

Nel complesso, si può affermare che si tratta di studi metodologicamente eccezionabili, che non forniscono evidenze sostenibili e sono fortemente intrise di rischi di errori.

1. Oppioidi e/o anestetici locali intrarachidei

Ballantyne e Carwood (9) nella loro review, in cui confrontavano il grado di efficacia della somministrazione intraventricolare di oppioidi rispetto a quella epi- e sub-durale, in assenza di studi rispondenti ai criteri di selezione (studi randomizzati, doppio cieco, cross over) erano ricorsi a valutare studi di minore rigore metodologico (non randomizzati, senza gruppo di controllo) (10).

La valutazione degli outcomes primari (efficacia analgesica, effetti collaterali, problemi tecnici del sistema infusione), nella maggior parte degli studi, non aveva attendibilità/consistenza; mancavano strumenti oggettivi di valutazione dell'intensità del dolore, mancava talvolta la distinzione tra effetti collaterali transitori e protratti, con evidente diverso impatto nei confronti della terapia considerata. Le conclusioni riportavano che il trattamento epi- e sub-durale con oppioidi è efficace, ma può essere complicato da numerosi problemi tecnici.

L'unico studio randomizzato e controllato (10) presentava quale outcome primario il numero di pazienti con riduzione del dolore, mentre mancava ogni riferimento alla qualità di vita dei pazienti. Vari commenti critici sono stati sollevati (11) in riferimento alla definizione di dolore resistente e alla possibilità di effettuare un crossover tra i due bracci di confronto, in caso di inefficacia della terapia. Il disegno dello studio permetteva infatti, in corso dello stesso, il crossover dei singoli pazienti: ciò determinava una alterazione della composizione dei due gruppi, con diluizione e concentrazione artificiale del campione. In generale, la qualità delle prove sull'efficacia degli oppioidi rachidei è bassa, con dati poco credibili, e vi è necessità di ulteriori studi per definire stime affidabili sugli effetti positivi e negativi della terapia

2. Neurolisi del plesso celiaco

Lo studio randomizzato, controllato in doppio cieco di Wong (12) ha testato l'ipotesi che la neurolisi del plesso celiaco (NPC) (1° braccio) migliori il controllo del dolore rispetto ai soli

oppioidi + “placebo” (2° braccio), con follow up sino ad un anno. Sono stati considerati quali outcomes l'intensità del dolore (con la NRS – 11 punti) ed altre caratteristiche dello stesso (sede, qualità, tempo), la qualità della vita con Functional Assessment of Cancer Therapy – Pancreatic cancer (FACT – PA), il consumo di oppioidi, gli effetti collaterali e la sopravvivenza. E' emerso che la NPC migliora il controllo del dolore da cancro del pancreas, rispetto agli oppioidi sistemici, sia nella valutazione a breve termine ($p < 0.005$: effetto immediato della neurolisi), sia nel controllo a lungo termine ($p = 0.003$: in taluni casi sino al decesso), anche se frequentemente anche nel braccio sperimentale si osservava l'utilizzo di oppioidi. L'analisi dei dati non differiva, né presentava significatività statistica tra i due bracci per quanto riguarda la qualità di vita (a breve: $p < 0.001$ in entrambi) e a lungo termine ($p = 0.59$), non differiva per il consumo di oppioidi ($p = 0.93$) e la durata della sopravvivenza. Per quanto riguarda la neurolisi del celiaco, la qualità delle prove è moderata, con discreto grado di confidenza nei risultato; ulteriori studi possono confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto.

3. Neurolisi chimiche e fisiche

Non è stata reperita in letteratura alcuna revisione, metanalisi o studio randomizzato e controllato sull'utilizzo di metodiche neurolesive nei pazienti oncologici con dolore in fase avanzata di malattia quali la cordotomia cervicale percutanea, la termocoagulazione – alcolizzazione - fenolizzazione del 5° o 9° nervo cranico, la fenolizzazione intratecale della cauda.

Candido e Stevens (13) riportano nella loro pubblicazione 4 casi di pazienti sottoposti a neurolisi intratecale della cauda. Affermano che non vi sono studi controllati ma solo “case reports” ed osservazioni di esperienze cliniche, enfatizzando la necessità di un appropriata selezione di pazienti e di tecnica.

La qualità delle prove in questo ambito è molto bassa.

Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia é raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?

R32. La somministrazione dei farmaci per via rachidea non dovrebbe essere utilizzata come terapia di prima linea, ma essere riservata come terapia per il dolore difficile di casi selezionati

Raccomandazione Negativa Debole

Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatica o delle strutture viscerali celiache é raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?

R33. La neurolisi del celiaco deve essere presa in considerazione

Raccomandazione Positiva Debole

Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia é raccomandabile l'esecuzione di una neurolesione chimica o fisica?

R34. Le neurolisi chimiche o fisiche non devono di norma essere effettuate

Raccomandazione Negativa Forte

Bibliografia

1. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995; 63: 65-76
2. Riley J, Ross JR, Gretton SK, et al. Proposed 5-step World Health Organization analgesic and side effect ladder. Eur J Pain Suppl, 2007; 1: 23-30
3. Zuurmond WW; Perez RS; Loer SA. New aspects in performing interventional techniques for chronic pain.. Curr Opin Support Palliat Care 2007; 1: 132-136

4. Eidelman A, White T, . Interventional therapies for cancer pain management: important adjuvants to systemic analgesics. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:753-760
5. Advisory Group on Health Technology Assessment. *Assessing the Effects of Health Technologies*. London: Department of Health, 1992
6. Moore RA, Gavaghan D, Tramer MR, et al. Size is everything-large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998; 78: 209–216
7. Hong D; Andrén-Sandberg A.: Punctate midline myelotomy: a minimally invasive procedure for the treatment of pain in inextirpable abdominal and pelvic cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2007; 33: 99-109
8. Mercadante S Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*, 1997; 69: 1-18
9. Ballantyne JC, Carwood CM: Comparative efficacy of epidural, subarachnoid and intracerebroventricular opioids in patients with pain due in cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25; (2): CD005178.
10. Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 1; 20: 4040-4049
11. Ripamonti C, Brunelli C. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol*. 2003;21: 2801-2802
12. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life and survival in patients with unresectable pancreatic cancer. *JAMA* 2004; 291: 1092-1099
13. Candido K, Stevens RA: Intrathecal neurolytic blocks for the relief of cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 407-428

Il trattamento delle metastasi ossee

L'approccio palliativo alle metastasi ossee sta radicalmente cambiando negli ultimi anni: il dolore, il peggioramento della qualità di vita e i deficit funzionali presenti in questo setting di pazienti, hanno aumentato l'attenzione della comunità scientifica verso tale problematica.

• **Chirurgia Ortopedica**

La chirurgia ortopedica delle metastasi del bacino trova indicazione solo in particolari casi: lesioni facilmente aggredibili, che non hanno risposto a nessun altro trattamento o quando la rapida progressione rende difficile il controllo dei sintomi e del dolore. Suscettibili di intervento chirurgico sono le lesioni della regione acetabolare o sovracetabolare, normalmente sottoposte ad elevati carichi; la regione iliaca-sacrale e dell'anello pelvico anteriore andrebbero invece trattate con terapie locoregionali differenti dalla chirurgia(1). Nei casi di lesione al bacino con elevato rischio di frattura patologica la cementoplastica potrebbe conferire maggiore stabilità alla regione.

L'approccio chirurgico delle lesioni degli arti trova indicazione in caso di frattura patologica. Lo scopo, in questo caso, è la stabilizzazione del segmento fratturato. A tal fine vengono utilizzati chiodi endomidollari bloccati con viti trasverse che aumentano la tenuta su tutti i piani, rendono più veloce il recupero funzionale diminuendo le complicanze legate alla metodica. Nei casi in cui le lesioni interessino sedi epifisarie o meta epifisarie, come il collo del femore o quello dell'omero, vengono utilizzate endoprotesi convenzionali cementate, in sostituzione del tratto fratturato(2).

• **Radiologia interventistica**

L'ablazione ossea rappresenta un'interessante alternativa nei pazienti con dolore resistente o intolleranti agli altri trattamenti.

- L'ablazione alcolica è stata la prima tecnica ablativa usata con successo, fornendo nel 73% dei casi un miglioramento dei sintomi(3). Si basa sull'iniezione all'interno del tumore di alcol assoluto, il quale, determinando disidratazione cellulare ed ischemia, causa la necrosi del tessuto tumorale.

- L'ablazione con radiofrequenza, metodica relativamente più recente, sembra in grado di controllare il dolore nel 95% dei casi(4,5). E' basata sul passaggio all'interno della lesione tumorale di una corrente (frequenza 460 KHz) che produce un effetto termico; l'alta temperatura (60-100°C per 5-10 minuti) causa un danno immediato ed irreversibile alle cellule. La radiofrequenza può essere utilizzata per varie localizzazioni, comprese le lesioni spinali. Le piccole lesioni potrebbero essere completamente eradicato. Quando vengono trattate lesioni molto grandi, è sufficiente trattare l'interfaccia tumore-periostio per ottenere il controllo del dolore. Una recente evoluzione della radiofrequenza è la radiofrequenza mediata dal plasma. Tale tecnica permette di ottenere una decompressione del canale spinale prima di iniettare il cemento con la vertebroplastica; inoltre, diversamente dalla radiofrequenza classica, causa necrosi del tessuto anche a basse temperature (6).

- La crioblazione e l'ablazione con ultrasuoni ad alta intensità hanno evidenziato una buona capacità nel controllare il dolore da metastasi ossea (7,8). La crioblazione è una metodica basata sulle basse temperature (oltre -20°C), le quali producono morte cellulare per denaturazione delle proteine. L'ablazione con ultrasuoni ad alta intensità è una metodica reintrodotta recentemente nella pratica clinica: il trasduttore produce ultrasuoni ad alta intensità (1-20MHz di frequenza), i quali producono un'energia meccanica che nei tessuti si trasforma in energia termica.

Nelle lesioni a rischio di frattura patologica, la combinazione di ablazione ossea e cementoplastica permette di ottimizzare l'effetto antalgico e migliorare la stabilizzazione della colonna.

Il trattamento delle lesioni spinali metastatiche

• **Chirurgia**

Il dolore resistente agli altri trattamenti rappresenta una delle indicazioni alla chirurgia delle lesioni secondarie spinali. Gli obiettivi della tecnica chirurgica sono la decompressione neurologica, la stabilizzazione anatomica e la ricostruzione anatomica della colonna, al fine di migliorare la funzionalità neurologica e ridurre il dolore (9). L'approccio chirurgico dipende dal sito della

lesione, dalla presenza di deficit neurologici e dalla presenza-assenza di stabilità della colonna. Nel modello di Weinstein il corpo vertebrale è suddiviso in IV classi a cui corrispondono differenti localizzazioni anatomiche della lesione metastatica (10). La zona I include i processi spinosi delle parti interarticolari e la facetta superiore, la zona II comprende la facetta articolare superiore, il processo trasverso, e il peduncolo dal livello che parte dalla sua giunzione con il corpo vertebrale. La zona III comprende i tre quarti anteriori del corpo vertebrale e la zona IV il quarto posteriore del corpo vertebrale. Le zone I e II vengono trattate con l'approccio chirurgico posteriore o posterolaterale, la zona III con l'approccio anteriore, mentre la zona IV richiede un approccio combinato anteriore e posteriore. Nei casi in cui le lesioni siano confinate alla lamina o al processo spinoso è indicato un approccio posteriore con laminectomia decompressiva (9).

- **Radiologia interventistica**

La vertebroplastica, o cementoplastica, rappresenta una alternativa meno invasiva rispetto alla chirurgia nel trattamento delle lesioni spinali maligne. Con questa metodica, cemento osseo viene inserito nel corpo vertebrale sede della metastasi, al fine di stabilizzare la colonna vertebrale e ridurre il dolore. I dati di letteratura sembrano infatti sottolineare come il 73%-97% dei pazienti abbia un miglioramento del controllo del dolore dopo vertebroplastica (11,12). Il rischio della procedura è legato allo stravasamento del cemento al di fuori del corpo vertebrale, che tuttavia diverrebbe clinicamente significativo solo raramente (13). Allo scopo di migliorare l'efficacia della vertebroplastica, alcuni Autori hanno valutato l'associazione con la radio-frequenza o con il debulking tumorale. Non essendo sufficienti i dati disponibili in letteratura, le associazioni vertebroplastica e radiofrequenza o vertebroplastica e debulking dovrebbero essere considerate esclusivamente nell'ambito di protocolli di ricerca, finalizzati ad una chiara definizione del ruolo che potrebbero rivestire nella pratica clinica.

La cifoplastica, una variante della vertebroplastica, prevede l'introduzione di cateteri a palloncino all'interno del corpo vertebrale, con l'obiettivo di espanderlo prima di inserire il cemento. In questo modo, iniettando il cemento a bassa pressione, si limiterebbe il danno da eventuale stravasamento (14).

Le due tecniche, vertebroplastica e cifoplastica, sono indicate nei pazienti con metastasi ossee osteolitiche (in particolare nei segmenti sottoposti a carico) e nel dolore da frattura patologica vertebrale. Infezioni locali, fratture instabili e disturbi della coagulazione sono da considerarsi controindicazioni assolute all'uso delle due metodiche. La possibilità di sottoporre il paziente a tali procedure andrebbe attentamente valutata qualora siano presenti tessuto tumorale nel canale vertebrale, distruzione dei peduncoli e delle faccette articolari, od importante schiacciamento del corpo vertebrale.

Il trattamento dell'occlusione intestinale

L'occlusione intestinale rappresenta una complicanza frequente nei tumori del distretto gastrointestinale e nei tumori a partenza dalla pelvi. In letteratura la frequenza varia dal 5% al 42% nei tumori ovarici e dal 4% al 24% nei tumori del colon-retto. I meccanismi fisiopatologici principali sono l'occlusione estrinseca (per compressione), intrinseca (massa intraluminale), intramurale (lesione intramurale tipo litite plastica) o funzionale (infiltrazione dei nervi o dei muscoli, neuropatia paraneoplastica). I sintomi clinici principali sono il vomito ed il dolore colico.

I dati presenti in letteratura nei pazienti in stadio avanzato di malattia e occlusione intestinale, non sembrano dirimenti circa il ruolo della chirurgia palliativa (15). La chirurgia potrebbe essere presa in considerazione nei casi di ostruzione meccanica qualora, trascorse 48-72 ore dal posizionamento del sondino naso gastrico, non si sia ottenuto sollievo dai sintomi. La letteratura sembra tuttavia sottolineare come la mortalità operatoria nei pazienti con tumore avanzato sia alta (9-40%) sottolineando come la scelta chirurgica vada attentamente ponderata. A questo proposito alcuni Autori ritengono che i criteri prognostici possano essere assunti come guida per la scelta dell'intervento chirurgico. La Tabella 14 riporta le controindicazioni all'approccio chirurgico.

Bibliografia

1. Wunder JS, Ferguson PC, Griffin AM et al: Acetabular metastases: planning for reconstruction and review of results. Clin Orthop 2003; 415s: 187-197

2. Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ et al: Metastatic disease of the femur: surgical treatment. Clin Orthop 2003; 415s: 230-244
3. Cotten A, Demondion X, Boutry N, et al: Therapeutic percutaneous injections in the treatment of malignant acetabular osteolyses. Radiographics 1999;19:647-653
4. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. J Clin Oncol 2004;22:300-306
5. Gangi A, Basile A, Buy X, Alizadeh H, Sauer B, Bierry G. Radiofrequency and laser ablation of spinal lesions. Semin Ultrasound CT MR 2005;26:89-97
6. Georgy B, Wong W. Plasma-mediated radiofrequency ablation assisted percutaneous cement injection for treating advanced malignant vertebral compression fractures. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28:700-705
7. Callstrom M, Atwell T, Charboneau J, et al. Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation-prospective trial interim analysis. Radiology 2006;241:572-80.
8. Catane R, Beck A, Inbar Y, et al. MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases--preliminary clinical experience. Ann Oncol 2007; 18:163-167
9. Klimo P Jr, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. Oncologist 2004;9:188-196
10. Weinstein JN. Surgical approach to spine tumors. Orthopedics 1989;12:897-905
11. Lee B, Franklin I, Coombes C et al: The efficacy of percutaneous vertebroplasty for palliation of pain in vertebral metastases associated with solid malignancies. J Clin Oncol 2009; 27 (suppl; abs e20670).
12. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, et al. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. J Clin Oncol 2002; 20: 2382-2387
13. Mousavi P, Roth S, Finkelstein J, et al. Volumetric quantification of cement leakage following percutaneous vertebroplasty in metastatic and osteoporotic vertebrae. J Neurosurg 2003; 99:56-59
14. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ et al: Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. Spine (Phila Pa 1976) 2006; 31:1983-2001
15. Ripamonti C, Twycross R, Baines M et al: Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Supp Care Cancer 2001; 9: 223-233

Tabella 14. Controindicazioni all'approccio chirurgico in caso di occlusione intestinale

Assolute	Relative
Laparotomia recente che ha escluso possibili ulteriori interventi di chirurgia correttiva	Metastasi extraaddominali, con sintomi di difficile controllo (esempio: dispnea)
Pregresso intervento chirurgico con evidenza di diffusione metastatica addominale	Diffusione extraaddominale tumorale massiva asintomatica
Coinvolgimento dello stomaco prossimale	Performance status scadente
Carcinomatosi addominale (con disturbi della motilità)	Stato nutrizionale scadente (esempio: basso livello di albumina, calo ponderale/cachessia, bassa conta linfocitica)
Masse addominali diffuse e palpabili	Età avanzata associata a cachessia
Ascite massiva, con rapido ripristino dopo drenaggio	Pregresso trattamento radiante sull'addome o la pelvi

Da Ripamonti et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. (Ref.15)

NUOVI FARMACI

Lo sviluppo di nuovi farmaci nel trattamento del dolore da cancro rappresenta un'area di particolare interesse per la ricerca scientifica. Non esistendo dati di letteratura sufficienti all'elaborazione di linee guida, è stata eseguita una revisione di letteratura allo scopo di analizzare i principali filoni di ricerca scientifica presenti nel campo del trattamento del dolore cancro-correlato.

Due appaiono i principali presupposti alla base dello sviluppo di protocolli di ricerca clinica in questo setting di pazienti. In primo luogo il progresso della neurofisiologia nella conoscenza della patogenesi del dolore ha portato al riconoscimento dei meccanismi di trasduzione del segnale doloroso a livello cellulare, ed al riconoscimento dei target recettoriali su cui agiscono i farmaci oppioidi. In secondo luogo il progresso delle tecnologie biomediche ha permesso di sviluppare nuove modalità di somministrazione dei farmaci.

Al primo filone appartengono gli studi basati sui meccanismi biochimici di trasduzione del segnale a livello cellulare.

Ziconotide

Lo Ziconotide, un peptide originariamente scoperto in un cono di lumaca marina, è una molecola capace di bloccare selettivamente i canali del calcio di tipo N: tali canali sono tra i principali responsabili della modulazione del dolore a livello del midollo spinale. Da una revisione di letteratura sono stati evidenziati tre studi randomizzati e una metanalisi che hanno confrontato l'efficacia dello Ziconotide verso il placebo(1-4). I dati sembrano sottolineare come lo Ziconotide sia un farmaco attivo nel dolore resistente ai trattamenti convenzionali; tuttavia presenta un ridotto profilo di tollerabilità aumentando, in maniera significativa rispetto al controllo, confusione mentale, sonnolenza e turbe della sensibilità.

Molteplici sono i nuovi farmaci bloccanti il canale del calcio che si trovano in una fase più precoce di sviluppo clinico.

Antagonisti del TRPV1 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1)

Gli antagonisti del TRPV1 rappresentano una nuova classe di molecole che potrebbe rivestire un ruolo nel trattamento del dolore, in particolare di tipo infiammatorio. I dati preclinici evidenziano come l'attivazione del TRPV1 attivi i canali del calcio e del sodio iniziando la cascata di eventi coinvolti nella depolarizzazione della membrana cellulare ed infine nella traduzione dell'impulso neuronale. L'attivazione del TRPV1 sembra in particolar modo sensibile allo stimolo del calore, all'acidità (ph <6) e alla capsaicina(5-6).

Antagonisti del recettore AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor)

Il recettore AMPA, un recettore ionotropico transmembrana non-NMDA per il glutammato che media la trasmissione sinaptica veloce verso il sistema nervoso centrale, sembra correlato al dolore neuropatico attraverso l'attivazione dei canali del calcio e del sodio, l'attivazione della proteina chinasi C e la sensibilizzazione del recettore trk-B (5). In un recente studio un'antagonista del recettore AMPA (NS1209) è stato confrontato con la lidocaina e il placebo evidenziando una maggiore efficacia nel controllo dei sintomi correlati al dolore neuropatico(7).

Agonisti selettivi del recettore delta

Oltre alle nuove classi di farmaci sopraelencati, sono in corso di sviluppo clinico molecole selettivamente agoniste nei confronti dei recettori degli oppioidi. Recenti dati hanno sottolineato come gli agonisti selettivi del recettore delta degli oppioidi possano avere un'importante ruolo nel controllo del dolore infiammatorio. Il JNJ-20788560 (agonista selettivo del recettore Delta degli oppioidi) sembra inoltre non presentare, rispetto alla morfina, depressione respiratoria, tolleranza farmacologica e dipendenza fisica (8).

Il secondo filone di ricerca si basa invece sull'impiego di biotecnologie mirate a migliorare, attraverso nuove modalità di somministrazione, le performance e l'efficacia di molecole già note.

Il BEMA, un piccolo polimero bioerodibile sintetizzato per rilasciare velocemente una dose di farmaco attraverso le mucose, è disegnato per aderire alle mucose orali in meno di 5 secondi,

rilasciare velocemente il farmaco nella mucosa e dissolversi in 15-30 minuti (9). Il primo farmaco che ha utilizzato la tecnologia BEMA è l'Onsolis, una formulazione solubile orale di fentanyl. I dati clinici sembrano indicare come l'Onsolis sia più efficace del placebo nel controllo del dolore episodico intenso già dopo 15 minuti dalla somministrazione ($p=0,047$)(10).

Sempre allo scopo di aumentare la velocità di azione del farmaco, e quindi di migliorarne l'efficacia nel controllo del dolore episodico intenso, è stata sviluppata una formulazione ad assorbimento nasale di fentanyl. I risultati di uno studio di confronto verso il placebo, presentati all'ASCO annual meeting 2009, hanno sottolineato la rapidità e l'efficacia di azione del composto: trend dopo 5 minuti ($p=0,07$) e vantaggio significativo dopo 10 minuti ($p<0,001$) (11).

In questa breve analisi non sono stati citati gli studi sugli antagonisti del recettore μ degli oppioidi in quanto già ampiamente descritti nel capitolo della gestione degli eventi avversi degli oppioidi.

Numerosi appaiono ancora i temi da indagare e da valutare per ottimizzare la strategia terapeutica nei pazienti con dolore cancro-correlato. Bisognerà verificare se con l'ingresso nella pratica clinica dei nuovi farmaci e attraverso l'uso di nuove tecnologie, sarà possibile migliorare l'outcome dei pazienti. Inoltre, si dovrà testare il ruolo dei nuovi farmaci nella pratica clinica e, in particolare, sarà efficace l'eventuale ruolo dell'associazione con gli oppioidi di vecchia generazione.

Il dolore osseo indotto dal cancro: le target therapies

E' stata evidenziata l'attività osteoblastizzante e nocicettivizzante dell'Endotelina 1(ET1). Le sostanze [quali l'Atrasentan (ABT-627)], bloccanti il recettore ET-Ar, tramite il quale la ET1 agisce, antagonizzano anche l'effetto nocicettivo dell'ET1 stessa (12).

L'Osteoprotegerina (OPG) lega il "Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand" (RANKL) e lo toglie dal legame con RANK sugli osteoclasti, riducendo l'osteolisi. OPG fa anche regredire la riorganizzazione neurofunzionale delle corna laterali del midollo spinale. Purtroppo, vi sono dubbi sulle possibilità di sviluppo clinico del farmaco, per l'elevata stimolazione anticorpale che la caratterizza. Invece, il Denosumab (AMG162), anticorpo monoclonale diretto contro il RANKL, sembra avere una più elevata possibilità di inserimento in clinica (13).

Il Nerve Growth Factor (NGF) modula stati dolorosi infiammatori e neuropatici. E' stato evidenziato che Anticorpi anti-NGF sono in grado di ridurre il dolore sia in laboratorio che nell'uomo (14).

Bibliografia

1. Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW, Thrasher J et al: Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 274-278
2. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG et al: Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 63-70
3. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 393-406
4. Tassinari D, Maltoni M, Poggi B, Santelmo C. Efficacy and safety of intrathecal ziconotide (Z) in adults with severe chronic pain. Pooled analysis of randomized clinical trials (RCTS). *Proc 5th Research Forum of the European Association for Palliative Care (EAPC), Trondheim, 28-31 may 2008. Palliat Med* 2008: 487.
5. Schrijvers D: Pain Control in cancer: recent findings and trends. *Ann Oncol* 2007; 18(supplement 19): ix37-ix42.
6. Gunthorpe MJ, Chizh BA: Clinical development of TRPV1 antagonist: targeting a pivotal point in the pain pathway. *Drug Discov Today* 2009; 14: 56-67
7. Gormsen L, Finnerup NB, Almqvist PM et al: The efficacy of the AMPA receptor antagonist NS1209 and lidocaine in nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, three-way crossover study. *Anesth Analg* 2009; 108: 1311-1319

8. Codd EE, Carson JR, Colburn RW et al: JNJ-20788560 [9-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylidene)-9H-xantene-3-carboxylic Acid Diethylamide], a selective delta opioid receptor agonist, is a potent and efficacious antihyperalgesic agent that does not produce respiratory depression, pharmacologic tolerance, or physical dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 329: 241-251
9. <http://www.bdsinternational.com/BEMA.php>
10. Kapoor R, Finn A, Blum D, Giefer E: Rapid, effective, and sustained control of breakthrough pain (BTP) in cancer patients treated with BEMA (bioerodible mucoadhesive) fentanyl. *J Clin Oncol* 2008; 26(may 20 suppl):abs 9600.
11. Gabrail NY, Burton W, Reyes E, et al: The efficacy, tolerability, and speed of onset of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): a multicenter, placebo-controlled, double-blind, two-phase crossover study. *J Clin Oncol* 2009; 27(suppl; abs 9535)
12. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al: A phase III randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110(9): 1959-1966
13. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al: Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4431-4437
14. Sevcik MA, Ghilardi JR, Peters CM, et al: Anti-NGF therapy profoundly reduces bone cancer pain and the accompanying increase in markers of peripheral and central sensitization. *Pain* 2005; 115(1-2): 128-141

DOLORE REFRAATTARIO DI FINE VITA: LA SEDAZIONE PALLIATIVA

La sedazione palliativa o terminale è un intervento considerato importante nella strategia del controllo dei sintomi della fase terminale della malattia neoplastica.. In seguito all'ampio dibattito clinico-etico sul tema della sedazione palliativa, nell'ultimo decennio sono state pubblicate un certo numero di revisioni sull'argomento (1-3).

Una recente revisione mostra come la prevalenza sia molto variabile fra i dati riportati in letteratura, con percentuali che in cure palliative vanno dal 31 al 51%. I fattori potenzialmente associati a quest'ampia variabilità vanno dall'assenza di una definizione standardizzata e comunemente accettata del tipo di sedazione effettuata, a differenze culturali fra diverse nazioni alla variabilità delle popolazioni oggetto dei diversi studi (4).

Dai dati riportati nella review di Claessens (4) emerge che fra tutte le cause che giustificano il ricorso alla sedazione palliativa il dolore intrattabile (refrattario) costituisce dal 5 al 39% a seconda delle casistiche.

Non si ricava dalla letteratura la frequenza dell'uso della sedazione per il trattamento del dolore come unico sintomo refrattario da trattare, anche se l'esperienza di molti esperti lo considera un caso molto più raro rispetto alle indicazioni della dispnea e del delirium.

Dati della letteratura suggeriscono che la sedazione è utilizzata nel 20-30% dei malati in fase avanzata-terminale di malattia.

In una review pubblicata nel 2001 il ricorso alla sedazione avviene in presenza di agitazione nel 26% dei pazienti, di dolore non controllato (21%), di confusione (14%) e di distress respiratorio (12%) anche se nella maggior parte dei pazienti i sintomi presenti sono due o più (5). Il farmaco maggiormente utilizzato è il midazolam s.c. ad una dose media di 1.45 mg/h. anche se nessun farmaco appare superiore ad un altro nell'indurre la sedazione o in termini di tossicità.

La risposta, definita come un adeguato controllo dei sintomi con la sedazione varia tra il 75 e il 100% a seconda delle casistiche. Il tempo medio al decesso dopo l'inizio della somministrazione del farmaco per la sedazione è di 1.3 giorni, con un range che varia da poche ore a 29 giorni.

Un recentissimo lavoro italiano ha dimostrato che la sedazione palliativa non ha alcun impatto detrimentalmente sulla sopravvivenza (6).

In una review pubblicata nel 2003 (7) sono stati presi in considerazione 17 lavori che esaminano l'uso degli oppioidi nella fase terminale della vita. I pazienti che in questa fase beneficiano degli oppioidi variano dal 25 al 99%. La percentuale maggiore si registra nei pazienti ricoverati in hospice rispetto a quelli seguiti al domicilio.

Il numero dei pazienti in terapia con oppioidi aumenta con l'aggravarsi della malattia di base così come la quantità della dose di farmaco somministrato. Alcuni studi riportano che il 32-40% dei pazienti richiede un incremento importante della dose nelle ultime 24-48 ore di vita.

La dose media prescritta negli ultimi giorni di vita varia ampiamente a seconda delle casistiche, da 52 a 659 mg di morfina parenterale equivalente. La morfina è di gran lunga l'oppioide più utilizzato in questi studi. In tutti gli studi che hanno messo in relazione la sopravvivenza con l'uso di oppioidi, non è stata dimostrata una differenza di sopravvivenza tra i pazienti in terapia con alte dosi di oppioidi rispetto a quelli con dosi più basse.

La sedazione palliativa è raccomandabile come strategia terapeutica del dolore quando diviene sintomo refrattario ?

R35. La sedazione costituisce una valida opzione per il controllo dei sintomi refrattari, fra i quali può essere annoverato il dolore resistente ad un appropriato trattamento antalgico

Raccomandazione Positiva Forte

Bibliografia

1. Cherny NI. Sedation for the care of patients with advanced cancer. Nat Clin Pract Oncol 2006; 3:492-500.
2. Lo B, Rubinfeld G. Palliative sedation in dying patients JAMA 2005; 294:1810-1816
3. Cameron D, Bridge D, Blitz-Lindeque J. Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. SAMJ 2004; 94:445-449

4. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, et al.. Palliative sedation: a review of the research literature. *J Pain Symptom Manage* 2008; 36:310-333
5. Cowan JD, Walsh D. Terminal sedation in palliative medicine-definition and review of the literature. *Support Care Cancer* 2001, 9: 403-407
6. Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, et al. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1163-69
7. Sykes N, Thorns A The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 312-318

DOLORE ONCOLOGICO NELL'ANZIANO

Introduzione

Numerose segnalazioni di letteratura sottolineano come nei paesi occidentali si stia assistendo ad un progressivo invecchiamento della popolazione, con la inevitabile conseguenza di un aumento della prevalenza dei quadri morbosi tipici dell'età anziana (1). Il problema della prevalenza delle malattie neoplastiche nella popolazione anziana merita particolare attenzione per le implicazioni riguardo ai trattamenti antineoplastici, alle terapie di supporto, ed ai trattamenti palliativi in senso stretto (1-3). Nell'anziano trovano una declinazione particolare tutti i passaggi relativi alla gestione del dolore da cancro: identificazione, valutazione monitoraggio, trattamento e follow up nel tempo(4-5).

Il trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano è stato solo in parte studiato in letteratura, e le raccomandazioni dell'American Geriatric Society (AGS) (revisione ed aggiornamento sono previsti per fine 2009) sono in gran parte desunte da osservazioni fatte nella popolazione adulta ed estrapolate alla realtà della popolazione anziana (6-7).

Prima di una sintetica analisi della letteratura sono necessarie alcune premesse metodologiche e cliniche: -il controllo del dolore viene identificato quale outcome essenziale (per il quale si esprime un giudizio sulla qualità delle evidenze e sulla forza delle raccomandazioni) (metodologica); -la necessità a estrapolare dati da trial non dichiaratamente disegnati sulla popolazione anziana determina un abbassamento della qualità delle evidenze di almeno 1 punto (metodologica); -le difficoltà nella valutazione trasversale e prospettica del dolore nei trial rappresentano comunque un limite nella valutazione di efficacia (specie nelle popolazioni di anziani definiti "fragili") (clinica); - il rapporto beneficio/rischio di un trattamento analgesico nel paziente anziano deve comunque tenere in considerazione la sua potenziale fragilità, secondaria al fisiologico declino correlato all'invecchiamento, alle comorbidità potenzialmente presenti, ed alle politerapie frequentemente in uso in questa categoria di pazienti (clinica).

Abbiamo identificato i quattro quesiti su cui formulare le raccomandazioni:

- 1) La scala analgesica WHO può essere raccomandata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano?
- 2) Quali farmaci del I gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore da cancro di grado lieve nel paziente anziano?
- 3) I farmaci del III gradino possono essere raccomandati anche nel paziente anziano, in presenza di dolore da cancro moderato-severo?
- 4) I farmaci adiuvanti sono raccomandati nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?

1) L'applicazione della scala analgesica WHO nel trattamento del dolore da cancro è efficace nel trattamento del dolore da cancro in oltre 80% dei pazienti (8). L'approccio sequenziale che preveda l'impiego di analgesici non oppioidi→oppioidi deboli→oppioidi forti determina un controllo del dolore ed un favorevole rapporto efficacia/tollerabilità in oltre il 60% della popolazione anziana con dolore non oncologico (6-7). Considerata la non rappresentatività dei trial e delle raccomandazioni già esistenti in letteratura (popolazioni di pazienti adulti con dolore da cancro, e popolazione di pazienti anziani con dolore non oncologico), la qualità delle evidenze può essere definita come bassa.

Valutando il rapporto beneficio/rischio, considerando la scala analgesica WHO nel suo complesso (una analisi per singoli gradini, quesiti specifici, e considerazioni particolari verrà dettagliata nei paragrafi che seguono), assumendo una significativa efficacia (60%-80%) per una tossicità complessivamente contenuta e gestibile clinicamente, con qualità delle prove bassa, la forza delle raccomandazioni al trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano secondo la scala analgesica WHO può essere definita come positiva debole.

La scala analgesica WHO può essere raccomandata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano?

R36. La scala analgesica WHO dovrebbe essere utilizzata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano

Raccomandazione Positiva Debole

2) Pur esistendo in letteratura una serie di esperienze volte a limitare il significato dei FANS nell'approccio sequenziale al dolore da cancro secondo la scala analgesica WHO, ad oggi il loro ruolo appare clinicamente significativo sia nel trattamento del dolore da cancro di grado lieve, sia come farmaco da associare agli oppiacei in particolari condizioni di dolore moderato severo in cui la componente infiammatoria appare clinicamente significativa (9). Analogamente a quanto già osservato nel paragrafo precedente, la qualità complessiva per le evidenze a sostegno dei FANS nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano, nell'ambito di un approccio sequenziale secondo la scala analgesica WHO può essere definita come BASSA.

Se peraltro complessivamente non possono essere fatte distinzioni univoche su quali tra in FANS impiegare nel trattamento del dolore da cancro secondo la scala analgesica WHO nel paziente oncologico adulto, le differenze nel profilo di tollerabilità tra le molecole della categoria diventano significative nel paziente anziano, in ragione sia del fisiologico declino delle funzioni metaboliche del paziente anziano, sia delle potenziali comorbidità e politerapie eventualmente presenti nel singolo paziente. A questo proposito la American Geriatric Society (AGS) pone una distinzione tra il paracetamolo e i FANS, sottolineando come la priorità all'impiego clinico debba essere attribuita al paracetamolo rispetto ai FANS, e come allo stesso tempo l'impiego dei FANS debba considerarsi come controindicato in caso di comorbidità quali la poliangiosclerosi con sofferenza ischemica cronica (in particolare per il danno renale), le turbe emocoagulative, una storia di patologia peptica, le politerapie. Considerazioni ulteriori per la pratica clinica sono le seguenti. Tutti gli stati di insufficienza epatica grave (con o senza segni di scompenso acuto) rappresentano una controindicazione assoluta all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano. Tutti gli stati di epatopatia cronica con insufficienza epatica di grado moderato e alcolismo cronico rappresentano una controindicazione relativa all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano. La dose giornaliera massima per il paracetamolo nel paziente anziano non deve assolutamente superare i 4 grammi. E' fortemente sconsigliato l'impiego dei FANS in pazienti con comorbidità clinicamente significative o politerapie.

In tutti i pazienti anziani in trattamento con FANS (ad eccezione dei trattamenti con paracetamolo) andrebbe prevista una protezione gastrica con misoprostol o inibitori di pompa protonica.

Facendo proprie le raccomandazioni della AGS in termini di tollerabilità, e mutuando queste considerazioni in un rapporto rischio/beneficio, con qualità delle prove moderata, la raccomandazione all'impiego dei FANS quale primo gradino della scala analgesica WHO può essere così modulata:

Quali farmaci del I gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore da cancro di grado lieve nel paziente anziano?

R37. L'impiego del paracetamolo come primo farmaco del primo gradino della Scala OMS potrebbe essere raccomandato (ad eccezione che per i pazienti in insufficienza epatica e con epatopatia cronica)

Raccomandazione Positiva Debole

R37 bis. L'impiego dei FANS come primo farmaco del primo gradino della Scala OMS non dovrebbe, di norma, essere utilizzato

Raccomandazione Negativa Debole

3) Per quanto riguarda l'uso dei farmaci oppioidi (oppioidi deboli ed oppioidi forti), pur non esistendo dati univoci in letteratura, le evidenze a sostegno di un loro impiego nel paziente anziano con dolore da cancro di grado moderato-severo appaiono maggiormente mirate sulle problematiche specifiche della popolazione in oggetto, con una qualità che può essere considerata di grado moderata (7).

Il trattamento con oppiacei deve essere somministrato alle dosi minime efficaci e deve essere preceduto da una adeguata titolazione per identificare la dose minima efficace. Non esistono ad oggi evidenze a sostegno di una identificazione della molecola da impiegare "front-line" attraverso

test di sensibilità “in vivo”. La scelta della molecola da impiegare “front-line” deve tenere in considerazione delle caratteristiche cliniche del paziente (funzionalità d’organo, stato di idratazione, compliance al trattamento). I farmaci a emivita breve o intermedia sono da preferirsi a quelli a emivita lunga o molto lunga; per queste ultime categorie l’impiego clinico deve essere preceduto da una adeguata titolazione con farmaci ad emivita breve. Al momento della decisione terapeutica ad un trattamento con oppioidi dovrebbe sempre essere prevista una profilassi dei principali effetti collaterali previsti genericamente per la categoria di farmaci e specificamente per la molecola da adottare. Nella impostazione di un trattamento con oppiacei forti andrebbe previsto un approccio al trattamento del DEI, con l’impiego di farmaci al bisogno da associarsi al trattamento ad orari fissi per il dolore cronico. Considerato che “per dosi equianalgesciche” la efficacia clinica di tutti gli oppiacei ad oggi in commercio in Italia può essere considerata equivalente, il profilo di tollerabilità, i potenziali effetti di metabolici attivi, la forma farmaceutica, la compliance del paziente e la preferenza del paziente rappresentano i criteri per una scelta differenziale (6-7). La morfina orale, nelle sue formulazioni a pronto rilascio ed a rilascio controllato rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento del dolore moderato-severo del paziente anziano. L’ossicodone nella sua formulazione a rilascio controllato può essere considerato una alternativa alla morfina orale nel paziente anziano con dolore di grado moderato severo. L’ossicodone nella sua formulazione a pronto rilascio, in associazione al paracetamolo può solo occasionalmente sostituire la morfina orale a rilascio controllato, e non può essere impiegato quale alternativa alla morfina nella titolazione del dolore da cancro. Gli oppiacei transdermici possono essere usati in alternativa alla morfina in condizioni di subocclusione/occlusione intestinale o difficoltà nella minzione, anche se il loro uso deve essere monitorato con attenzione dati i rischi di tossicità aggiuntive gravi legate alla tipologia della molecola (in particolare per fentanyl) o alla forma farmaceutica transdermica (farmaci long-acting). Le caratteristiche farmacocinetiche del metadone ne controindicano, in maniera relativa, un suo impiego nel paziente anziano. L’idromorfone, nella sua formulazione in commercio in Italia come mono-somministrazione giornaliera, può essere impiegato in pazienti con difficile compliance ai trattamenti medici, ed elevato numero di somministrazioni di farmaci concomitanti nella giornata; le caratteristiche farmacocinetiche della molecola peraltro ne riducono in maniera significativa un suo impiego sistematico anche in pazienti con esigenze stabili di oppioidi. Il tramadolo, per caratteristiche farmacocinetiche può essere utilizzato in pazienti con dolore di grado moderato (II gradino secondo la scala WHO), anche se i possibili effetti collaterali ne raccomandano, nel paziente anziano, un uso attento e strettamente monitorato. Un uso protratto del tramadolo in caso di inefficacia relativa, o il passaggio a dosaggi elevati per dilazionare l’inizio di un trattamento con oppiacei forti non deve essere effettuato nella pratica clinica. La morfina orale, nella sua formulazione a pronto rilascio rappresenta il farmaco di scelta nel DEI del paziente anziano con dolore moderato severo da cancro in trattamento cronico con farmaci oppiacei. I dati a sostegno del fentanyl transmucosale nel DEI del paziente anziano non appaiono ad oggi sufficienti ad un suo impiego sistematico del DEI in questa tipologia di pazienti. La morfina parenterale può occasionalmente essere impiegata nel DEI del paziente anziano (paziente ricoverato con catetere venoso centrale, paziente con impossibilità all’assunzione di farmaci per os). La morfina in infusione continua (sottocutanea o endovenosa) non dovrebbe essere impiegata quale trattamento “front-line” del paziente anziano con dolore da cancro di grado moderato severo.

I farmaci del III gradino possono essere raccomandati anche nel paziente anziano, in presenza di dolore da cancro moderato-severo?

R38. Anche nell’anziano gli oppioidi per il dolore da cancro di intensità moderata-severa sono raccomandati e devono essere iniziati tempestivamente e in modo appropriato, senza dilazarne l’inizio con una eccessiva insistenza e permanenza sulla terapia con i farmaci del primo gradino.

Raccomandazione Positiva Forte.

4)Le evidenze a sostegno della efficacia dei farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano sono modeste, in quanto estratte da esperienze fatte o in popolazioni di pazienti

adulti nelle quali la percentuale di pazienti anziani era limitata, o in pazienti anziani con dolore non-oncologico. La qualità complessiva delle evidenze può essere definito come bassa.

Inoltre il rapporto benefici/rischi è tendenzialmente sfavorevole nel trattamento del paziente anziano data la significativa tossicità di alcuni tra i trattamenti adiuvanti maggiormente impiegati nel paziente con dolore da cancro. Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, doxepina) e la carbamazepina presentano un profilo di tollerabilità non favorevole nel paziente anziano ed andrebbero utilizzati unicamente in condizioni particolari, di effettiva necessità. Anche la carbamazepina nel dolore neuropatico andrebbe utilizzata solo in caso di effettiva necessità per lo sfavorevole profilo di tollerabilità. Il gabapentin può essere impiegato nel trattamento del dolore neuropatico anche in associazione a farmaci oppioidi; se ne raccomanda, comunque, una titolazione lenta ed un impiego prudente (specie se in associazione). Il pregabalin può occasionalmente essere impiegato nel trattamento del dolore neuropatico eventualmente in associazione a farmaci oppioidi. Il cortisone può essere impiegato in associazione a farmaci analgesici nel trattamento del dolore con significativa componente infiammatoria. I cortisonici andrebbero comunque impiegati con prudenza in associazione ai FANS (con la eccezione del paracetamolo), e preferenzialmente in associazione con misoprostol o inibitori di pompa protonica. Le associazioni tra farmaci adiuvanti andrebbero limitate il più possibile. Pur tenendo conto di tutte le considerazioni effettuate (qualità bassa), dalla letteratura emerge che il trattamento del dolore nel paziente anziano dovrebbe prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico

I farmaci adiuvanti sono raccomandati nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?

R39. Il trattamento del dolore nel paziente anziano dovrebbe prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico

Raccomandazione Positiva Debole

Nota. Pur giungendo in modo condiviso alla sintesi scelta per la formulazione, tre autori su sette ritenevano vi fossero prove tali da raccomandare il solo gabapentin, e non gli altri adiuvanti

Bibliografia

1. Yancik R, Reis LA. Cancer in older person: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004; 31: 125-296
2. Repetto L, et al. Linee guida AIOM 2008. Tumori dell'anziano (parte generale) <http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/1,20,1>
3. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patients: fatigue, pain and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 150-157
4. Barnabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA* 1998; 279: 1877-1882
5. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. Prevalence, di stress, management and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol* 2009; 20: 729-735
6. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. *JAGS* 2002; 50: S205-S224
7. http://www.americangeriatrics.org/education/pharm_management.shtml
8. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. *Semin Oncol* 2005; 32: 179-193
9. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975-1992

NOTA METODOLOGICA

Nel 1992 su JAMA appariva il primo lavoro che introduceva la Medicina Basata sull'Evidenza (EBM) quale criterio di analisi della letteratura scientifica a sostegno della pratica clinica quotidiana (1). Le due maggiori conseguenze che la applicazione della EBM ha portato possono essere evidenziate come segue: -la priorità delle informazioni provenienti da studi clinici controllati e meta-analisi; -la classificazione della qualità e del significato delle informazioni secondo scale identificate con lettere (A, B, C...), numeri romani (I, II, III...), o loro combinazioni (Ia, Ib, IIa...). Segnalazioni di letteratura in questi anni hanno però evidenziato come questo modello difficilmente si adatti alla realtà della terapia del dolore e delle cure palliative, in cui le caratteristiche della popolazione e degli end point presi in considerazione, e la difficoltà nella misura degli indicatori di efficacia, rendono difficile, se non addirittura impossibile, una caratterizzazione della efficacia di una strategia da applicare su larga scala nella pratica clinica (2-3).

Nel complesso, le intrinseche difficoltà nel disegno e nella conduzione dei trial clinici in terapia del dolore e in cure palliative favoriscono due potenziali errori nella analisi del dato di letteratura: - difficoltà ad attribuire adeguato significato ad atteggiamenti consolidati e di dimostrata efficacia nella pratica clinica (l'impiego della scala analgesica WHO nel dolore da cancro si basa unicamente su dati estratti da serie di pazienti, né appare eticamente proponibile un trial clinico controllato che ne validi l'impiego contro placebo); -tendenza a sottostimare la potenziale efficacia di una strategia terapeutica in quanto supportata da dati di letteratura gravati da bias di selezione o conduzione dello studio.

Le difficoltà ad estrarre dati di letteratura adeguati a formulare raccomandazioni in terapia del dolore sono evidenziate nel lavoro di alcune società scientifiche che hanno prodotto linee guida nel trattamento del dolore da cancro in questi anni, e che hanno comunque attribuito un punteggio alla qualità delle evidenze ritrovate in letteratura ed alla forza delle raccomandazioni da loro espresse (4-6). Senza entrare nel merito dei contenuti delle singole linee guida (argomento di altro paragrafo), ed analizzando unicamente il metodo di classificazione, si osserva come ad assunti chiave quali quello dell'impiego della morfina orale quale primo farmaco o della scala analgesica WHO quale strategia terapeutica, il modello "tradizionale" di classificazione, porti a raccomandazioni di bassa forza e qualità (vedi a titolo di esempio le linee guida EAPC sul trattamento con oppiacei del dolore da cancro) o a raccomandazioni basate unicamente sulla pratica clinica, ma non su evidenze di letteratura (vedi a titolo di esempio le linee guida ESMO sul trattamento del dolore da cancro).

Il metodo GRADE quale strumento di analisi del dato di letteratura

Come gruppo di lavoro dell'AIOM per la stesura delle linee guida sul trattamento del dolore da cancro abbiamo scelto il metodo GRADE quale strumento di analisi della qualità delle evidenze e di definizione della forza delle raccomandazioni (7-8).

La scelta è stata motivata da una serie di fattori che in sintesi possono così essere riassunti:

- metodo in grado di modulare in una raccomandazione informazioni provenienti dalla qualità delle informazioni presenti in letteratura, dalla efficacia clinica reale o presunta del farmaco o della strategia terapeutica, dal rapporto rischio/beneficio in una valutazione complessiva dell'impatto sulla pratica clinica;
- metodo in grado di modulare la qualità delle evidenze di letteratura sulla base del disegno dello studio (se studio clinico controllato, studio epidemiologico, serie di pazienti) e dei contenuti dello stesso in termini di outcome (outcome forte e significativo da un punto di vista clinico, outcome surrogato di efficacia, outcome secondario);
- metodo nuovo, ma già in uso da parte della Organizzazione Mondiale della Sanità, o di alcune tra le maggiori società scientifiche internazionali;

- metodo impiegato in oncologia nel contesto nazionale e in diversi progetti regionali o interregionali sulla valutazione della appropriatezza all'impiego di determinati farmaci o determinate strategie terapeutiche (9-11).

Il processo di analisi dei dati di letteratura esteso fino alla produzione e classificazione delle raccomandazioni può essere così sintetizzato:

- identificazione del quesito su cui articolare la ricerca di letteratura e formulare le eventuali raccomandazioni per la pratica clinica;
- identificazione del P.I.C.O. (Population, Intervention, Comparison, Outcome) sul quale articolare la ricerca;
- identificazione e classificazione dell'outcome in positivo (beneficio) o negativo (danno), ed importante ed essenziale, importante ma non essenziale, non importante e non essenziale.
- articolazione del lavoro sulla qualità dell'outcome.

L'analisi del dato di letteratura e la definizione della qualità delle evidenze

La classificazione del dato di letteratura per outcome identificato come importante (essenziale o non essenziale) è la seguente (tabella 15):

Tabella 15. Valutazione per ogni singolo outcome

Livello della qualità	Significato	Conseguenza
• Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	E' improbabile che ulteriori studi possano aumentarne il significato per la pratica clinica
• Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	Ulteriori studi potrebbero essere necessari a meglio definirne il ruolo clinico
• Bassa	I risultati sono poco credibili	Sono necessari ulteriori studi per caratterizzarne in maniera univoca il ruolo clinico
• Molto Bassa	I risultati sono totalmente inaffidabili	Non possono essere estratte considerazioni univoche per la pratica clinica.

L'attribuzione del livello della qualità delle evidenze viene fatta sulla base del disegno dello studio, seguendo un percorso analogo a quello già validato nei criteri che hanno preceduto il GRADE nell'ambito della Medicina Basata sull'Evidenza (1) La attribuzione della qualità provvisoria delle prove sulla base del disegno dello studio effettuata dal gruppo di lavoro AIOM è stata schematicamente la seguente:

- Studio clinico controllato o metanalisi di studi clinici controllati: qualità ALTA;
- Studi sperimentali non randomizzati: qualità MODERATA;
- Studi epidemiologici di coorte o caso-controllo: qualità BASSA
- Serie di pazienti e report di casi clinici: qualità MOLTO BASSA.

Il modello di attribuzione provvisoria veniva poi "modulato" sulla base di considerazioni aggiuntive, capaci di "aumentare" o "diminuire" la qualità delle prove nel giudizio finale, secondo criteri illustrati dal metodo GRADE e condivisi dal gruppo di lavoro, che possono così essere sintetizzati (tabella 16):

Tabella 16. Fattori di modulazione della qualità delle prove

Fattori capaci di diminuire il punteggio attribuito nella valutazione preliminare sulla qualità delle evidenze	<ul style="list-style-type: none">• Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella conduzione dello studio• Incoerenza tra i risultati riportati in differenti studi• Difficoltà nella trasferibilità dei dati (-1 o -2 livelli a seconda della rilevanza delle limitazioni)• Imprecisione o dispersione dei dati• Presenza o sospetto di “publication or reporting bias”
Fattori capaci di aumentare il punteggio attribuito nella valutazione preliminare sulla qualità delle evidenze	<ul style="list-style-type: none">• Associazione tra intervento ed outcome forte, Odds Ratio >2 (<0.5), confortato dalla presenza di più di una segnalazione da studio osservazionale o report di casi (+1 livello)• Associazione tra intervento ed outcome molto forte, Odds Ratio >5 (<0.2) (+2 livelli)• Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)

I giudizi preliminari di qualità venivano formulati indipendentemente da due membri del panel; il giudizio definitivo veniva condiviso da tutti i membri del panel con discussione in caso di incongruenze.

Il processo decisionale, e le procedure intrinseche al gruppo di lavoro sono illustrate in figura 4. (12).

L'analisi del rapporto beneficio/rischio

Il rapporto beneficio/rischio rappresenta un momento fondamentale nella definizione della forza delle raccomandazioni secondo il metodo GRADE (7,13). Significativi a questo proposito sia la identificazione degli end point di efficacia da parte del ricercatore (se maggiori o surrogati), sia il report del dato relativo alla tollerabilità/sicurezza della strategia terapeutica. Nell'ambito della analisi del rapporto beneficio/rischio da parte del gruppo di lavoro sul trattamento del dolore da cancro, è stata identificata la seguente scala sequenziale nella identificazione/definizione di un beneficio da trattamento/strategia terapeutica:

1. Controllo del dolore
2. Miglioramento della qualità della vita
3. Tollerabilità
4. Preferenze del paziente.

Nell'ambito della definizione dei rischi correlati al trattamento/strategia terapeutica è stata identificata la seguente scala sequenziale nella identificazione/definizione del rischio correlato al trattamento/procedura:

1. Rischio di effetto collaterale grave, potenzialmente letale
2. Rischio di effetti collaterali gravi, non potenzialmente letali
3. Rischio di peggioramento temporaneo della qualità della vita
4. Effetto collaterale lieve, potenzialmente (ma non necessariamente) limitativo la qualità della vita del paziente.

Un giudizio preliminare sul rapporto beneficio/rischio veniva formulato indipendentemente da due membri del panel; il giudizio definitivo veniva condiviso da tutti i membri del panel con discussione in caso di incongruenze.

La formulazione delle raccomandazioni.

Nel complesso il metodo GRADE prevede due raccomandazioni: una raccomandazione POSITIVA ed una raccomandazione NEGATIVA. A loro volta, sia la raccomandazione positiva che quella negativa sono sottoclassificate in raccomandazioni FORTI o DEBOLI, fino a prevedere quattro classi complessive di raccomandazione così rappresentate(13) (tabella 17):

Tabella 17. Forza e “direzione” delle raccomandazioni

Raccomandazione Positiva	Forte
	Debole
Raccomandazione Negativa	Forte
	Debole

Una raccomandazione positiva orienta il medico all’impiego del farmaco/strategia nella pratica clinica, ed una raccomandazione negativa orienta il clinico al non-impiego. Una raccomandazione forte raccomanda l’impiego/non-impiego nella gran parte dei pazienti, ad eccezione di alcuni casi particolari e con motivazione esauriente, ed una raccomandazione debole ne richiederebbe una sua contestualizzazione critica (positiva o negativa).

Volendo sintetizzare lo strumento delle raccomandazioni formulate secondo il metodo GRADE, le chiavi di lettura potrebbero essere così riassunte (tabella 18):

Tabella 18. Significato da attribuire alle raccomandazioni

Raccomandazione Positiva Forte	La strategia deve essere impiegata
Raccomandazione Positiva Debole	La strategia può essere impiegata
Raccomandazione Negativa Debole	La strategia non dovrebbe essere impiegata routinariamente
Raccomandazione Negativa Forte	La strategia non deve essere impiegata

La forza delle raccomandazioni riguarda sempre un impiego/non-impiego del farmaco o della strategia terapeutica nella gran parte dei pazienti, come pratica routinaria, al di fuori di progetti di ricerca. La differenziazione nelle quattro differenti classi stratifica, ma non include/esclude in maniera assoluta alcun approccio terapeutico: una contestualizzazione da parte del clinico sarà sempre possibile, modulando il dato di letteratura alle caratteristiche del paziente e della realtà clinico-assistenziale.

Ne consegue che una raccomandazione forte presupponga una relativa certezza riguardo ai dati di efficacia/tollerabilità, pur esistendo margine comunque per un uso/non-uso nella pratica clinica, ed una raccomandazione debole presuppone un quadro non univoco, con la necessità di ulteriori studi di conferma del dato.

La formulazione delle raccomandazioni per singolo quesito è stata formulata indipendentemente da due membri del gruppo di lavoro, e condivisa collegialmente con gli altri membri del gruppo; in caso di incongruenze il raggiungimento del consenso avveniva mediante discussione.

Il processo complessivo è illustrato in figura 5. A fine lavoro, viene allegato in Tabella 22 il quadro sinottico delle raccomandazioni, mentre nel Grafico 1 viene riportato il livello di consenso raggiunto nelle singole raccomandazioni

Bibliografia.

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-2425
2. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. JAMA 1995; 274: 1870-1873
3. Kaasa S, De Conno F. Palliative care research. Eur J Cancer 2001; 37: 153-159
4. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84: 587-593
5. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. Ann Oncol 2009; 20 (supplement 4): 170-173
6. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf
7. Guyatt H, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924-926

8. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-1497
9. Agenzia Sanitaria Sociale e Regionale, Regione Emilia Romagna, Dossier 172-2009. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui Farmaci Oncologici. Regione Emilia Romagna, 2009
10. De Palma R, Liberati A, Ciccone G, et al. Developing clinical recommendations for breast, colorectal, and lung cancer adjuvant treatments using the GRADE system: a study from the Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna Research Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1033-1039
11. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss172/link/doss172.pdf
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-998
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-1051

Figura 4. Il processo decisionale nella qualità delle evidenze

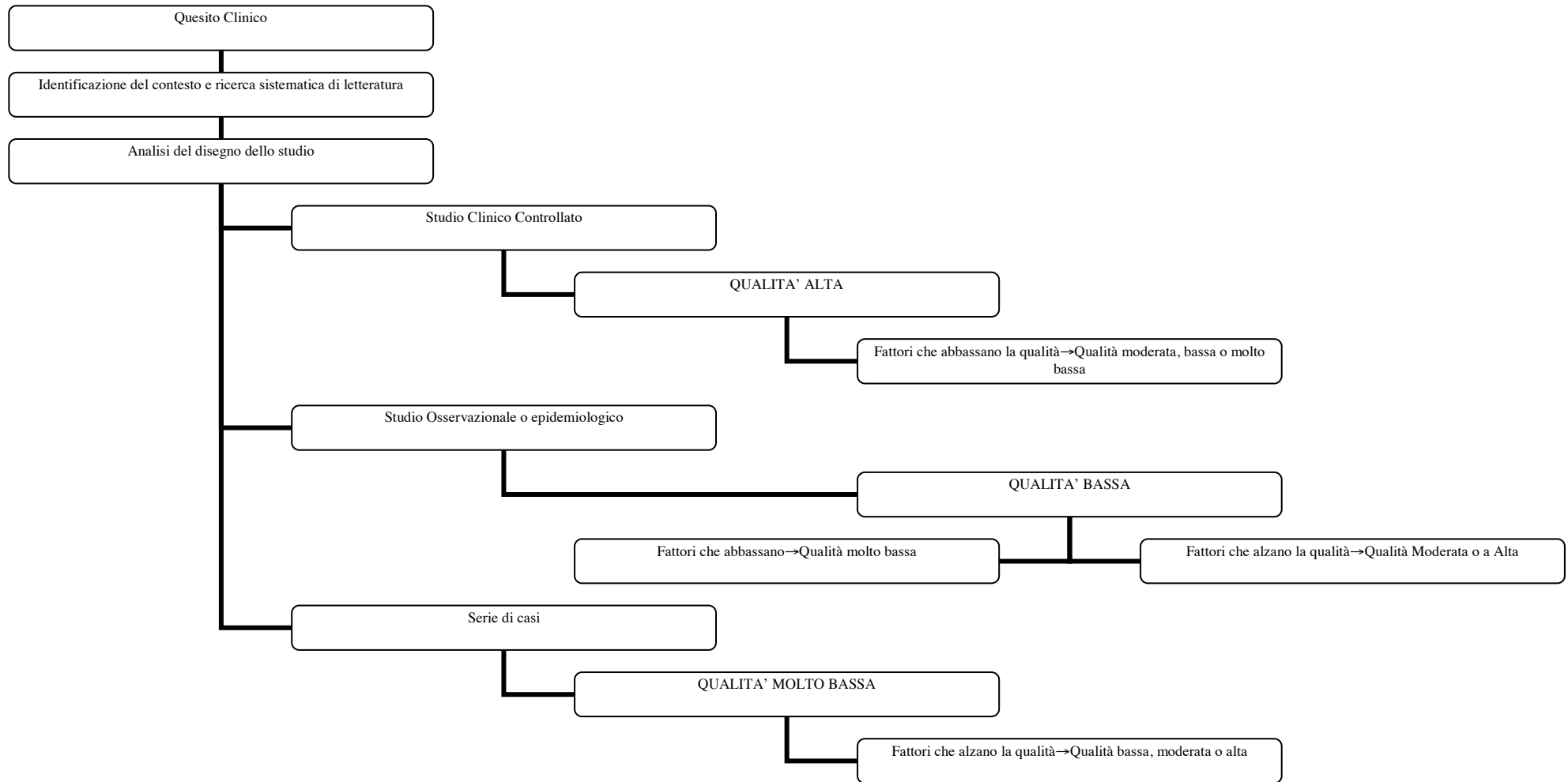
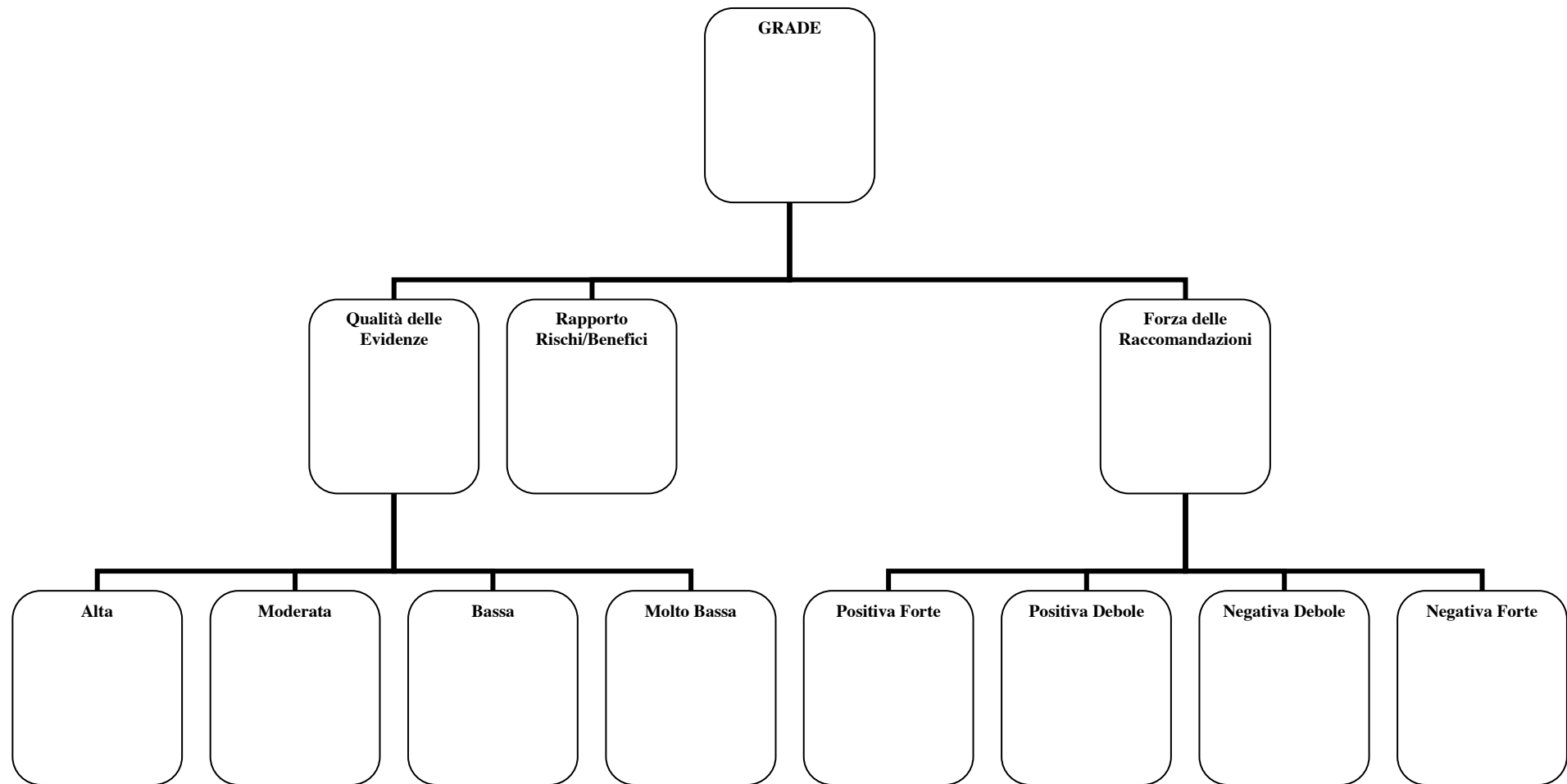


Figura 5. Articolazione del processo analitico/decisionale secondo il metodo GRADE



QUADRO SINOTTICO DELLE RACCOMANDAZIONI

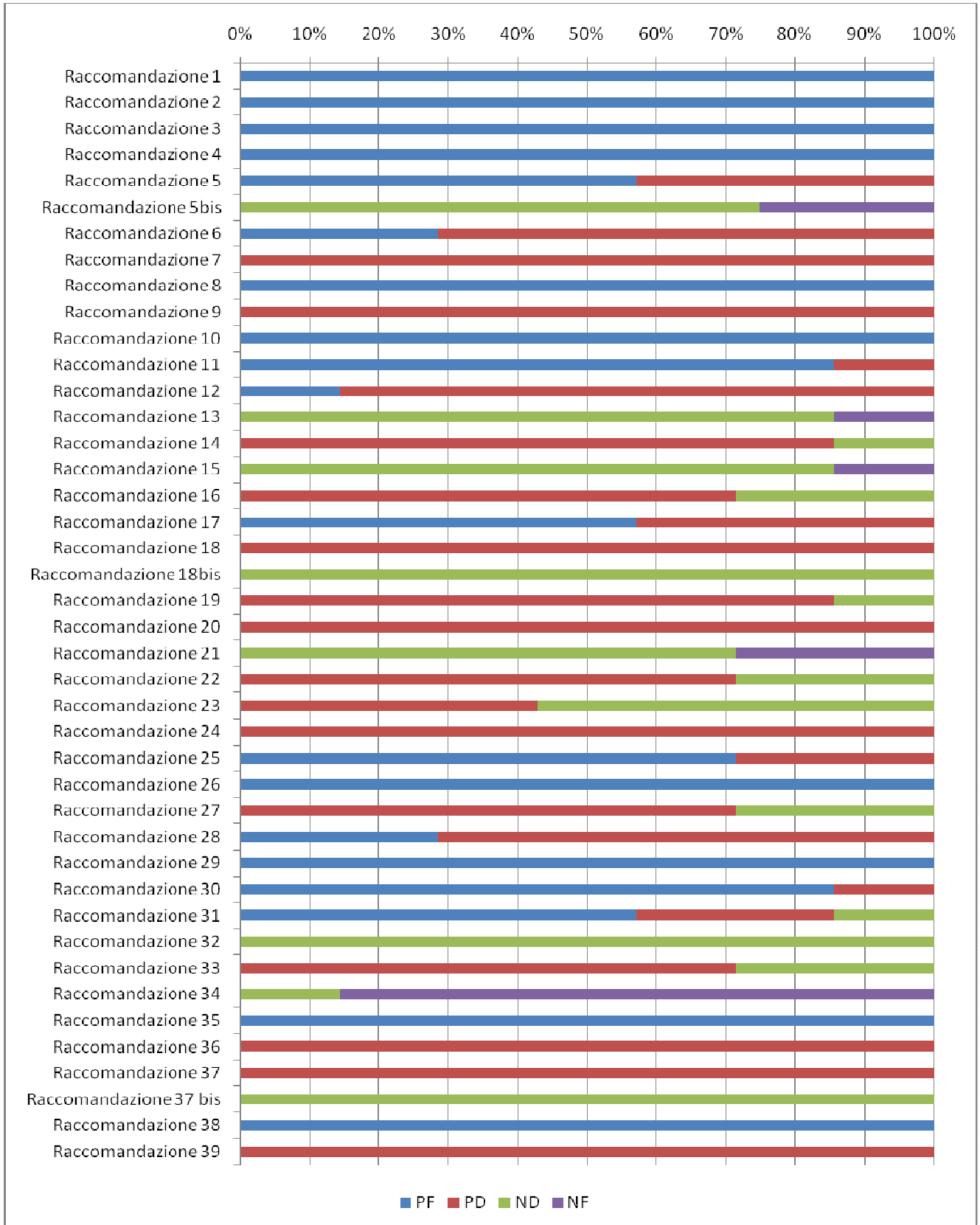
QUESITO	QUALITA' DELLE PROVE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
Quali sono gli aspetti da raccomandare come più rilevanti nella valutazione del dolore da cancro?	BASSA	R1 Per un'adeguata gestione del dolore da cancro si raccomanda la misurazione dell'intensità, delle eventuali esacerbazioni del dolore e del sollievo dato dalle terapie riferiti alle 24 ore precedenti; la valutazione di altri aspetti deve essere introdotta senza creare disagio al paziente	Raccomandazione Positiva Forte
Quali scale sono raccomandate nella misurazione dell'intensità del dolore da cancro?	BASSA	R2. Per la misurazione dell'intensità dolore oncologico si raccomanda l'uso della scala numerica a 11 livelli (0= nessun dolore, 10 peggior dolore immaginabile); in pazienti con disfunzioni cognitive si consiglia l'uso della scala verbale a 6 livelli (Nessun dolore, dolore molto lieve, dolore lieve, dolore moderato, dolore forte, dolore molto forte)"	Raccomandazione Positiva Forte
Con quale frequenza vanno rilevate le esacerbazioni del dolore da cancro?	BASSA	R3. Per la valutazione delle esacerbazioni si raccomanda di misurare la presenza di picchi di dolore più intenso nelle 24 ore precedenti la rilevazione. In caso di risposta affermativa, approfondire la valutazione al fine di arrivare ad una diagnosi di presenza o assenza di dolore episodico intenso secondo una definizione prestabilita"	Raccomandazione Positiva Forte
E' raccomandato l'uso di scale specifiche per indagare il sollievo del dolore?	BASSA	R4. Per la valutazione del sollievo dal dolore dato dai trattamenti si raccomanda l'uso di una scala specifica che rileva l'entità del sollievo nelle 24 ore precedenti la rilevazione; al fine di evitare confusione per il paziente, se l'intensità del dolore è stata rilevata con una scala numerica, per il sollievo si raccomanda di utilizzare una scala di valutazione verbale (nessun sollievo, sollievo leggero, sollievo moderato, sollievo elevato, sollievo completo).	Raccomandazione Positiva Forte
Il trattamento medico antineoplastico trova indicazione anche per un impatto positivo sul dolore?	MODERATA	R5. Specie nei trattamenti di prima linea delle neoplasie responsive, il trattamento medico antineoplastico deve essere effettuato anche per il suo potenziale impatto sul dolore (anche se in nessun caso sostituisce la terapia analgica specifica). R5 bis. In neoplasie non responsive o in linee successive di trattamento, le prove sono meno evidenti per cui la terapia antitumorale avente come obiettivo principale il trattamento del dolore va contestualizzata caso per caso.	Raccomandazione Positiva Forte Raccomandazione Negativa Debole
Sono raccomandati i FANS nel trattamento del dolore da cancro?	MODERATA	R6. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia la somministrazione dei FANS dovrebbe essere effettuata, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali	Raccomandazione Positiva Debole
Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II scalino delle linee guida dell'OMS come codeina o tramadolo?	MODERATA	R7. Un dolore da cancro di intensità lieve-moderata dovrebbe essere trattato con un oppioide come codeina o tramadolo	Raccomandazione Positiva Debole
Il trattamento del dolore da cancro da moderato a forte deve essere effettuato con oppioidi classificati al III scalino delle linee guida dell'OMS come morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, metadone ed idromorfone?	MODERATA	R8. Un dolore da cancro di intensità moderata-severa deve essere trattato con un oppioide come la morfina, il fentanyl, l'ossicodone, il metadone e l'idromorfone. La buprenorfina ha mostrato nei range di dosaggio impiegati di essere equivalente agli altri farmaci considerati. La scelta del farmaco deve privilegiare i preparati orali a lento rilascio e i preparati transdermici	Raccomandazione Positiva Forte
La titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti va effettuata con morfina a immediato rilascio o a rilascio controllato? La via orale e' la via di prima scelta nella titolazione dell'oppiode forte ?	BASSA	R9. Il trattamento iniziale con farmaci oppioidi per il dolore forte deve essere effettuato con una combinazione di un farmaco a lento rilascio e un farmaco a immediato rilascio. Per la scelta del farmaco dovrebbero essere utilizzate preparazioni orali di oppioidi a lento rilascio e di morfina a immediato rilascio.	Raccomandazione Positiva Debole
In caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie transdermica, sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla via orale nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?	MODERATA MODERATA	R10. In caso di impossibilità all'assunzione di oppioidi orali, il trattamento parenterale è fortemente raccomandato, a partire dalla via meno invasiva, la transdermica. R11. In presenza di dolore non controllato con le somministrazioni non invasive, e/o di sintomatologia ingravescente (vomito, nausea, disfagia o occlusione intestinale), la via di somministrazione di prima scelta è	Raccomandazione Positiva Forte Raccomandazione Positiva Forte

		l'infusione sottocutanea continua di morfina. Se la situazione clinica lo fa preferire, può essere utilizzata l'infusione intravenosa continua. In ambedue i casi, eventualmente, con la tecnica della Patient Controlled Analgesia (PCA). E' opportuno che questi trattamenti siano effettuati in collaborazione con uno specialista di cure palliative o della terapia del dolore	
La rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro ?	MODERATA	R12. La rotazione degli oppioidi è efficace per il controllo del dolore da cancro soprattutto quando sono presenti effetti collaterali che limitano l'aumento del dosaggio di un oppioide già in terapia e un controllo insufficiente del dolore. E' opportuno che questa procedura sia effettuata in collaborazione con uno specialista di cure palliative o della terapia del dolore	Raccomandazione Positiva Debole
Per controllare il mioclono indotto da oppioidi è raccomandato un approccio farmacologico?	MOLTO BASSA	R13. L'utilizzo di farmaci per il controllo del mioclono indotto da oppioidi non dovrebbe essere preso in considerazione	Raccomandazione Negativa Debole
E' raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?	MODERATA	R14. Pur essendo necessari ulteriori studi clinici per definire l'esatto ruolo degli psicostimolanti nel controllo della sedazione indotta da oppioidi, il loro utilizzo può essere preso in considerazione.	Raccomandazione Positiva Debole
E' raccomandabile l'utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?	BASSA	R15. L'utilizzo di farmaci antagonisti del recettore mu nel trattamento della depressione respiratoria da oppioidi deve essere posto in essere tempestivamente	Raccomandazione Positiva Forte
E' raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirio indotto dagli oppioidi?	BASSA	R16. L'utilizzo di farmaci neurolettici per il controllo del delirio da oppioidi viene suggerito in analogia al trattamento del delirium da altre cause. Tale raccomandazione viene effettuata pur nella consapevolezza che la maggior parte dei dati provengono da studi su delirium di varia origine e non specificamente da oppioidi, e che vanno cercate attentamente le possibili concause, per identificare quelle reversibili. Gli interventi vanno graduati (rimuovere le cause, considerare la rotazione degli oppioidi). L'interazione con un'equipe di cure palliative può trovare indicazione	Raccomandazione Positiva Debole
E' raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?	MODERATA	R17. L'utilizzo dei lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi deve essere effettuato in somministrazione profilattica	Raccomandazione Positiva Forte
Sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?	ALTA	R18. L'utilizzo di naloxone e methylnaltrexone nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione.. R18 bis L'utilizzo dell'Alvimopan nel controllo della stipsi indotta da oppioidi non dovrebbe essere preso in considerazione.	Raccomandazione Positiva Debole Raccomandazione Negativa Debole
Esistono trattamenti raccomandati per il prurito da oppioidi?	MODERATA	R19. Si raccomanda di affrontare il prurito da oppioidi con i farmaci (antistaminici, 5-HT3 antagonisti, antagonisti del recettore mu), sapendo che per molti di questi farmaci le evidenze di efficacia sono preliminari. E' possibile anche suggerire la rotazione dell'oppioide.	Raccomandazione Positiva Debole.
Esistono trattamenti raccomandati per il vomito da oppioidi?	BASSA	R20. Si raccomanda di affrontare il vomito da oppioidi in modo tempestivo. Alcuni farmaci sono in uso nella pratica clinica (Metoclopramide, Aloperidolo), altri sono oggetto di studi eseguiti per lo più in assetti diversi, quali il vomito post-operatorio: antagonisti del recettore mu, antagonisti del recettore 5-HT3, desametazone.	Raccomandazione Positiva Debole
Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica è raccomandabile un trattamento con soli farmaci adiuvanti?	BASSA	R21. Essendo il dolore oncologico misto e non a componente solo neuropatica, il trattamento con soli adiuvanti non dovrebbe essere effettuato	Raccomandazione Negativa Debole
Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico è raccomandabile, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno	BASSA	R22. Pur tenendo conto dell'origine per la maggior parte da lavori su pazienti non oncologici, l'aggiunta dell'adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione. In particolare, i dati con prove di evidenza moderata riguardano solo il gabapentin, mentre per tutti gli altri farmaci le evidenze sono di qualità inferiore. Nota. Pur giungendo in modo condiviso alla sintesi scelta per la formulazione, tre autori su sette ritenevano vi fossero prove tali da raccomandare il solo gabapentin, e non gli altri adiuvanti	Raccomandazione Positiva Debole

(gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali)?			
Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, è raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?	BASSA	R23 Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di steroidi non dovrebbe essere presa in considerazione, ad eccezione dei casi in cui ci si attenda un effetto antalgico secondario all'azione antiflogistica ed antiedemigena	Raccomandazione Negativa Debole
Sono raccomandati i bisfosfonati nel trattamento del dolore osseo da cancro?	ALTA	R24. L'uso dei bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore da cancro può trovare indicazione quale trattamento adiuvante, insieme ai farmaci antalgici della scala OMS	Raccomandazione Positiva Debole
E' raccomandabile l'utilizzo del fentanyl trans mucosale per il controllo del dolore episodico intenso ?	ALTA	R25. L'utilizzo del fentanyl trans mucosale nel controllo del dolore episodico intenso deve essere preso in considerazione.	Raccomandazione Positiva Forte
E' raccomandabile la titolazione della rescue dose di fentanyl trans mucosale nel trattamento del dolore episodico intenso?	ALTA	R26. L'utilizzo della titolazione della rescue dose di fentanyl trans mucosale nel trattamento del DEI deve essere presa in considerazione	Raccomandazione Positiva Forte
E' raccomandabile l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi nel trattamento del dolore episodico intenso?	BASSA	R27. L'utilizzo della morfina o di altri oppioidi per via orale a rapido rilascio, o della morfina per via parenterale nel controllo del DEI deve essere preso in considerazione.	Raccomandazione Positiva Debole
In presenza di dolore difficile da cancro, è raccomandata l'interazione con un'equipe di cure palliative?	MODERATA	R28. In presenza di dolore difficile da cancro, l'interazione con un'equipe di cure palliative può trovare indicazione	Raccomandazione Positiva Debole
La radioterapia sintomatica delle metastasi ossee dolenti trova indicazione?	ALTA	R29. La radioterapia sintomatica delle metastasi ossee dolenti deve essere effettuata	Raccomandazione Positiva Forte
Sono raccomandati approcci radioterapici ipofrazionati per il trattamento delle metastasi ossee dolenti nei pazienti con limitata attesa prognostica?	MODERATA	R30. In caso di limitata attesa prognostica, schemi radioterapici di ipofrazionamento sono comparabili, in termini di indice terapeutico, agli schemi convenzionali.	Raccomandazione Positiva Forte
La terapia radio metabolica delle lesioni ossee dolenti multiple è raccomandata?	MODERATA	R.31 La terapia radio metabolica delle metastasi ossee dolenti multiple deve essere presa in considerazione solo in casi selezionati a seconda dell'istotipo del tumore primitivo, della prognosi, del performance status	Raccomandazione Positiva Forte
Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia è raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?	BASSA	R32. La somministrazione dei farmaci per via rachidea non dovrebbe essere utilizzata come terapia di prima linea, ma essere riservata come terapia per il dolore difficile di casi selezionati	Raccomandazione Negativa Debole
Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatica o delle strutture viscerali celiache è raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?	MODERATA	R33. La neurolisi del celiaco deve essere presa in considerazione.	Raccomandazione Positiva Debole
Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia è raccomandabile l'esecuzione di una neuro lesione chimica o fisica?	BASSA	R34. Le neurolisi chimiche o fisiche non devono di norma essere effettuate	Raccomandazione Negativa Forte
La sedazione palliativa è raccomandabile come strategia terapeutica del dolore quando diviene sintomo refrattario ?	MODERATA	R35. La sedazione costituisce una valida opzione per il controllo dei sintomi refrattari, fra i quali può essere annoverato il dolore resistente ad un appropriato trattamento antalgico	Raccomandazione Positiva Forte
La scala analgesica WHO può essere raccomandata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano?	BASSA	R36. La scala analgesica WHO dovrebbe essere utilizzata come gold standard nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano	Raccomandazione Positiva Debole
Quali farmaci del I gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore da cancro	MODERATA	R37. L'impiego del paracetamolo come primo farmaco del primo gradino della Scala OMS potrebbe essere raccomandato (ad eccezione che per i pazienti in	Raccomandazione Positiva Debole

di grado lieve nel paziente anziano?		insufficienza epatica e con epatopatia cronica) R37 bis L'impiego dei FANS come primo farmaco del primo gradino della Scala OMS non dovrebbe, di norma, essere utilizzato	Raccomandazione Negativa Debole
I farmaci del III gradino possono essere raccomandati anche nel paziente anziano, in presenza di dolore da cancro moderato-severo?	MODERATA	R38. Anche nell'anziano gli oppioidi per il dolore da cancro di intensità moderata-severa sono raccomandati e devono essere iniziati tempestivamente e in modo appropriato, senza dilazionarne l'inizio con una eccessiva insistenza e permanenza sulla terapia con i farmaci del primo gradino.	Raccomandazione Positiva Forte
I farmaci adiuvanti sono raccomandati nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?	BASSA	R39. Il trattamento del dolore nel paziente anziano dovrebbe prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico Nota. Pur giungendo in modo condiviso alla sintesi scelta per la formulazione, tre autori su sette ritenevano vi fossero prove tali da raccomandare il solo gabapentin, e non gli altri adiuvanti	Raccomandazione Positiva Debole

LIVELLO DI CONSENSO RAGGIUNTO NELLE SINGOLE RACCOMANDAZIONI



Legenda: PF: Positiva Forte; PD: Positiva Debole; ND: Negativa Debole; NF: Negativa Forte.